

**EFFECTIVIDAD DE LOS AGENTES FARMACOLÓGICOS EN LA PROFILAXIS DE LA
PANCREATITIS AGUDA POSTERIOR A COLANGIOGRAFÍA RETROGRADA
ENDOSCÓPICA. META-ANÁLISIS EN RED**



EDGAR JULIAN ROJAS VICTORIA, MD

***Trabajo de Investigación para optar al
título de Magíster en Epidemiología***

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
SANTIAGO DE CALI, COLOMBIA
2020**

**EFFECTIVIDAD DE LOS AGENTES FARMACOLÓGICOS EN LA PROFILAXIS DE LA
PANCREATITIS AGUDA POSTERIOR A COLANGIOGRAFÍA RETROGRADA
ENDOSCÓPICA. META-ANÁLISIS EN RED**



EDGAR JULIAN ROJAS VICTORIA, MD

*Trabajo de Investigación para optar al
título de Magíster en Epidemiología*

HERNEY GARCIA PERDOMO

Director de trabajo de grado

UNIVERSIDAD DEL VALLE

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

SANTIAGO DE CALI – COLOMBIA

2020

Nota de aceptación

Firma del presidente del Jurado.

Firma del Jurado.

Firma del Jurado.

Santiago de Cali, Julio de 2020

DEDICATORIA

A mi Madre Lucila quien me inspiro a seguir el camino de la academia, mi padre Edgar quien me mostro que el trabajo y la disciplina son el camino, mi hermano José quien me enseñó que es el amor y a Sara mi compañera, mi pareja y mi amor quienes me apoyaron en estos 3 años y estuvieron ahí cuando más los necesite.

AGRADECIMIENTOS

A Sara quien fue participe activa de este proyecto.

A mis compañeros quienes me acompañaron durante 2 años todos los fines de semana haciendo de la maestría la mejor experiencia académica de mi vida.

A Laura por echarme una mano en los momentos finales.

A Fabian por que en su trabajo surgió la curiosidad por la ciencia.

A mi tutor El Dr. Herney García quien con su paciencia y conocimiento hizo que este sueño pudiera ser una realidad.

A la escuela de salud pública y a sus profesores porque son ellos quienes hacen del edificio 118 un lugar rebotante de conocimiento y gestor de cambios sociales.

A la Universidad del Valle.

Contenido

1. RESUMEN.....	8
2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	10
3. REVISIÓN DE LA LITERATURA	11
3.1. Descripción de la condición	11
3.2. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN	13
3.3. COMO PODRÍA FUNCIONAR ESTA INTERVENCIÓN	14
3.4. PORQUE ES IMPORTANTE HACER ESTA REVISIÓN.....	15
4. OBJETIVO	15
5. METODOLOGÍA.....	15
5.1. Criterios de inclusión	16
5.2. Fuentes de información	16
5.3. Recolección de datos	17
5.4. Análisis de datos/Síntesis de resultados	17
5.5. Riesgo de sesgo	17
5.6. Geometría de la red.....	18
5.7. Evaluación de Inconsistencias.	18
6. RESULTADOS	18
6.1. Selección de estudios	18
6.2. Características de estudios incluidos	20
6.3. Estudios excluidos.....	20
6.4. Resumen de la red geométrica	20
6.5. Riesgo de sesgo en los estudios incluidos	27
6.6. Pancreatitis aguda post-CPRE	30
6.7. Exploración de inconsistencias.....	32
7. DISCUSIÓN	32
8. CONCLUSIÓN	36
9. REFERENCIAS	36
Anexo 1.....	48

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1. Ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis en red	22
---	-----------

CONTENIDO DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios clínicos.	19
Figura 2. Red para pancreatitis aguda post-CPRE.	21
Figura 3. Evaluación del riesgo de sesgo	27
Figura 4 Evaluación del riesgo de sesgo por cada estudio	28
Figura 5. Forrest Plot para pancreatitis aguda post-CPRE.....	31

1. RESUMEN

Introducción: La pancreatitis aguda post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) afecta a numerosos pacientes con consecuencias biopsicosociales y económicas. Existen intervenciones farmacológicas profilácticas que pueden reducir la presentación del evento.

Objetivo: Determinar la efectividad de los diferentes agentes farmacológicos en la prevención de la pancreatitis aguda post CPRE en pacientes de riesgo.

Diseño del estudio: Meta-análisis en red.

Métodos: Se incluyeron ensayos clínicos de intervenciones farmacológicas para profilaxis de la pancreatitis aguda post-CPRE. El evento evaluado fue pancreatitis aguda. Se realizó la búsqueda en MEDLINE (OVID), EMBASE y Cochrane Central Register of Controlled Trials desde el inicio hasta 2019. Se reportó la información sobre riesgos relativos (RR) con un intervalo de confianza del 95%. Se evaluó la heterogeneidad mediante el test I^2 . Las opciones farmacológicas significativas resultantes fueron comparadas con el resto de los tratamientos.

Resultados. Un total de 84 fueron incluidos para el análisis. En ellos, se incluyeron 30463 pacientes. El promedio de edad fue 59.3 años (DE ± 7.01). La heterogeneidad entre estudios fue baja ($I^2=34.4\%$) sin inconsistencias ($p=0.2567$). La pancreatitis post CPRE fue menor en profilaxis con AINES (RR 0.65 IC95% [0.52 a 0.80]), hidratación agresiva con Lactato Ringer (RR 0.32 IC95% [0.12-0.86]), AINES + dinitrato de Isosorbide (RR 0.28 IC95% [0.11-0.71]) y somatostatina y análogos (RR 0.54 [0.43 a 0.68]) comparados con placebo. No se encontraron diferencias significativas entre la efectividad de los cuatro tratamientos.

Conclusiones: Los AINES, la somatostatina y análogos, AINES + dinitrato de Isosorbide, y la hidratación agresiva con lactato ringer son estrategias farmacológicas que pueden prevenir la pancreatitis post CPRE al compararse con placebo. Se requieren más ensayos clínicos para determinar la efectividad de estos fármacos.

Palabras clave: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica; Pancreatitis; prevención & control; Meta-análisis

Keywords: Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde; Pancreatitis; prevention & control; Meta-Analysis.

2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La pancreatitis aguda ha sido tradicionalmente una de las complicaciones más frecuentes posteriores a la realización de la colangiografía endoscópica retrograda (CPRE) (1) con una incidencia que de aproximadamente 9.7% y una tasa de mortalidad estimada de 0.7% y costos que podrían ascender a casi 200 millones de dólares anualmente por esto se han llevado a cabo múltiples estudios con el fin de establecer qué tipo de intervención puede mejorar el pronóstico de los pacientes que son sometidos a este procedimiento, por lo tanto realizaremos una evaluación de las medidas profilácticas que hayan sido estudiadas en los diferentes ensayos clínicos publicados hasta la fecha con el fin de establecer la efectividad de estas.

La colangio-pancreatografía endoscópica como veremos posteriormente es un procedimiento efectuado frecuentemente en la práctica clínica de los pacientes con patología hepato - bilio-pancreática, las patologías que se pueden tratar mediante este son múltiples entre las que se encuentran la coledocolitiasis, lesiones de vía biliar, la presencia de neoplasias pancreato-biliares, compresión extrínseca en lesiones metastásicas de otros tumores gastrointestinales, en eventos postoperatorios de procedimientos tan habituales como la colecistectomía entre otros.

En la práctica clínica es frecuente la presentación de complicaciones que se pueden dividir en relacionados al procedimiento como son la hemorragia, pancreatitis, perforación duodenal, sangrado entre otras y las no relacionadas con la endoscopia como son depresión respiratoria y la hipertensión,

Siendo la pancreatitis la una de las principales complicaciones del CPRE surge entre muchos investigadores la pregunta si existen medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas que puedan disminuir la presentación de esta complicación.

3. REVISIÓN DE LA LITERATURA

3.1. Descripción de la condición

La presencia litiasis biliar de cualquier etiología es de aproximadamente el 15% de la población norteamericana (2), después de la colecistitis aguda la principal complicación derivada de presencia de colelitiasis en la sociedad occidental es la coledocolitiasis y esta se presenta en 10 al 20% de los pacientes (3) el CPRE (4) es una técnica diseñada no solo para el manejo de la coledocolitiasis y otros tipos de ictericias obstructivas. sino que en la actualidad es ampliamente usada para procedimientos diagnósticos y terapéuticos de la vía biliar y pancreática; el CPRE consiste en una técnica mixta endoscópica y fluoroscópica en la que un endoscopio de visión lateral con un canal de trabajo es llevado hasta la 2da porción del duodeno y de esta manera es posible por vía de la papila duodenal mayor (3),(4) el paso de instrumentos para diagnóstico, manejo o aplicación de contraste lo que hace de esta técnica una de las más útiles herramientas para el manejo de la patología del componente anatómico hepato - bilio – pancreático.

La pancreatitis post CPRE es la complicación más común derivada del uso de la colangiografía retrograda endoscópica (5–8) tanto para el diagnóstico como para el manejo de las múltiples patologías que afectan al árbol bilio - pancreático, su incidencia es reportada varia ampliamente entre el 9 y el 15% (1,9) mientras en otras series se describen incidencias variables de entre el 2.1 y 24.4% (10), en una revisión sistemática de la literatura publicada por Chen y col. (5) en el 2014 se encontró que la incidencia fue de 3.47% (95% IC 1.65-4.61) y una mortalidad asociada de 3.08 (95% IC 1.65-4.51), los costos de manejo de la pancreatitis post CPRE ascendían en 2012 a 150 millones de dólares y en 2015 se estimaban en casi 200 (1,11)

Se ha sugerido en múltiples estudios que la pancreatitis post CPRE es una entidad completamente diferente de la pancreatitis aguda (10,12) por lo que se han hecho diferentes estudios para identificar los factores de riesgo relacionados a desarrollar pancreatitis aguda post CPRE (5–7,13), estos factores de riesgo tradicionalmente se han dividido en:

Factores relacionados al paciente

- Sexo femenino OR= (1.46, 95%CI: 1.30e1.64).
- Episodios previos de pancreatitis (OR = 2.03, 95%CI:1.31-3.14)
- Disfunción del esfínter de Oddi. (OR = 2.04, 95%CI: 1.73-2.33).
- Neoplasia papilar intraductal mucinosa (OR $\frac{1}{4}$ 3.01, 95%CI: 1.34~6.77).
- Episodios previos de pancreatitis aguda post CPRE (OR = 2.90, 95%CI: 1.87-4.48)

Factores relacionados al procedimiento

- Dificultad en la canulación (OR = 3.49, 95%CI: 1.364-8.925).
- Esfinterotomía endoscópica (OR = 1.39, 95%CI:1.09~1.79)
- Pre corte de la papila para Esfinterotomía (OR = 2.30, 95%CI: 1.85~2.85).
- Inyección de contraste en el ducto pancreático (OR: = 1.62, 95% CI: 1.31e1.99)

La fisiopatología de la pancreatitis aguda post CPRE no es bien entendida pero se han descrito múltiples mecanismos de agresión (14) que podríamos definir como un evento multifactorial que incluye; una combinación de eventos químicos, mecánicos, hidrostáticos, térmicos, enzimáticos, alérgicos y microbiológicos sin embargo si tenemos en cuenta que entre los factores de riesgo descritos se encuentran varios relacionados con el procedimiento podemos inferir que un porcentaje importante de estos eventos se pueden derivar de agresión sobre la papila o el esfínter de Oddi.

La clasificación de la pancreatitis aguda post CPRE no difiere de la clasificación planteada por la clasificación revisada de Atlanta (15), en la cual se divide esta entidad en Leve y Severa según las diferentes escalas aplicadas (Apache y Marshall) y los criterios diagnósticos planteados para la entidad son, Elevación de Amilasa sérica > 3 veces el valor normal 24 horas post procedimiento, aumento del dolor abdominal en banda irradiado al dorso, Cambios radiológicos consistentes con el diagnóstico de pancreatitis y que estos síntomas requieran hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria en pacientes hospitalizados (16). Por lo tanto, entendemos que las complicaciones posteriores a la realización de CPRE son frecuentes y tienen significancia en la práctica clínica por lo tanto es necesario preguntarnos ¿Existen diferencias en la efectividad de las terapias farmacológicas usadas como profilaxis de pancreatitis aguda post CPRE?

3.2. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Con el fin de prevenir la pancreatitis aguda post CPRE se han usado múltiples intervenciones entre las que se encuentran Hidratación agresiva con cristaloides como nos muestra la experiencia de Choi y col-2017(17) en donde observamos que los pacientes que recibieron Hidratación agresiva con cristaloides desarrollaron menos episodios de pancreatitis que el grupo control, de la misma manera Park y col 2018 (18) en su trabajo también encontraron que en una comparación de grupos de acuerdo a el tipo de régimen de hidratación recibido y el grupo de hidratación endovenosa agresiva mostro reducción en las presentación de pancreatitis post CPRE, por otro lado inhibidores de la proteasa como el Nafamostat por vía Endovenosa han sido evaluados por Yu y col en 2015 (19) y se observó que con dosis entre 20 y 50 mg disminuye el riesgo de presentación de Pancreatitis post CPRE, en otro trabajo Ishiwatari y col en 2016 evaluaron la administración de diclofenac por vía oral en 3 dosis de 50 mg (20) en donde se evaluó el desarrollo de Pancreatitis aguda post CPRE, también Sun en 2014 y Patai en 2015 (21,22) evaluaron la eficacia de Aines usados por Vía rectal (diclofenac e indometacina vs

placebo) de esta forma la literatura disponible actualmente nos ofrece una gama amplia de intervenciones que nos proponemos evaluar, y si bien se han publicado otras revisiones como las de Akshintala (23) que han mostrado la ventaja del uso de ciertos fármacos en su análisis incluyen intervenciones endoscópicas o quirúrgicas de la vía biliar que no serán objeto de la evaluación en este trabajo y al igual que el autor mencionado previamente haremos un diseño de meta-análisis en red que nos permitirá efectuar comparaciones múltiples entre las diferentes estrategias farmacológicas para la profilaxis de la pancreatitis aguda post CPRE pero en este caso no incluiremos esas intervenciones endoscópicas o procedimentales ya que estas de por si pueden tener otras complicaciones derivadas que pueden alterar las comparaciones efectuadas y los resultados.

3.3. COMO PODRÍA FUNCIONAR ESTA INTERVENCIÓN

Múltiples teorías se han desarrollado con el fin de explicar la causa y los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se desarrolla la pancreatitis aguda post CPRE entre estos los más importantes consisten en la presencia un evento isquémico o inflamatorio transitorio causado por diversos mecanismos entre estos disminución de las presiones arteriales medias de los pacientes durante el intraoperatorio o la presencia de una leve agresión local mediante la canulación o inyección de contraste en el ducto pancreático. Teniendo en cuenta estas premisas se han planteado diversas hipótesis que consisten por ejemplo para el caso del uso de soluciones isotónicas el mecanismo fisiopatológico descrito consiste en mediante aumentar la presión arterial media mediante esquemas de hidratación y con esto mejorar la perfusión de órganos y tejidos mejorando el evento isquémico descrito previamente y con esto la presentación de Pancreatitis como complicación derivada de la realización de CPRE, también la utilidad del uso de AINES como profilaxis farmacológica busca usar sus propiedades inhibitoras sobre la fosfolipasa A2, la cascada de la ciclooxigenasa y las interacciones neutrófilo-endotelio diferentes vías en busca de disminuir la activación de la cascada de inflamación (12,20) propia de

la realización del mencionado procedimiento, para el efecto de los inhibidores de la proteasa como el Nafamostat (13,23) el mecanismo de acción descrito es la inhibición del tripsinógeno que es una pro enzima secretada por el páncreas que tiene su función fundamental en el metabolismo de las proteínas y se ha vinculado con el desarrollo de pancreatitis en pacientes sometidos a colangiografía endoscópica, es decir que al igual que la fisiopatología del desarrollo del desenlace es multifactorial las intervenciones en busca de profilaxis farmacológica se han abordado desde diferentes mecanismos de acción y teorías fisiológicas en busca de prevenir la pancreatitis como complicación de la colangiografía endoscópica retrograda.

3.4. PORQUE ES IMPORTANTE HACER ESTA REVISIÓN

La pancreatitis aguda post CPRE. afecta año a año a numerosos pacientes con consecuencias individuales, familiares, sociales y económicas a gran escala por lo que se hace importante establecer si las medidas usadas para prevenir la pancreatitis post CPRE pueden aportar beneficio a los pacientes de alto riesgo para definir los protocolos necesarios para mejorar las tasas de presentación de la mencionada complicación y la calidad de vida de los pacientes en quien se practica este procedimiento.

4. OBJETIVO

Determinar la efectividad de los diferentes agentes farmacológicos en la prevención de la pancreatitis aguda post CPRE en pacientes de riesgo.

5. METODOLOGÍA

Se realizó esta revisión de acuerdo con las recomendaciones de Cochrane Collaboration siguiendo los estatutos PRISMA. Esta revisión se encuentra registrada en PROSPERO (CRD42018114302).

5.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que incluían pacientes evaluados con intervenciones farmacológicas para la profilaxis de la pancreatitis aguda posterior a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). La intervención fue cualquier terapia farmacológica para la profilaxis de pancreatitis post CPRE. El objetivo primario fue la efectividad de dichos diferentes agentes farmacológicos, definida como la frecuencia de la presencia de pancreatitis post CPRE reportados por los autores. Se definió el evento de pancreatitis aguda post CPRE como dolor en banda irradiado dorso, de localización epi-mesogástrica de tipo cólico urente u opresivo que no cede a la administración de manejo sintomático y/o elevación de amilasa sérica más de tres veces el valor normal en las 24 horas posteriores al CPRE y/o La presencia de cambios radiológicos consistentes con el diagnóstico de pancreatitis aguda.

Para todos los objetivos, los estudios debían tener al menos 24 horas de seguimiento. No hubo restricciones de lenguaje en la búsqueda. Se excluyeron trabajos realizados en animales e intervenciones no farmacológicas quirúrgicas o endoscópicas.

5.2. Fuentes de información

La búsqueda de literatura fue llevada a cabo de acuerdo con las recomendaciones de Cochrane. Se utilizaron los términos medical subject headings (MeSH), Emtree language, decriptores de ciencias de la salud (DeCS), y palabras relacionadas en una estrategia de búsqueda (Anexo 1). Se realizó la búsqueda en MEDLINE (OVID), EMBASE y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) desde el inicio hasta diciembre de 2019.

5.3. Recolección de datos

Se inspeccionó cada referencia por título y resumen. Posteriormente se revisaron los artículos completos de los estudios aplicando los criterios de inclusión y exclusión y se extrajeron los datos. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los datos relevantes fueron recolectados usando una herramienta estandarizada de extracción de datos que incluía las siguientes variables: Nombre de los autores, año de publicación, título, diseño del estudio, ubicación geográfica, objetivos, edad, género, número de participantes, conflictos de interés, intervención, variables clínicas y paraclínicas de seguimiento y desenlace (pancreatitis).

5.4. Análisis de datos/Síntesis de resultados

El análisis estadístico se realizó en R con el modelo frecuentista de la librería *netmeta* junto con el comando *netmeta*. Para desenlaces categóricos se reportó la información sobre riesgos relativos (RR) con un intervalo de confianza del 95% de acuerdo con el tipo de variables estudiadas. Posteriormente, la información fue agrupada mediante un meta-análisis de efecto aleatorio de acuerdo con la heterogeneidad esperada.

La heterogeneidad fue evaluada usando el test de I^2 . Los supuestos de transitividad fueron tenidos en cuenta y evaluados de acuerdo con el tipo de comparaciones. Se consideró las similitudes y posibles modificaciones de efecto durante las diferentes comparaciones apareadas o no.

5.5. Riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo para cada estudio fue realizada usando la herramienta proporcionada por Cochrane Collaboration para la evaluación del riesgo que incluye. Dos investigadores independientes juzgaron el posible riesgo con la información extraída que se clasificó como “alto riesgo” “bajo riesgo” o “no

claridad de riesgo”. Se construyó una representación gráfica del riesgo de sesgo usando la herramienta de la colaboración Cochrane REVMAN 5.3.

5.6. Geometría de la red.

Para cada tratamiento se estimó la probabilidad de aparecer en una posición para estimar o inferir una clasificación de tratamientos. A través de la geometría en red se compara compararon todos los tratamientos versus placebo. Las opciones farmacológicas significativas resultantes fueron comparadas con el resto de los tratamientos.

Se generaron diagramas de red para mostrar la cantidad de evidencia disponible para cada desenlace y las comparaciones más frecuentes. El tamaño de los nodos fue proporcional al número total de pacientes asignados a cada intervención en los ensayos clínicos y el ancho de las líneas fue proporcional al número de estudios evaluados en cada comparación.

5.7. Evaluación de Inconsistencias.

El estado de consistencia fue evaluado mediante comparaciones directas e indirectas en las terapias farmacológicas donde pudiera evaluarse ambas. Se evaluó además la inconsistencia estadística; considerando inconsistente el modelo si el valor de p era menor de 0.05.

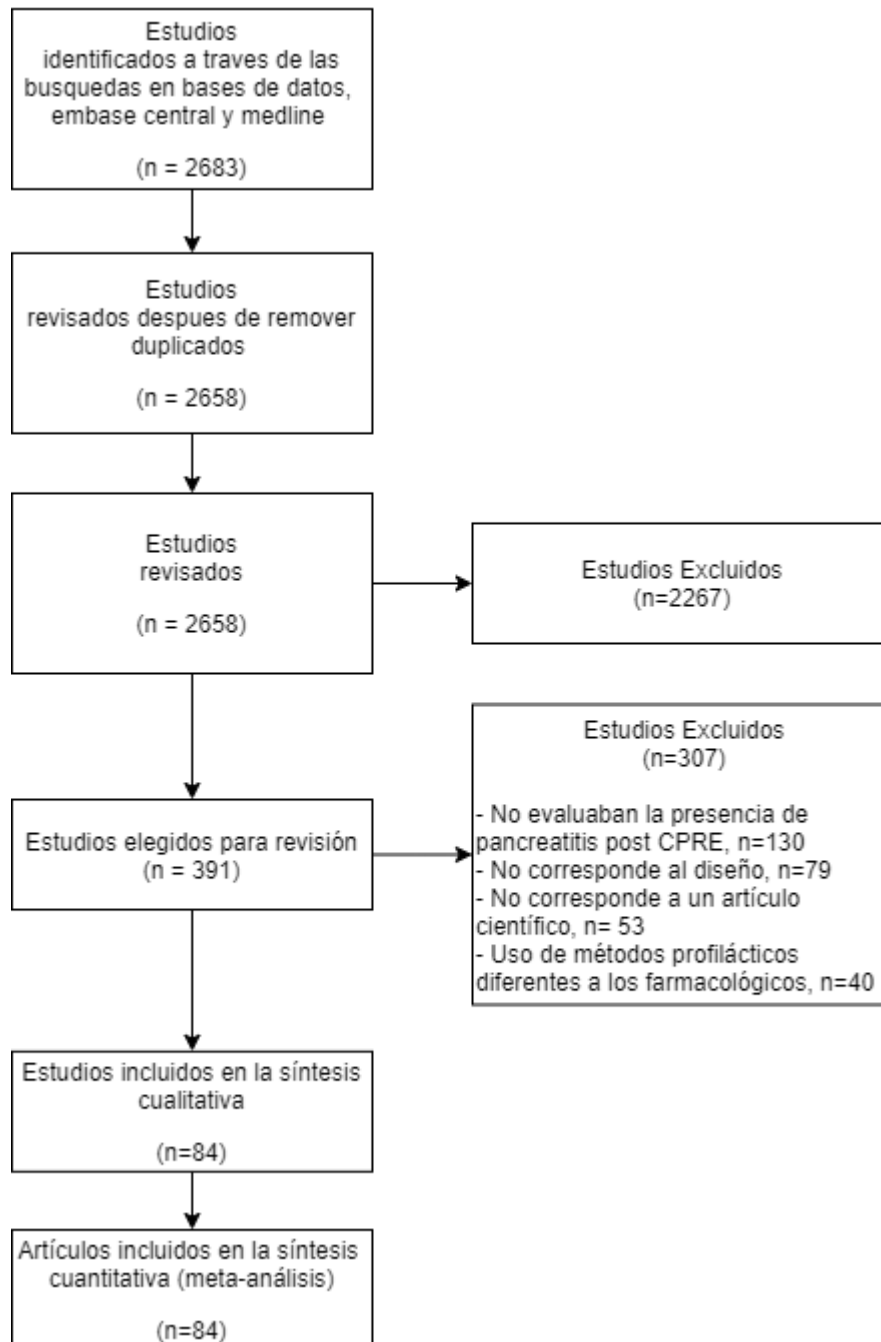
6. RESULTADOS

6.1. Selección de estudios

Se encontraron 2683 estudios con el uso de la estrategia de búsqueda. Se eliminaron 25 duplicados. Después de la revisión por título/resumen y texto completo, se incluyeron 84 Estudios que cumplían los criterios de inclusión (Figura

1).

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios clínicos.



6.2. Características de estudios incluidos

Se incluyeron 30463 pacientes, con una mediana de 293 pacientes por estudio (Rango intercuartílico [RIC] 157 a 456). El promedio de edad de los pacientes fue 59.3 años (DE ± 7.01). La relación hombre: mujer fue 1:1.2. Setenta y un estudios compararon algún tipo de intervención con placebo (Tabla 1).

6.3. Estudios excluidos

Se excluyeron 307 estudios debido a las siguientes razones: a) No evaluaban la presencia de pancreatitis post CPRE, b) el diseño no correspondía a un ensayo clínico aleatorizado c) el tipo de publicación no correspondía a un artículo científico y/o d) utilizaban métodos profilácticos diferentes a los farmacológicos.

6.4. Resumen de la red geométrica

Setenta y un estudios compararon algún tipo de intervención farmacológica con placebo. De ellos, 23 estudios utilizaron antiinflamatorios no esteroideos (AINES)(11,20,24–44); cuatro estudios compararon el placebo con alopurinol (45–48), uno evaluó la somatostatina en conjunto con AINES (49), uno evaluó betacarotenos (50), cuatro evaluaron corticoesteroides (51–54), uno evaluó el uso de nifedipino (55), seis estudios compararon el placebo con gliceril trinitrato (56–61), dos estimaron el efecto de la heparina (62,63), un estudio comparó el efecto de udenafil aceclofenac (64) y el placebo, 22 estudios evaluaron el uso de somatostatina y análogos (65–86), uno comparó la risperidona con placebo (87), y uno evaluó el régimen de hidratación agresiva con lactato ringer (17).

Tres estudios compararon AINES vs otra intervención farmacológica. En un estudio la intervención fue la combinación de antibióticos y AINES (88), otro estudio evaluó la hidratación agresiva con lactato ringer (89) y el tercero los comparó con Dinitrato de Isosorbide (90).

Dos estudios compararon el régimen de hidratación agresiva con lactato ringer vs régimen de hidratación agresiva con lactato normal (91,92).

Finalmente, un estudio comparó somatostatina vs somatostatina y risperidona(93)(Figura 2).

Figura 2. Red para pancreatitis aguda post-CPRE.

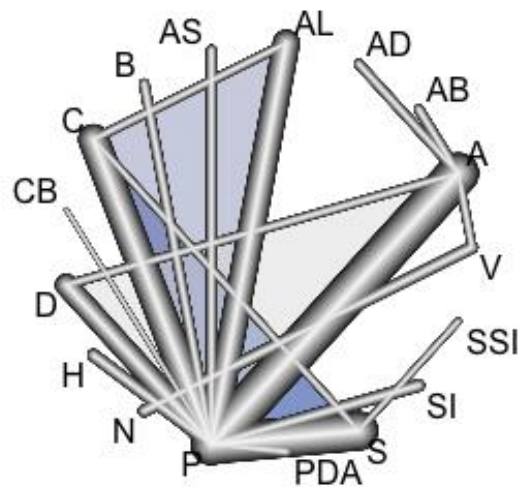


Tabla 1. Ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis en red

Autor-año	País	Edad	N	H	M	Intervención 1	Intervención 2	Intervención 3	perdidas de seguimiento %
Abu-Safieh 2014 (34)	Palestina	54	182	71	111	Diclofenac 75 mg IM	Placebo	No	8.5
Alizadeh 2016 (94)	Iran	56.4	372	175	197	Diclofenac 100 mg Rectal	Indometacina 100 mg rectal	Naproxeno 500 Mg rectal	17.3
Andrade-Dávila 2015 (38)	Mexico	52.7	166	56	110	Indometacina 100 mg Rectal	Placebo	No	0
Bai 2015 (65)	China	60	900	434	466	Somatostatina 250UI Hr IV	Placebo	No	0.9
Barkay 2008 (62)	Israel	64.6	105	43	62	Heparina 5000UI SC	Placebo	No	0.9
Beauchant 2008 (56)	Francia	52	208	58	150	Nitroglicerina 0.1 mg bolo - 35 UI/Kg/min IV	Placebo	No	5
Bhatia 2011 (39)	India	41	371	123	248	Valdecocix 20 mg IV	Gliceril trinitrato 10 mg dos veces al día	Control	2.4
Bordas 1988 (66)	España	65	33	15	18	Somatostatina 4 UI/Kg IV	Placebo	No	0
Bordas 1998 (77)	España	59	160	96	64	Somatostatina 4 UI/Kg IV	Placebo	No	16.7
Budzyńska 2001 (51)	Polonia	58.5	300	87	213	Prednisona 40 mg Oral	Alopurinol 200 mg Oral	Placebo	0
Buxbaum 2014 (91)	EEUU	44	62	30	32	Lactato ringer 3 l/m/kg 8 horas + Bolo 20 ml /kg IV	Lactato ringer (3 ml Kg Iv 8 horas)	no	12.7
Cavallini 1996 (80)	Italia	60.4	435	199	236	Gabexato 1gr IV	Placebo	No	0
Chan 2008 (95)	China	62.6	133	72	61	Somatostatina 250 mcg IV pre y post	Somatostatina 250 mg	Placebo	0
Cheon 2007 (40)	EEUU	45.8	207	69	138	Diclofenac 50 Mg VO	Placebo	No	7.2
Chik 2018 (41)	Malasia	52.5	122	61	61	Diclofenac 75 Mg IV	Placebo	No	4.7
Choi 2009 (82)	Corea	65.1	704	365	339	Nafamostat 20 mg IV	Placebo	No	2.6
Choi 2017 (17)	Corea	57.6	510	278	232	Lactato ringer IV (10ml/kg pre + 3 ml/kg durante y 8 hr + 10 ml/kg post)	Lactato ringer (1.5 ml/kg durante el procedimiento y durante 8 hr)	No	0
Concepción-Martín 2013 (83)	España	73	510	241	269	Somatostatina IV 250Ui hora total 1250 Ui	Placebo	No	58.9

De Quadros Onófrío 2016 (42)	Brasil	57	477	141	336	Ketoprofeno 100 Mg IV	Placebo	No	4.6
Depalma 1999 (54)	Italia	58.6	529	279	250	Hidrocortisona 100 Mg IV	Placebo	No	1.1
Devie're 2001 (96)	Belgica	60.6	137	59	78	Interleuquina 10 4Ui/kg	Interleuquina 10 20 UI/Kg	Placebo	4.9
Döbrönte 2014 (43)	Hungria	66.6	665	239	426	Indometacina 100 Mg rectal	Placebo	No	3.1
Dumot 1998 (52)	EEUU	52	255	107	148	Metilprednisolona 125 Mg IV	Placebo	No	10.8
Elmunzer 2012 (11)	EEUU	45	602	126	476	Indometacina 100 Mg Rectal	Placebo	No	24.7
Fujishiro 2006 (97)	Japon	64.8	139	75	64	Gabexato 900mg	Unilastatina 450mil UI	Unilastatina 150mil UI	7.3
Fujita 2016 (44)	Japon	63.6	100	72	28	Flurbiprofeno 50Mg IV	Placebo	No	30.6
Hauser 2016 (88)	Croacia	71.9	272	144	128	Diclofenac Rectal 100mg	Ceftazidima 1 gr IV	No	4.9
Hosseini 2016 (98)	Iran	49	406	202	204	Indometacina 100 mg Rectal	Ssn 0.9% 1lt Iv dosis unica	Indometacina 100 rectal + 1lt ssn	32.3
Ishiwatari 2016 (20)	Japon	69	407	227	180	Diclofenac 100 Mg oral	Placebo	No	5.3
Jowell 2011 (84)	EEUU	55	869	372*	494*	Secretina 16 UI IV	Placebo	No	4.6
Kaffes 2006 (57)	Australia	53.2	318	124	194	Gliceryltrinitrato 5mg Transdérmico	Placebo	No	9.4
Kapetanios 2007 (58)	Grecia	65.8	320	169	151	Pentoxifilina 400mg vo	Control	No	0
kato 2017 (24)	Japon	70.5	170	101	69	Celecoxib oral 400mg	Placebo	No	6.1
Katsinelos 2005 (45)	Grecia	66	243	117	126	Alopurinol 600 mg Vo	Placebo	No	2.8
Katsinelos 2011 (49)	Grecia	68.5	515	232	283	Diclofenaco 100 mg Rectal + Somatostatina 0.25 mg /h IV	Placebo	No	4.6
Khoshbaten 2008 (25)	Iran	58.5	100	47	53	Diclofenaco 100 mg Rectal	Placebo	No	44.4
Kim 2016	Corea	66.7	371	195	176	Nafamostat 20 mg IV	Nafamostat 20 mg IV	No	2.9
Lavy 2004 (50)	Israel	66	321	122	199	Betacaroteno 2g Oral	Placebo	No	5.6
Lee 2008 (85)	Corea	62.5	391	200	191	Somatostatina 3mg IV + 500ml Ssn	Placebo	No	2.3
Lee 2015 (64)	Corea	54.8	216	122	94	Udenafil 200mg + aceclofenac 100mg	Placebo	No	0
Levenick 2016 (26)	EEUU	54.7	449	213	236	100 mg de Indometacina rectal	Placebo	No	0

Li 2007	China	54.8	832	432	400	Octreotide 0.3 mg IV	Placebo	No	13.4
Lua 2015 (27)	Malasia	50	144	59	85	Diclofenaco 100 mg rectal	Control	No	10.6
Luo 2016 (99)	China	62.5	2600	1237	1363	100 mg Indometacina Rectal Pre-procedimiento	100 mg Indometacina Rectal post procedimiento	No	0
Manes 2007 (100)	Italia	63.5	608	328	280	Gabexato 500 mg IV pre-procedimiento	Gabexato 500 mg Iv post procedimiento	Placebo	2.3
Manolakopoulos 2002 (86)	Grecia	64	340	138	202	Octreotide 100 mcg Sc	Hidrocortisona 100 mg Iv	Placebo	4
Mansour-ghanaei 2016 (28)	Iran	45.5	324	173	151	Naproxeno 500 mg Rectal	Placebo	No	0
Martinez-Torres 2009 (46)	Mexico	53.1	170	70	100	Alopurinol 600 mg Vo	Placebo	No	43.3
Masci 2003 (101)	Italia	63.9	434	201	233	Gabexato 500 mg IV *6.5h + Gabexato 500 mg *6.5h	Gabexato 500 mg IV *6.5h + placebo	No	7.4
Masjedizadeh 2017 (89)	Iran	56.1	186	84	102	Lactato de ringer 20ml/kg pre + 3 ml/kg durante 8 hr	Indometacina 50 mg rectal pre + 50 Indometacina 50 mg rectal 12 hrs post	No	0
Montano 2016 (37)	Mexico	54.2	117	38	79	Indometacina 100 mg Rectal	Placebo	No	0
Montaño Loza 2007 (29)	Mexico	55.3	150	50	100	Indometacina 100 mg Rectal	Placebo	No	0
Moreto 2003 (59)	España	65.9	144	87	57	Gliceriltrinitrato Parche Transdermico	Placebo	No	26.9
Mosler 2005 (47)	EEUU	51.7	701	194	507	Alopurinol 600 mg 4h pre + Alopurinol 300 mg 1h pre Vo	Placebo	No	0
Murray 2003 (30)	Escocia	56.5	220	77	143	Diclofenac 100 mg Rectal	Placebo	No	0
Nøjgaard 2009 (61)	Internacional	66	806	332	474	Gliceril Nitrato parche 15 Mg.Td	Placebo	No	1.7
Ohuchida 2014 (67)	Japon	68.8	809	502	307	Nafamostat 20mg en 500 ml de DAD5%	Placebo	No	7.6
Otsuka 2012 (31)	Japon	73.5	104	53	51	Diclofenac 50 mg rectal	Control	No	32.9
Park 2011 (68)	Corea	63	595	319	276	Nafamostat 50mg IV + DAD 5% 500cc	Nafamostat 20 mg IV + DAD 5% 500cc	Placebo	2.1
Park 2014 (36)	Corea	64.5	343	204	139	Diclofenaco 90 mg IM	Placebo	No	9.7

Park 2017 (102)	Corea	59	395	179	216	Lactato Ringer IV (3ml/kg/h pre + 20 ml/kg post + 3 ml/kg/h *8h)	Solución Salina IV (3ml/kg/h pre + 20 ml/kg post + 3 ml/kg/h)	Lactato R (1.5 ml/kg/h y post procedimiento 8 horas)	2.7
Poon 1999 (69)	China	62.8	220	102	118	Somatostatina 3mg IV + 500ml Ssn	Placebo	No	4.3
Poon 2003 (70)	China	68	270	137	133	Somatostatina 250Ui IV	Placebo	No	4.3
Rabenstein 2004 (63)	Alemania	58	448	135	313	HBPM 3000 ui IV	Placebo	No	0
Romagnuolo 2008 (48)	Canada	54.7	586	242	344	Alopurinol 300 mg V	Placebo	No	0
Sand 1993 (55)	Finlandia	61.5	166	68	98	Nifedipino 20 mg *3 dosis Vo	Placebo	No	0
Senol 2009 (32)	Turquia	60	80	43	37	Diclofenac 75 Mg Im	Placebo	No	12.1
Shaygan 2015 (92)	Iran	50.8	150	51	99	Lactato ringer 20ml/kg pre + 3ml/kg/h *8h	Lactato ringer (1.5 ml/kg/8*h)	No	0
Sherman 2003 (53)	EEUU	51.2	1115	396	719	Prednisona Oral 40 mg	Placebo	No	0
Sherman 2009 (103)	Internacional	51	305	74	231	IL10 (8Ui/kg)	IL10 (20 Ui/kg)	Placebo	10
Sotoudehmanesh 2007 (33)	Iran	58.2	490	226	264	Indometacina 100 mg rectal	Placebo	No	9.8
Sotoudehmanesh 2014 (90)	Iran	58	300	146	154	Indometacina 100 mg rectal + Dinitrato de isosorbide 5 mg SI	Indometacina 100 mg Rectal + placebo	No	0
Testoni 2001 (71)	Italia	51.8	120	49	71	Octreotide 200 Ug Sc/ 4 dosis	Control	No	0
Thomopoulos 2006 (72)	Grecia	69.8	201	99	102	Octreotide 500 Ug Sc * 3 dosis	Placebo	No	0.5
Tsujino 2005 (73)	Japon	65	406	244	162	Ulinastatina 150 mil Ui IV	Placebo	No	2.4
Tsujino 2012 (93)	Japon	60	226	148	78	Ulinastatina 150 mil Ui IV + risperidona 2mg Vo	Ulinastatina 150 mil Ui Iv	No	0
UÇAR 2015 (104)	Turquia	60.2	150	50	100	Diclofenac 75 mg IM	Diclofenaco 100 mg rectal	Control	0
Uchino 2013 (87)	Japon	65	483	295	188	Risperidona 2mg Vo	Placebo	No	3.4
Upendra Shah 2012 (74)	EEUU	48	73	18	55	Aprepitant 125 mg Vo	Placebo	No	20.7
Xiong 2006 (75)	China	62	193	90	103	Gabexato 300 mg IV	Placebo	No	3.5
Yoo 2008 (78)	Corea	63.5	227	123	104	Unilastatina 100.000 Ui IV + 500 cc ssn	Placebo	No	0

Yoo 2011 (76)	Corea	62.5	286	143	143	Nafamostat 50mg IV + DAD 5% 500cc	Placebo	No	2.1
Yu Hao 2009 (60)	China	64	74	31	43	Gliceryl trinitrato 5mg SL	Placebo	No	0
Zhao 2014 (35)	China	59	120	52	68	Dilofenac 75 mg Im	Control	No	0

N=Número; H=Hombres; M=Mujeres; mg=miligramo; IM=Intramuscular; UI=Unidades Internacionales; Hr=Hora; IV=Intravenoso; SC=Subcutáneo; min=minuto; Kg=Kilogramo; ml=mililitro; g=gramo; mcg=microgramo; pre=Pre-intervención; post= Post-intervención; VO=Vía oral; SSN= Solución Salina Normal; DAD= Dextrosa en Agua Destilada; IL=Interleuquina; SL=Sublingual; L=Litro

*Datos incompletos de la variable sexo

6.5. Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Todos los estudios con excepción de seis fueron considerados de bajo riesgo. Un estudio debido a la generación de la secuencia aleatoria, dos estudios debido a ocultamiento de la asignación de los grupos, dos debido al no enmascaramiento del personal responsable del estudio y dos debido al no enmascaramiento del evaluador. El estudio de Montaña 2006 (37) fue clasificado de alto riesgo por debido a la generación de la secuencia aleatoria y por no enmascaramiento del evaluador. El riesgo de sesgo de reporte fue medido como bajo también (Figura 3 y 4).

Figura 3. Evaluación del riesgo de sesgo

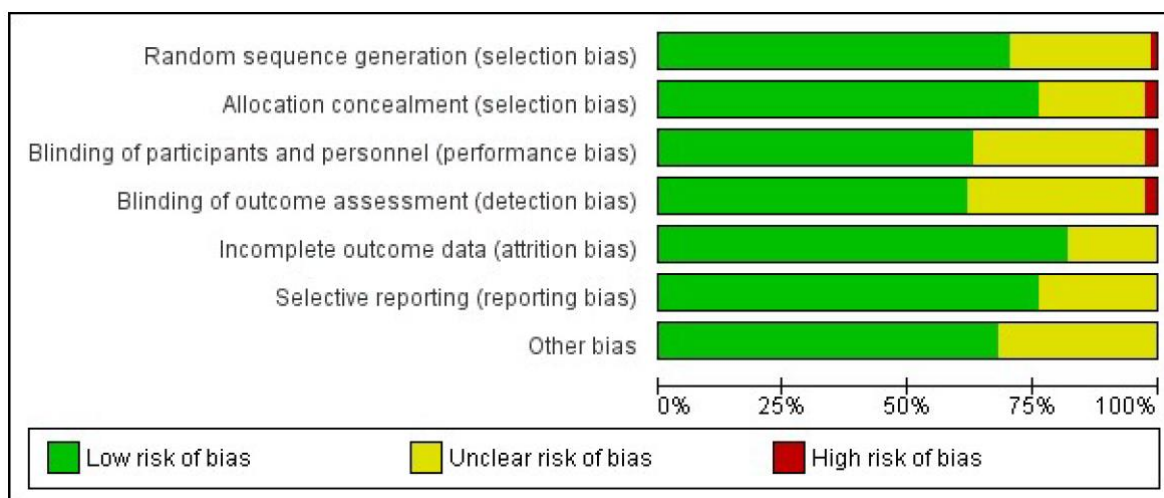


Figura 4 Evaluación del riesgo de sesgo por cada estudio

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abu-Safieh 2014	+	+	+	+	+	+	+
Alizadeh 2016	+	?	+	+	?	+	+
Andrade-Davila 2015	?	?	+	+	?	+	+
Bai 2015	+	?	+	+	+	+	?
Barkay 2008	+	+	+	+	+	+	+
Beauchant 2008	+	+	+	+	+	+	+
Bhatia 2011	+	+	+	+	+	?	?
Bordas 1988	?	+	?	?	?	?	+
Bordas 1998	?	+	?	?	+	?	+
Budzyńska 2001	+	+	?	?	?	?	?
Buxbaum 2014	+	?	?	?	+	?	+
Cavallini 1996	+	+	?	?	+	?	+
Chan 2008	+	+	?	?	+	+	+
Cheon 2007	+	+	+	+	+	+	+
Chik 2018	+	+	?	+	+	?	?
Choi 2009	+	+	?	?	+	+	+
Choi 2016	+	+	+	+	+	+	+
Concepción-Martín 2013	+	+	+	+	?	+	+
Depalma 1999	+	+	+	+	+	+	?
De Quadros Onófrío 2016	+	+	+	+	?	+	+
DEVIE'RE 2001	+	+	+	+	?	+	?
Döbrönte 2014	+	+	+	+	+	+	?
Dumot 1998	?	+	+	?	+	+	?
Elmunzer 2012	+	+	+	+	?	+	+
Fujishiro 2006	?	+	?	?	+	+	+
Fujita 2016	?	+	?	?	?	+	?

Hauser 2016	?	+	+	+	+	+	?
Hosseini 2016	+	+	+	+	+	+	+
Ishiwatari 2016	+	+	+	+	+	+	+
Jowell 2011	+	+	-	+	+	?	+
Kaffes 2006	+	+	+	+	+	+	+
Kapetanios 2007	+	-	?	?	+	?	?
Kato 2017	+	+	+	+	+	+	+
Katsinelos 2005	+	+	+	+	+	+	?
Katsinelos 2011	+	+	+	+	+	+	+
Khoshbaten 2008	+	+	+	+	?	+	?
Kim 2016	?	?	?	?	+	+	?
Lavy 2004	?	+	+	+	+	?	+
Lee 2008	?	+	+	?	+	+	+
Lee 2015	+	+	+	+	+	+	+
Levenick 2016	?	+	+	?	+	+	+
Li 2007	?	+	+	+	?	+	+
Lua 2015	+	-	?	?	+	?	+
Luo 2016	+	+	+	+	+	+	+
Manes 2007	+	+	+	?	+	+	?
Manolakopoulos 2002	+	+	+	+	+	+	?
Mansour-ghanaei 2016	+	+	+	+	+	+	+
Martinez-Torres 2009	?	?	?	?	?	?	+
Maschi 2003	?	+	?	?	?	+	+
Masjedizadeh 2017	+	?	+	+	+	+	+
Montaño 2006	-	?	?	-	+	?	?
Montaño Loza 2007	?	?	?	-	+	?	+
Moretó 2003	+	+	+	+	+	+	+
Mosler 2005	+	+	+	?	+	+	+
Murray 2003	+	+	+	+	+	+	+
Nøjgaard 2009	+	+	+	+	+	+	?
Ohuchida 2014	+	+	+	+	+	?	?
Otsuka 2012	?	?	-	+	?	?	+
Park 2011	?	+	?	?	+	+	+
Park 2014	+	+	+	+	+	+	+
Park 2017	+	+	+	+	+	+	+
Poon 1999	+	+	+	+	+	+	?
Poon 2003	+	+	+	+	+	+	?

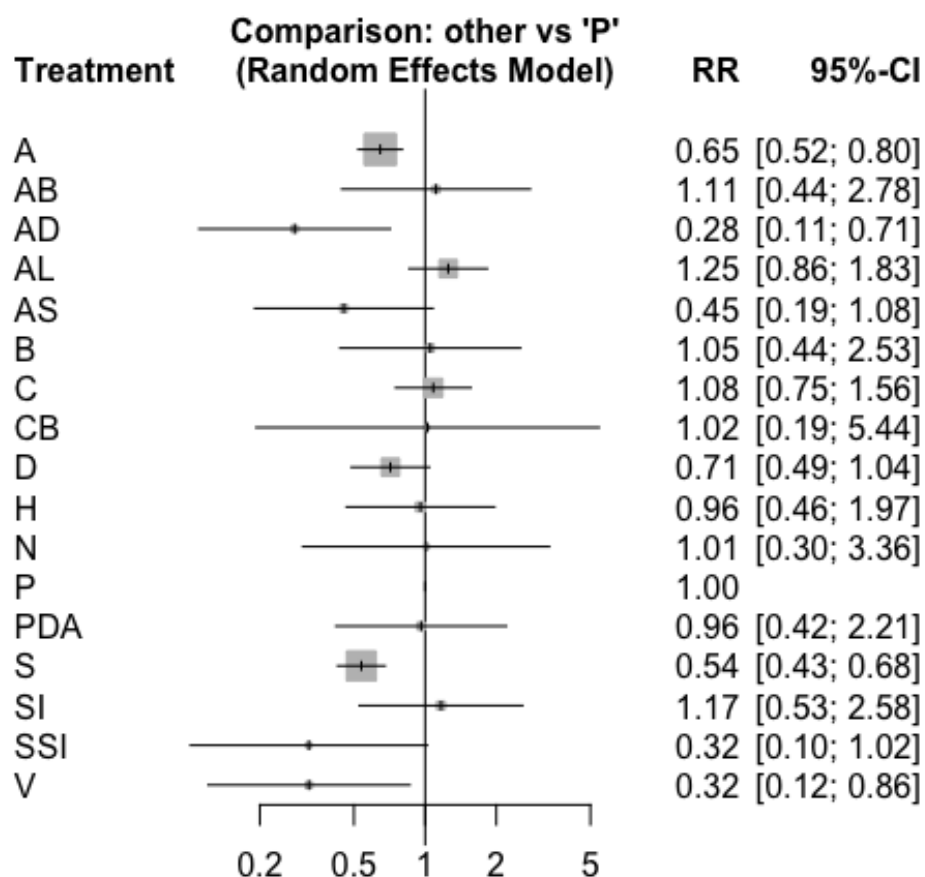
Rabenstein 2004	+	+	?	+	+	?	?
Romagnuolo 2008	+	+	+	+	+	+	+
Sand 1993	?	?	+	+	+	?	+
Senol 2009	?	?	?	?	+	+	+
Shaygan 2015	+	?	?	+	+	+	?
Sherman 2003	+	+	?	?	+	?	?
Sherman 2009	+	+	?	?	+	+	+
Sotoudehmanesh 2007	+	+	?	?	+	+	?
Sotoudehmanesh 2014	+	+	+	+	+	+	?
Testoni 2001	+	?	+	?	+	+	?
Thomopoulos 2006	?	+	+	?	+	+	+
Tsujino 2005	+	?	?	?	+	+	+
Tsujino 2012	+	?	?	+	+	+	+
UÇAR 2015	?	?	+	+	+	+	+
Uchino 2013	+	+	+	+	+	+	+
Upendra Shah 2012	?	+	+	+	?	+	+
Xiong 2006	+	+	+	+	+	+	+
Yoo 2008	+	+	+	+	+	+	+
Yoo 2011	+	+	?	?	+	+	+
Yu Hao 2009	?	+	?	?	+	+	+
Zhao 2014	?	?	?	?	+	?	+

6.6. Pancreatitis aguda post-CPRE

La pancreatitis post CPRE fue 35% menor en pacientes que recibieron profilaxis con AINES con respecto a los pacientes que recibieron placebo (RR 0.65 IC95% [0.52 a 0.80]). La hidratación agresiva con Lactato Ringer también fue significativamente protectora al compararse con placebo (RR 0.32 IC95% [0.12 a 0.86]). La terapia con AINES en combinación con dinitrato de Isosorbide resultó también ser protectora al compararse con placebo (RR 0.28 IC95% [0.11 a 0.71]).

No hubo asociaciones significativas entre antibiótico, alopurinol, somatostatina, betacarotenos, cortico-esteroides, nifedipino, gliceril trinitrato, heparina, hidratación normal con lactato versus placebo con respecto al desenlace de pancreatitis aguda post CPRE

Figura 5. Forrest Plot para pancreatitis aguda post-CPRE.



A: Analgésicos No Esteroides (AINES); AB: AINES y Antibióticos; AD: AINES y Dinitrato de Isosorbida; AL: Alopurinol; AS: AINES y somatostatina; B: Betacarotenos; C: Costicoesteroides; CB: Nifedipino; D: Gliceril trinitrato; H: Heparina; N: Hidratación con lactato normal; PDA: Udenafil aceclofenac; S: Somatostatina y análogos; SI: Risperidona; SSI: Unilastatina-Risperidona; V: Hidratación agresiva con lactato Ringer.

Los AINES, la hidratación agresiva con lactato ringer, la terapia con AINES + Dinitrato de isosorbide y los análogos de la somatostatina fueron comparados de manera independiente con el resto de las terapias farmacológicas para determinar si existía inconsistencias con las asociaciones previamente estimadas con placebo. No se encontraron diferencias significativas entre la efectividad de los cuatro tratamientos (ver figura 5). No obstante, estas cuatro modalidades farmacológicas si fueron significativamente superiores a las demás.

6.7. Exploración de inconsistencias

Para el evento pancreatitis post CPRE, la heterogeneidad entre estudios fue baja ($I^2=34.4\%$) sin inconsistencias ($p=0.2567$). El valor de p fue más alto para estudios que compararon el placebo con alopurinol (0.8127), risperidona (0.7361) y corticoesteroides (0.7203) (Ver anexo).

Las comparaciones que permitieron evaluar la consistencia del modelo fueron: AINES versus Gliceril trinitrato ($p=0.7746$), AINES versus placebo ($p=0.8263$), Alopurinol versus corticosteroides ($p=0.7391$) y Alopurinol versus placebo ($p=0.5539$). Se concluyó que no hubo inconsistencias en el modelo.

7. DISCUSIÓN

Resumen de los resultados principales

En el presente estudio se encontró que los AINES, la terapia con AINES + Dinitrato de isosorbide, los análogos de la somatostatina y la hidratación agresiva con lactato ringer fueron estrategias farmacológicas que previnieron la pancreatitis post CPRE al compararse con placebo. Ninguno de estos métodos resultó superior al compararse entre ellos. No hubo asociaciones significativas para antibióticos, alopurinol, uso conjunto de somatostatina y AINES, betacarotenos, corticosteroides, nifedipino, heparina, hidratación normal con lactato ringer, udenafil aceclofenac, Gliceril trinitrato, risperidona y unilastatina-risperidona.

Comparación con la literatura

Previas revisiones sistemáticas evaluaron intervenciones endoscópicas adicionales a las farmacológicas. Akshintala et al (105) evaluó 16 intervenciones farmacológicas. Concluyó que la epinefrina tópica administrada endoscópicamente y los AINES administrados vía rectal fueron agentes eficaces para prevenir la pancreatitis post-CPRE. En nuestro estudio, considerando la dificultad de encontrar la papila pancreática y la probabilidad de generar complicaciones como sangrado, pancreatitis y perforaciones que pudieran complicar el estado clínico del paciente (106), se decidió no incluir la epinefrina administrada tópicamente como estrategia farmacológica al igual que ninguna otra intervención endoscópica y solo incluimos aquellas que no incluyeran el paso de endoscopio al paciente.

Además, Akshintala et al (105) concluyó que los AINES, independiente de la vía de administración resultaron ser una medida eficaz de prevención de pancreatitis post-CPRE. Al igual que el grupo de Akshintala, Kubillium et al (107) en 2015 confirmó que los AINES en general son apropiados para la prevención de pancreatitis post-CPRE, especialmente para casos de alto riesgo.

Lyu et al(108) en un meta-análisis que incluyó 25,246 pacientes concluyó que el gabexato, como análogo de la somatostatina es el medicamento más efectivo para prevenir la pancreatitis post-CPRE. En este estudio los AINES, el gliceril trinitrato y la unilastatina también presentaron factores protectores.

Este meta-análisis confirma lo descrito por Akshintala et al (105) y Kubillium et al (107) sobre el efecto protector que confieren los AINES administrados prequirúrgicamente. Nosotros podemos asumir que debido a que los AINES, presentan propiedades inhibitoras sobre la fosfolipasa A2, la cascada de la ciclooxigenasa y las interacciones neutrófilo-endotelio y diferentes vías en busca de disminuir la activación del fenómeno inflamatorio, lo que podría justificar los resultados positivos encontrados por este estudio y los previos (12,20).

A diferencia de los estudios previos, este estudio encontró que los inhibidores de la somatostatina y otros péptidos tienen también un efecto protector comparable con los AINES y la hidratación agresiva con lactato ringer. Al inhibir la secreción de las enzimas pancreáticas reduce el riesgo de aumento de presión hidrostática que,

sumada a la ya otorgada por el líquido de contraste genere pancreatitis post-CPRE (86). La terapia con AINES + Dinitrato de isosorbide permite la dilatación del esfínter de Oddi, y la inhibición de la cascada inflamatoria reduciendo el riesgo de pancreatitis post-CPRE gracias a un mecanismo parecido a los inhibidores de somatostatina y análogos.

En nuestro trabajo analizamos las diferentes estrategias farmacológicas a través de un meta-análisis de efectos aleatorios y generamos un diagrama de red en el cual encontramos al igual que los trabajos que mencionamos previamente el grupo farmacológico de los AINES, la combinación de AINES + dinitrato de isosorbide, la somatostatina y los medicamentos que cuentan con mecanismos de acción similares y los esquemas de hidratación agresiva con lactato ringer tuvieron efectividad para prevenir la pancreatitis post CPRE por otro lado queremos hacer una mención especial al Gliceril trinitrato que en otros estudios ha tenido un efecto protector pero en nuestro estudio esto no fue confirmado

Implicaciones para la práctica.

Las causas de la pancreatitis post-CPRE no están muy bien dilucidadas. Múltiples teorías se han desarrollado con el fin de explicar la causa y los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se desarrolla la pancreatitis aguda post CPRE entre estos los más importantes consisten en la presencia un evento isquémico o inflamatorio transitorio causado por diversos mecanismos entre estos disminución de las presiones arteriales medias de los pacientes durante el intraoperatorio o la presencia de una leve agresión local mediante la canulación o inyección de contraste en el ducto pancreático (109). Teniendo en cuenta estas premisas, se han planteado diversas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. En este estudio, el uso de uso de soluciones isotónicas resultó ser una estrategia de prevención para la pancreatitis post-CPRE. El aumento la presión arterial media

mediante esquemas de hidratación, permite mejorar la perfusión de órganos y tejidos disminuyendo el evento isquémico descrito.

De los hallazgos encontrados en este meta-análisis y en los trabajos previamente publicados, surge la necesidad de instaurar protocolos preventivos prequirúrgicos, sobre todo en pacientes con alto riesgo con el fin de reducir la incidencia de pancreatitis post-CPRE. La guía de la sociedad europea de endoscopia gastrointestinal (110) sugiere el uso de 100 mg vía rectal de diclofenac o indometacina como manejo preventivo de primera línea, hidratación agresiva con lactato ringer en caso de intolerancia de AINES o 5 mg de gliceril trinitrato en caso de contraindicación de los dos previos.

Fortalezas y limitaciones

Este meta-análisis evidenció que los AINES, la hidratación agresiva con lactato ringer, la combinación entre AINES + dinitrato de isosorbide y los inhibidores de la somatostatina y análogos son estrategias farmacológicas eficaces para prevenir la pancreatitis post-CPRE. Debido a que no hubo heterogeneidad o inconsistencia, fue posible realizar un análisis de red.

Este estudio presenta algunas limitaciones. La primera que mencionaremos será que en cuestión al tamaño de muestra el incluir estudios observacionales pudo tener algo de impacto y por otro lado a diferencia de los ensayos clínicos controlados los estudios observacionales permiten obtener información de más variables acercándose de esta manera a la realidad de la práctica clínica. Aunque queremos aclarar que los ensayos clínicos aleatorizados son el método idóneo para evaluar una intervención, pero es especialmente difícil reproducirlos en la práctica clínica por lo que la verdadera eficacia de estas intervenciones puede verse alterada. Otra limitación en cuanto al tamaño de muestra fue que sólo se evaluaron medidas farmacológicas sin tener en cuenta medidas no farmacológicas (uso de epinefrina tópica, Esfinterotomía temprana) que pudieran haber aportado mayor número de estudios tal y como se evidencio en otras revisiones mencionadas previamente estas intervenciones es posible que pudieran incidir en un resultado positivo pero

enfaticamos en que las comparaciones entre estos métodos y los farmacológicos pudieran haber vulnerado el principio de transitividad y el paso del endoscopio y otras intervenciones pueden tener presencia de otras complicaciones entre las que se encuentra la misma pancreatitis lo que podría incluir algo de confusión o modificación del efecto. Se requieren estudios adicionales prospectivos que confirmen la efectividad de estos grupos de fármacos entre sí.

8. CONCLUSIÓN

Los AINES, la combinación de AINES + dinitrato de isosorbida, los análogos de la somatostatina y la hidratación agresiva con lactato ringer son estrategias farmacológicas que pueden prevenir la pancreatitis post CPRE al compararse con placebo. Se requieren más ensayos clínicos que comparen la efectividad de estos grupos de fármacos entre sí.

9. REFERENCIAS

1. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Joseph Elmunzer B, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: A systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Sep 30];81(1):143-149.e9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088919/>
2. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2008;57(7):1004–21.
3. Wilkins T, Agabin E, Varghese J, Talukder A. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2017;44(4):575–97.
4. Meseeha M, Attia M. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) [Internet]. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2018 [cited 2018 May 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630212>
5. Chen J-J, Wang X-M, Liu X-Q, Li W, Dong M, Suo Z-W, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *Eur J Med Res* [Internet]. 2014;19(1):26. Available from: <http://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-783X-19-26>

6. Katsinelos P, Lazaraki G, Gkagkalis S, Chatzimavroudis G, Fasoulas K, Zavos C, et al. Predictive Factors for Post-ERCP Pancreatitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* [Internet]. 2014;24(6):1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00129689-900000000-99936>
7. Ding X, Zhang FC, Wang YJ. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon* [Internet]. 2015;13(4):218–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2014.11.005>
8. Parra V, Q MH, Ortiz D. Evaluación de la seguridad de la CPRE en pacientes de la tercera edad: experiencia de un hospital universitario en Bogotá. *Rev Col Gastroenterol*. 2015;30(2):157–63.
9. Talukdar R. Complications of ERCP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2016;30(5):793–805. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.10.007>
10. Tryliskyy Y, Bryce G. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2018;27(1):149–54. Available from: <http://www.advances.umed.wroc.pl/en/article/2018/27/1/149/>
11. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PDR, et al. A Randomized Trial of Rectal Indomethacin to Prevent Post-ERCP Pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(15):1414–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1111103>
12. Zitinic I, Plavsic I, Poropat G, Hauser G. ERCP induced and non-ERCP-induced acute pancreatitis: Two distinct clinical entities? *Med Hypotheses* [Internet]. 2018;113(October 2017):42–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.02.017>
13. Feurer ME, Adler DG. Post-ERCP pancreatitis: Review of current preventive strategies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(3):280–6.
14. Cooper ST, Slivka A. Incidence, Risk Factors, and Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(2):259–76.
15. Thoeni RF. The Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: Its Importance for the Radiologist and Its Effect on Treatment. *Radiology* [Internet]. 2012;262(3):751–64. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.11110947>
16. Testoni PA, Bagnolo F. Pain at 24 hours associated with amylase levels greater than 5 times the upper normal limit as the most reliable indicator of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(1):33–9.
17. Choi JH, Kim HJ, Lee BU, Kim TH, Song IH. Vigorous Periprocedural Hydration With Lactated Ringer's Solution Reduces the Risk of Pancreatitis After Retrograde Cholangiopancreatography in Hospitalized Patients. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2017;15(1):86-92.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.06.007>
18. Park CH, Paik WH, Park ET, Shim CS, Lee TY, Kang C, et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: A prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy*. 2018;50(4):378–85.
 19. Yu G, Li S, Wan R, Wang X, Hu G. Nafamostat mesilate for prevention of post-ERCP pancreatitis. *Pancreas*. 2015;44(4):561–9.
 20. Ishiwatari H, Urata T, Yasuda I, Matsusaki S, Hisai H, Kawakami H, et al. No Benefit of Oral Diclofenac on Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(11):3292–301.
 21. Sun HL, Han B, Zhai HP, Cheng XH, Ma K. Rectal NSAIDs for the prevention of post-ERCP pancreatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgeon* [Internet]. 2014;12(3):141–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2013.10.010>
 22. Patai A, Solymosi N, Patai Á V. Effect of rectal indomethacin for preventing post-ERCP pancreatitis depends on difficulties of cannulation. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(5):429–37.
 23. Akshintala VS, Hutfless SM, Colantuoni E, Kim KJ, Khashab MA, Li T, et al. Systematic review with network meta-analysis: Pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(11–12):1325–37.
 24. Kato K, Shiba M, Kakiya Y, Maruyama H, Ominami M, Fukunaga S, et al. Celecoxib Oral Administration for Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Randomized Prospective Trial. *Pancreas*. 2017;46(7):880–6.
 25. Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, Ehsani Ardakani MJ, Farzin H, Zali MR. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(7 PT2).
 26. Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, Campbell Levy L, Rockacy MJ, Hyder SM, et al. Rectal Indomethacin Does Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(4):911–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.040>
 27. Lua GW, Muthukaruppan R, Menon J. Can Rectal Diclofenac Prevent Post Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis? *Dig Dis Sci*. 2015;60(10):3118–23.
 28. Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Taherzadeh Z, Sokhanvar H, Hasandokht T. Suppository naproxen reduces incidence and severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Randomized controlled

- trial. *World J Gastroenterol*. 2016;22(21):5114–21.
29. Montaña Loza A, Rodríguez Lomelí X, García Correa JE, Dávalos Cobián C, Cervantes Guevara G, Medrano Muñoz F, et al. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes. *Rev Esp Enferm Dig [Internet]*. 2007;99(6):330–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17883296>
 30. Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1786–91.
 31. Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, Kamachi S, Oeda S, Sumida C, et al. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol*. 2012;47(8):912–7.
 32. Senol A, Saritas U, Demirkan H. Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(32):3999–4004.
 33. Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, Ainechi S, Malboosbaf R, Nouraie M. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):978–83.
 34. Abu-Safieh Y, Altiti R, Lobadeh M. Diclofenac vs. Placebo in a Randomized Double Blind Controlled Trial, in Post ERCP Pancreatitis. *Am J Clin Med Res*. 2014 Feb 28;2(2):43–6.
 35. Zhao X wen, Bao J jun, Hu C, Ding H, Liu X chang, Mei Q, et al. Effect of Diclofenac on the Levels of Lipoxin A4 and Resolvin D1 and E1 in the Post-ERCP Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(12):2992–6.
 36. Park S, Chung M, Oh T, Park J, Bang S, Park S, et al. Intramuscular diclofenac for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized trial. *Endoscopy [Internet]*. 2014 Nov 19 [cited 2020 Jun 3];47(01):33–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1390743>
 37. Montaña-Loza A, García-Correa J, González-Ojeda A, Fuentes C. Prevención de hiperamilasemia y pancreatitis posterior a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con la administración rectal de indometacina. *Rev Gastroenterol Mex*. 2006;71(3):262–8.
 38. Andrade-Dávila VF, Chávez-Tostado M, Dávalos-Cobián C, García-Correa J, Montaña-Loza A, Fuentes-Orozco C, et al. Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Results of a controlled clinical trial. *BMC Gastroenterol [Internet]*. 2015;15(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-015-0314-2>

39. Bhatia V, Ahuja V, Acharya SK, Garg PK. A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(2):170–6.
40. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, et al. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc*. 2007 Dec;66(6):1126–32.
41. Chik IAN, Jarmin R, Ariffin A, Othman H, Zuhdi Z, Azman A, et al. A less invasive method of reducing the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Intravenous diclofenac sodium versus placebo. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018 Oct 1;11(10):140–4.
42. de Quadros Onófrio F, Lima JCP, Watte G, Lehmen RL, Oba D, Camargo G, et al. Prophylaxis of pancreatitis with intravenous ketoprofen in a consecutive population of ERCP patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2017;31(5):2317–24.
43. Döbrönte Z, Szepes Z, Izbéki F, Gervain J, Lakatos L, Pécsi G, et al. Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis ? *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):10151–7.
44. Fujita Y, Hasegawa S, Kato Y, Ishii K, Iwasaki A, Sato T, et al. Intravenous injection of low-dose flurbiprofen axetil for preventing post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: An interim analysis of the trial. *Endosc Int Open*. 2016;04(10):E1078–82.
45. Katsinelos P, Kountouras J, Chatzis J, Christodoulou K, Paroutoglou G, Mimidis K, et al. High-dose allopurinol for prevention of post-ERCP pancreatitis: A prospective randomized double-blind controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(3):407–15.
46. Martinez-Torres H, Rodriguez-Lomeli X, Davalos-Cobian C, Garcia-Correa J, Maldonado-Martinez JM, Medrano-Muñoz F, et al. Oral allopurinol to prevent hyperamylasemia and acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastroenterol*. 2009;15(13):1600–6.
47. Mosler P, Sherman S, Marks J, Watkins JL, Geenen JE, Jamidar P, et al. Oral allopurinol does not prevent the frequency or the severity of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(2):245–50.
48. Romagnuolo J, Hilsden R, Sandha GS, Cole M, Bass SYD, May G, et al. Allopurinol to Prevent Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr;6(4):465–71.
49. Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Beltsis A, Terzoudis S, et al. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: A randomized, double-blind, placebo-

- controlled trial. *Endoscopy*. 2012;44(1):53–9.
50. Lavy A, Karban A, Suissa A, Yassin K, Hermesh I, Ben-Amotz A. Natural β -Carotene for the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Pancreas*. 2004;29(2).
 51. Budzyńska A, Marek T, Nowak A, Kaczor R, Nowakowska-Dulawa E. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of prednisone and allopurinol in the prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Endoscopy*. 2001;33(9):766–72.
 52. Dumot JA, Conwell DL, Barry O'Connor J, Roy Ferguson D, Vargo JJ, Barnes DS, et al. Pretreatment with methylprednisolone to prevent ERCP-induced pancreatitis: A randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 1998 Jan;93(1):61–5.
 53. Sherman S, Blaut U, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Does prophylactic administration of corticosteroid reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis: A randomized, prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(1):23–9.
 54. De Palma GD, Catanzano C. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis: results of a controlled prospective study. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):982–5.
 55. Sand J, Nordback I. Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Digestion*. 1993;54(2):105–11.
 56. Beauchant M, Ingrand P, Favriel JM, Dupuychaffray JP, Capony P, Moindrot H, et al. Intravenous nitroglycerin for prevention of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiography: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Endoscopy*. 2008 Aug;40(8):631–6.
 57. Kaffes AJ, Bourke MJ, Ding S, Alrubaie A, Kwan V, Williams SJ. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2006;64(3):351–7.
 58. Kapetanios D, Kokozidis G, Christodoulou D, Mistakidis K, Sigounas D, Dimakopoulos K, et al. A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(3):513–8.
 59. Moretó M, Zaballa M, Casado I, Merino O, Rueda M, Ramírez K, et al. Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis: A randomized double-blind trial. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(1):1–7.
 60. Hao JY, Wu DF, Wang YZ, Gao YX, Lang HP, Zhou WZ. Prophylactic effect of glyceryl trinitrate on post-endoscopic retrograde

cholangiopancreatography pancreatitis: A randomized placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2009;15(3):366–8.

61. Nøjgaard C, Hornum M, Elkjaer M, Hjalmarsson C, Heyries L, Hauge T, et al. Does glyceryl nitrate prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(6):31–7.
62. 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 Other Interv Tech.* 2008 Sep;22(9):1971–6.
63. Rabenstein T, Fischer B, Wießner V, Schmidt H, Radespiel-Tröger M, Hochberger J, et al. Low-molecular-weight heparin does not prevent acute post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(6):606–13.
64. Lee TY, Choi JS, Oh HC, Song TJ, Do JH, Cheon YK. Oral udenafil and aceclofenac for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: A randomized multicenter study. *Korean J Intern Med.* 2015;30(5):602–9.
65. Bai Y, Ren X, Zhang XF, Lv NH, Guo XG, Wan XJ, et al. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: Multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2015 Jan 15;75(5).
66. Bordas JM, Toledo V, Mondelo F, Rodes J. Prevention of pancreatic reactions by bolus somatostatin administration in patients undergoing endoscopic retrograde cholangio-pancreatography and endoscopic sphincterotomy. *Horm Res [Internet].* 1988 [cited 2020 May 26];29(2–3):106–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/180981>
67. Ohuchida J, Chijiwa K, Imamura N, Nagano M, Hiyoshi M. Randomized controlled trial for efficacy of nafamostat mesilate in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas.* 2015;44(3):415–21.
68. Park KT, Kang DH, Choi CW, Cho M, Park SB, Kim HW, et al. Is high-dose nafamostat mesilate effective for the prevention of post-ERCP pancreatitis, especially in high-risk patients? In: *Pancreas.* 2011. p. 1215–9.
69. Poon RTP, Yeung C, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST. Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 1999;49(5):593–8.
70. Poon RTP, Yeung C, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Lo CM, et al. Intravenous bolus somatostatin after diagnostic cholangiopancreatography reduces the incidence of pancreatitis associated with therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures: A randomised controlled trial. *Gut.* 2003 Dec;52(12):1768–73.
71. Testoni PA, Bagnolo F, Andriulli A, Bernasconi G, Crotta S, Lella F, et al.

- Octreotide 24-h prophylaxis in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: Results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(7):965–72.
72. Thomopoulos KC, Pagoni NA, Vagenas KA, Margaritis VG, Theocharis GI, Nikolopoulou VN. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(5):726–31.
 73. Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H, Hirano K, Sasahira N, Yamamoto N, et al. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(4):376–83.
 74. Shah TU, Liddle R, Stanley Branch M, Jowell P, Obando J, Poleski M. Pilot study of aprepitant for prevention of post-ERCP pancreatitis in high risk patients: A phase ii randomized, double-blind placebo controlled trial. *J Pancreas.* 2012;13(5):514–8.
 75. Xiong GS, Wu SM, Zhang XW, Ge ZZ. Clinical trial of gabexate in the prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Brazilian J Med Biol Res.* 2006;39(1):85–90.
 76. Yoo K-S, Huh KR, Kim YJ, Kim KO, Park CH, Hahn T, et al. Nafamostat Mesilate for Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Pancreas.* 2011;40(2):181–6.
 77. Bordas JM, Toledo-Pimentel V, Llach J, Elena M, Mondelo F, Gines A, et al. Effects of bolus somatostatin in preventing pancreatitis after endoscopic pancreatography: Results of a randomized study. *Gastrointest Endosc.* 1998;47(3):230–4.
 78. Yoo JW, Ryu JK, Lee SH, Woo SM, Park JK, Yoon WJ, et al. Preventive effects of ulinastatin on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Pancreas.* 2008;37(4):366–70.
 79. Li ZS, Pan X, Zhang WJ, Gong B, Zhi FC, Guo XG, et al. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial - CME. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jan;102(1):46–51.
 80. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, Masci E, Mariani A, Di Francesco V. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *N Engl J Med [Internet].* 1996 Sep 26 [cited 2020 May 26];335(13):919–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199609263351302>
 81. Chan HH, Lai KH, Lin CK, Tsai WL, Lo GH, Hsu PI, et al. Effect of somatostatin in the prevention of pancreatic complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Chinese Med Assoc.*

2008;71(12):605–9.

82. Choi CW, Kang DH, Kim GH, Eum JS, Lee SM, Song GA, et al. Nafamostat mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis and risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2009 Apr;69(4).
83. Concepción-Martín M, Gómez-Oliva C, Juanes A, Díez X, Prieto-Alhambra D, Torras X, et al. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial. *Endoscopy.* 2014 Oct 1;46(10):851–6.
84. Jowell PS, Branch MS, Fein SH, Purich ED, Kilaru R, Robuck G, et al. Intravenous synthetic secretin reduces the incidence of pancreatitis induced by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas.* 2011;40(4):533–9.
85. Lee KT, Lee DH, Yoo BM. The prophylactic effect of somatostatin on post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A randomized, multicenter controlled trial. *Pancreas.* 2008 Nov;37(4):445–8.
86. Manolakopoulos S, Avgerinos A, Vlachogiannakos J, Armonis A, Viazis N, Papadimitriou N, et al. Octreotide versus hydrocortisone versus placebo in the prevention of post-ERCP pancreatitis: A multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(4):470–5.
87. Uchino R, Isayama H, Tsujino T, Sasahira N, Ito Y, Matsubara S, et al. RESULTS of the Tokyo trial of prevention of post-ERCP pancreatitis with risperidone-2: A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2013;78(6):842–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2013.06.028>
88. Hauser G, Blažević I, Salkić N, Poropat G, Giljača V, Bulić Z, et al. Diclofenac sodium versus ceftazidime for preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomized, controlled trial. *Surg Endosc.* 2017;31(2):602–10.
89. Masjedizadeh A, Fathizadeh P, Aghamohamadi N. Comparative effectiveness of aggressive intravenous fluid resuscitation with lactated Ringer's solution and rectal indomethacin therapy in the prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A double blind randomised contr. *Prz Gastroenterol.* 2017;12(4):271–6.
90. Sotoudehmanesh R, Eloubeidi MA, Asgari AA, Farsinejad M, Khatibian M. A randomized trial of rectal indomethacin and sublingual nitrates to prevent post-ERCP pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014;109(6):903–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.9>
91. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N, Laine L. Aggressive hydration with lactated ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;12(2):303-307.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.026>

92. Shaygan-Nejad A, Masjedizadeh AR, Ghavide A, Ghojzadeh M, Khoshbaten M. Aggressive hydration with lactated ringer's solution as the prophylactic intervention for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A randomized controlled double-blind clinical trial. *J Res Med Sci.* 2015;20(9):838–43.
93. Tsujino T, Isayama H, Nakai Y, Ito Y, Togawa O, Toda N, et al. The results of the Tokyo Trial of Prevention of Post-ERCP Pancreatitis with Risperidone (Tokyo P3R): A multicenter, randomized, phase II, non-placebo-controlled trial. *J Gastroenterol.* 2013;48(8):982–8.
94. Mohammad Alizadeh AH, Abbasinazari M, Hatami B, Abdi S, Ahmadpour F, Dabir S, et al. Comparison of rectal indomethacin, diclofenac, and naproxen for the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(3):349–54.
95. Chan HH, Lai KH, Lin CK, Tsai WL, Lo GH, Hsu PI, et al. Effect of Somatostatin in the Prevention of Pancreatic Complications After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *J Chinese Med Assoc [Internet].* 2008 [cited 2020 May 30];71(12):605–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70002-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70002-4)
96. 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 Feb 1;120(2):498–505.
97. Fujishiro H, Adachi K, Imaoka T, Hashimoto T, Kohge N, Moriyama N, et al. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(6):1065–9.
98. Hosseini M, Shalchiantabrizi P, Yektaroudy K, Dadgarmoghaddam M, Salari M. Prophylactic effect of rectal indomethacin administration, with and without intravenous hydration, on development of endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis episodes: A randomized clinical trial. *Arch Iran Med.* 2016;19(8):538–43.
99. Luo H, Zhao L, Leung J, Zhang R, Liu Z, Wang X, et al. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet [Internet].* 2016;387(10035):2293. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30310-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30310-5)
100. Manes G, Ardizzone S, Lombardi G, Uomo G, Pieramico O, Porro GB. Efficacy of postprocedure administration of gabexate mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2007;65(7):982–7.

101. Masci E, Cavallini G, Mariani A, Frulloni L, Alberto Testoni P, Curioni S, et al. Comparison of Two Dosing Regimens of Gabexate in the Prophylaxis of Post-ERCP Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2182–6.
102. Park CH, Paik WH, Park ET, Shim CS, Lee TY, Kang C, et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: A prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy*. 2018;50(4):378–85.
103. 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.
104. Uçar R, Biyik M, Uçar E, Polat İ, Çifçi S, Ataseven H, et al. Rectal or intramuscular diclofenac reduces the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Turkish J Med Sci*. 2016;46(4):1059–63.
105. Akshintala VS, Hutfless SM, Colantuoni E, Kim KJ, Khashab MA, Li T, et al. Systematic review with network meta-analysis: Pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Jun 30];38(11–12):1325–37. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12534>
106. Navaneethan U, Konjeti R, Lourdusamy V, Lourdusamy D, Mehta D, Sanaka MR, et al. Precut sphincterotomy: Efficacy for ductal access and the risk of adverse events. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Jun 30];81(4):924–31. Available from: <http://www.giejournal.org/article/S0016510714021944/fulltext>
107. Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS, Conte ML, Cote GA, Cotton PB, et al. Evaluation of pharmacologic prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Jul 2];13(7):1231–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.038>
108. Lyu Y, Wang B, Cheng Y, Xu Y, Du W. Comparative Efficacy of 9 Major Drugs for Postendoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Network Meta-Analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Jul 6];29(6):426–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31490455/>
109. Tryliskyy Y, Bryce GJ. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification [Internet]. Vol. 27, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. Adv Clin Exp Med; 2018 [cited 2020 Jul 2]. p. 143–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521055/>
110. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, et al. ERCP-related adverse events: European Society of

Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline [Internet]. Vol. 52, Endoscopy. 2020 [cited 2020 Jul 2]. p. 127–49. Available from: <https://doi.org/10.1055/a-1075-4080>

Anexo 1**Estrategia de Búsqueda****Medline (Ovid):**

Choledocholithiasis.mp or Exp Choledocholithiasis or Exp common bile duct neoplasms or exp Cholangiocarcinoma or Cholangiocarcinoma.mp or (Cholangiocellular adj2 Carcinoma).mp or (Cholangiocarcinoma* adj2 Extrahepatic).mp or Exp common bile duct disease or (biliar adj2 stricture*).mp or (biliar adj2 injur*).mp or Exp cholangiopancreatography, endoscopic retrograde or (cholangiopancreatograph* adj2 endoscopic).mp or Cholangiopancreatograph*.mp or ercp.mp or Exp ercp

and/

Exp antibiotic prophylaxis or (prophylaxis adj2 antibiotic*).mp or Exp drug therapy or (drug adj2 therap*).mp or Exp pharmacotherapy or Pharmacotherap*.mp or Exp *Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal* or (*Anti-Inflammatory adj2 Agent**).mp or Exp nsoids or Nsoids.mp or Exp isotonic solutions or (isotonic adj2 solution*).mp or Exp fluid therapy or (fluid adj2 therap*).mp or Exp hyperhydration status, organism or (Nafamostat adj2 administration).mp or (ketoprofen adj2 administration).mp or exp diclofenac or diclofenac.mp or exp indomethacin or indomethacin.mp or exp naproxen or naproxen.mp

and/

randomized controlled trial.pt or controlled clinical trial.pt or randomized.ab or placebo.ab or randomly.ab or trial.ab or (clinical adj2 trial).mp or (randomi*ed adj2 controlled adj2 trial).mp or exp double-blind method

Embase:

'common bile duct stone'/exp or (common next/2 bile next/2 duct* Stone):ti,ab or 'bile duct carcinoma'/exp or (bile next/2 duct next/2 carcinoma*):ti,ab or 'bile duct cancer'/exp or (bile next/2 duct* next/2 cancer):ti,ab or (bile next/2 duct next/2 cancer next/2 Extrahepatic):ti,ab or 'common bile duct disease'/exp or (common next/2 bile next/2 duct* next/2 disease*):ti,ab (biliar next/2 stricture*):ti,ab or (biliar next/2 injur*):ti,ab or 'extrahepatic bile duct obstruction'/exp or (extrahepatic next/2 bile next/2 duct* next/2 obstruct*):ti,ab or 'endoscopic retrograde cholangiopancreatography'/exp or (endoscopic next/2 retrograde next/2 cholangiopancreatograph*):ti,ab or cholangiopancreatography:ti,ab or ercp:ti,ab

and/

'antibiotic prophylaxis'/exp or (prophylaxis next/2 antibiotic*):ti,ab or 'drug therapy'/exp or (drug next/2 therap*):ti,ab or 'prophylaxis'/exp or 'antiinflammatory

agent'/exp or 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp or (*Anti-Inflammatory next/2 Agent**):ti,ab or (nonsteroid next/2 antiinflammatory agent):ti,ab or 'isotonic solution'/exp or (isotonic Next/2 solution*):ti,ab or 'fluid therapy'/exp or (fluid next/2 therap*):ti,ab or 'fluid resuscitation'/exp or 'nafamstat mesilate'/exp or (nafamstat next/2 administration):ti,ab or (ketoprofen next/2 administration):ti,ab or 'diclofenac'/exp or diclofenac:ti,ab or 'indomethacin'/exp or indomethacin:ti,ab or 'naproxen'/exp or naproxen:ti,ab or 'Ringer lactate solution'/exp or (infusion fluid next/2 administration):ti,ab or 'infusion fluid'/exp or 'sodium chloride'/exp or (sodium chloride next/2 administration):ti,ab

and/

'randomized controlled trial'/exp or (randomi*ed NEXT/2 controlled NEXT/2 trial):ti,ab or 'clinical trial'/exp or (clinical NEXT/2 trial):ti,ab or 'double blind procedure'/exp

Central (through ovid)

Choledocholithiasis.mp or Exp Choledocholithiasis or Exp common bile duct neoplasms or exp Cholangiocarcinoma or Cholangiocarcinoma.mp or (Cholangiocellular adj2 Carcinoma).mp or (Cholangiocarcinoma* adj2 Extrahepatic).mp or Exp common bile duct disease or (biliar adj2 stricture*).mp or (biliar adj2 injur*).mp or Exp cholangiopancreatography, endoscopic retrograde or (cholangiopancreatograph* adj2 endoscopic).mp or Cholangiopancreatograph*.mp or ercp.mp or Exp ercp

and/

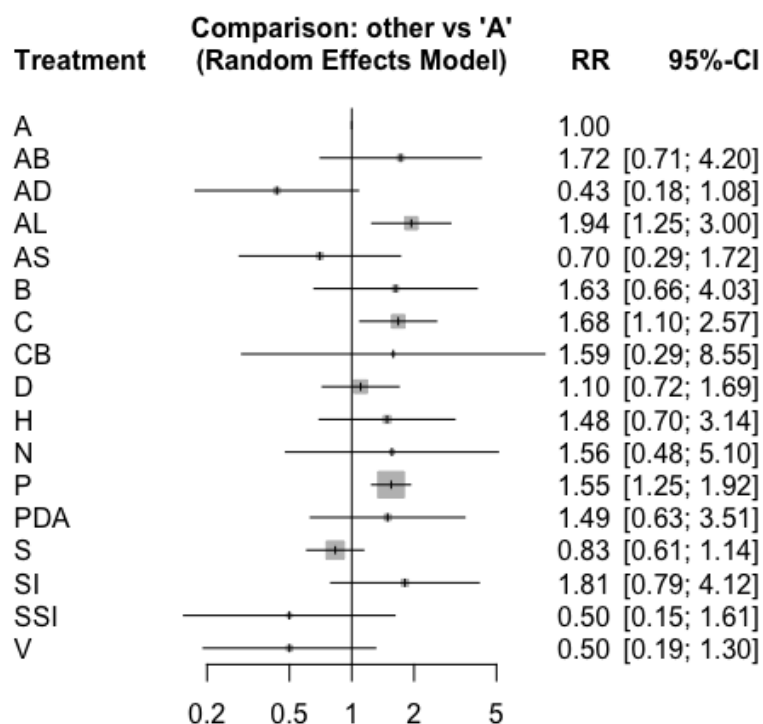
Exp antibiotic prophylaxis or (prophylaxis adj2 antibiotic*).mp or Exp drug therapy or (drug adj2 therap*).mp or Exp pharmacotherapy or Pharmacotherap*.mp or Exp *Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal* or (*Anti-Inflammatory adj2 Agent**).mp or Exp nsaids or Nsaids.mp or Exp isotonic solutions or (isotonic adj2 solution*).mp or Exp fluid therapy or (fluid adj2 therap*).mp or Exp hyperhydration status, organism or (Nafamostat adj2 administration).mp or (ketoprofen adj2 administration).mp or exp diclofenac or diclofenac.mp or exp indomethacin or indomethacin.mp or exp naproxen or naproxen.mp

and/

randomized controlled trial.pt or controlled clinical trial.pt or randomized.ab or placebo.ab or randomly.ab or trial.ab or (clinical adj2 trial).mp or (randomi*ed adj2 controlled adj2 trial).mp or exp double-blind method

Anexo 2

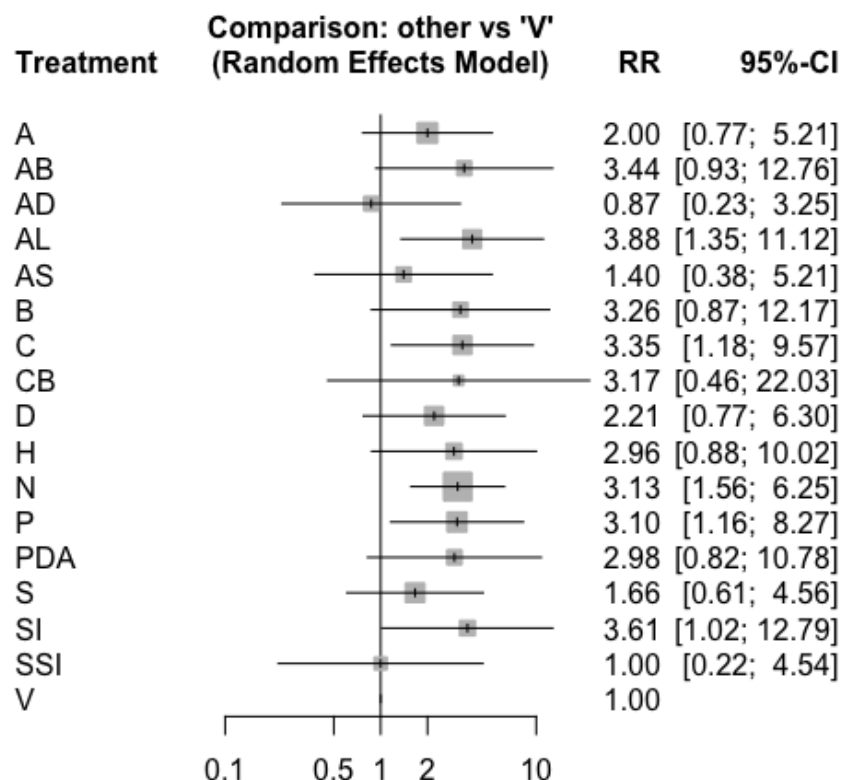
Anexo 2.1 Comparación de todos los tratamientos versus AINES



Índice de heterogeneidad $I^2 = 34.4\%$

A: Analgésicos No Esteroideos (AINES); AB: AINES y Antibióticos; AD: AINES y Dinitrato de Isosorbida; AL: Alopurinol; AS: AINES y somatostatina; B: Betacarotenos; C: Costicoesteroides; CB: Nifedipino; D: Gliceril trinitrato; H: Heparina; N: Hidratación con lactato normal; PDA: Udenafil aceclofenac; S: Somatostatina y análogos; SI: Risperidona; SSI: Unilastatina-Risperidona; V: Hidratación agresiva con lactato Ringer.

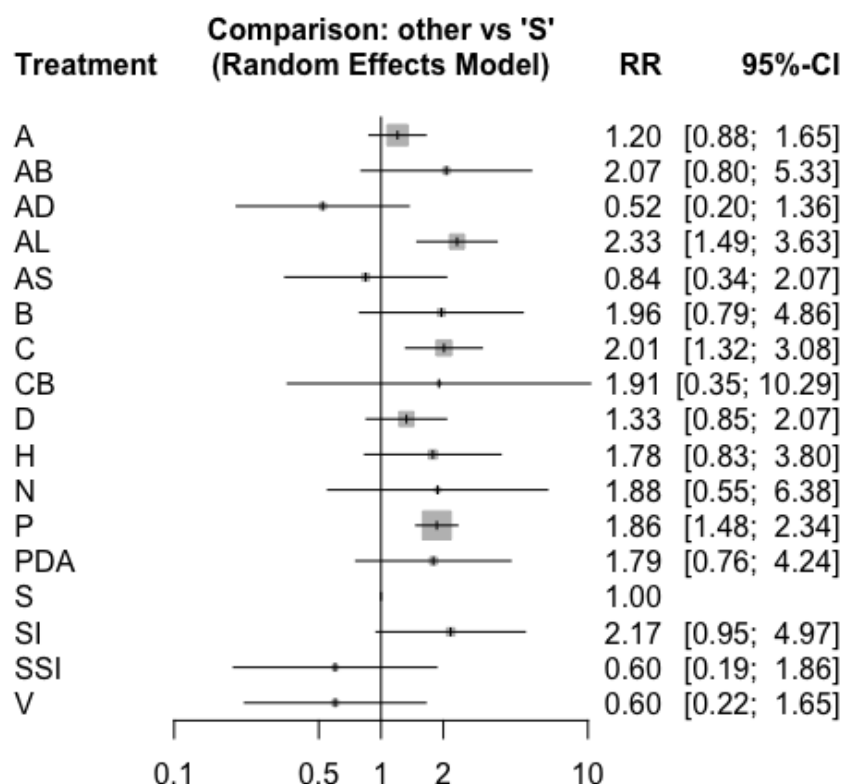
Anexo 2.2 Comparación de todos los tratamientos versus hidratación agresiva con lactato ringer



Indice de heterogeneidad $I^2 = 34.4\%$

A: Analgésicos No Esteroideos (AINES); AB: AINES y Antibióticos; AD: AINES y Dinitrato de Isosorbida; AL: Alopurinol; AS: AINES y somatostatina; B: Betacarotenos; C: Costicoesteroides; CB: Nifedipino; D: Gliceril trinitrato; H: Heparina; N: Hidratación con lactato normal; PDA: Udenafil aceclofenac; S: Somatostatina y análogos; SI: Risperidona; SSI: Unilastatina-Risperidona; V: Hidratación agresiva con lactato Ringer.

Anexo 2.3 Comparación de todos los tratamientos versus Somatostatina y análogos



Indice de heterogeneidad $I^2 = 34.4\%$

A: Analgésicos No Esteroideos (AINES); AB: AINES y Antibióticos; AD: AINES y Dinitrato de Isosorbida; AL: Alopurinol; AS: AINES y somatostatina; B: Betacarotenos; C: Costicoesteroides; CB: Nifedipino; D: Gliceril trinitrato; H: Heparina; N: Hidratación con lactato normal; PDA: Udenafil aceclofenac; S: Somatostatina y análogos; SI: Risperidona; SSI: Unilastatina-Risperidona; V: Hidratación agresiva con lactato Ringer.