



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Esdeveniments adversos posteriors a la colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica en els pacients amb cirrosi hepàtica i en els receptors de trasplantament hepàtic

Carles Leal Valdivieso

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

**ESDEVENIMENTS ADVERSOS POSTERIORIS A LA
COLANGIOPANCREATOGRÀFIA RETRÒGRADA ENDOSCÒPICA EN ELS
PACIENTS AMB CIRROSI HEPÀTICA I EN ELS RECEPTORS DE
TRASPLANTAMENT HEPÀTIC**

TESI DE GRAU DE DOCTOR DE CARLES LEAL VALDIVIESO

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

DIRECTOR DE LA TESI

Dr. Andrés Cárdenas Vásquez

TUTOR DE LA TESI

Dr. Constantino Fondevila

BARCELONA 2019

ÍNDEX

PRESENTACIÓ I AGRAÏMENTS	3
I. INTRODUCCIÓ	5
La cirrosi i les seves conseqüències	6
Trasplantament hepàtic i les complicacions biliars	16
Colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica	20
La CPRE en la cirrosi i en el trasplantament hepàtic	27
II. JUSTIFICACIÓ, HIPÒTESI I OBJECTIUS	33
III. ARTICLES ORIGINALS	36
IV. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS	55
V. CONCLUSIONS	63
VI. BIBLIOGRAFIA	65

PRESENTACIÓ I AGRAÏMENTS

L'any 2006 em vaig llicenciar en Medicina i posteriorment vaig completar la l'especialitat i la suficiència investigadora a l'Hospital Germans Trias i Pujol. Més endavant, ja com a especialista, vaig iniciar la meva activitat assistencial al Consorci Hospitalari de Vic. La idea d'aquesta tesi va sorgir quan em vaig incorporar temporalment a la Unitat d'Endoscòpia Digestiva de l'Hospital Clínic. Aleshores vaig cursar el Màster d'Endoscòpia Avançada i vaig acabar la meva formació en CPRE per a poder-la implementar a l'Hospital General de Vic. Donat l'interès que em desperta tant l'endoscòpia com l'hepatologia, he treballat en l'estudi de la CPRE i els seus esdeveniments adversos en pacients amb cirrosi i amb trasplantament hepàtic.

La realització d'aquesta tesi no hagués estat possible sense l'ajuda, la perseverança i l'optimisme del Dr. Andrés Cárdenas. La seva trajectòria demostra la seva gran vàlua professional i personalment he pogut comprovar que també té una gran vàlua personal. Des del començament ha confiat en mi i he après moltíssimes coses d'ell, la CPRE i altres aspectes de l'endoscòpia digestiva. També he d'agrair a tot l'equip d'Endoscòpia Digestiva de l'Hospital Clínic, per permetre'm treballar amb ells i aprendre l'endoscòpia digestiva no només com una simple tècnica o prova més, sinó com una eina integrada en la medicina interna, l'hepatologia i la gastroenterologia.

La meva formació i la realització d'aquesta tesi tampoc hagués estat possible sense el suport dels meus companys de l'Hospital General de Vic. Per tot això, vull agrair profundament la seva ajuda; sense ella aquesta tesi tampoc s'hauria pogut escriure. Vull agrair especialment a en Joan, en Martin, en Pere, els Ramons, l'Anna i també a l'equip de Cirurgia, de Medicina Interna i al Dr.Toribio. L'agraïment és també cap als meus pacients perquè ells són la prioritat en la meva vida professional.

En tercer lloc, vull agrair a tot l'equip del Servei d'Aparell Digestiu de l'Hospital Germans Trias i Pujol per haver-me format en els meus inicis i transmetre'm l'esperit de treball, de lluita i iniciar-me en l'estudi i recerca de l'Aparell Digestiu.

Finalment vull agrair a tota la meva família: els meus pares, avis, germà, als meus sogres, cunyats, a la meva parella i als meus nebots i nebodes, als que estimo com si fossin els meus propis fills. Espero que en el futur puguin llegir aquesta tesi i els serveixi per a entendre que la medicina és molt més que una simple professió, que s'ha d'exercir des de la humilitat, l'esforç, el respecte i l'entrega als altres.

I. INTRODUCCIÓ

CONCEPTE, ESTADIATGE I COMPLICACIONS

La cirrosi representa un estat de fibrosi hepàtica avançada caracteritzada per una distorsió de l'arquitectura del parènquima hepàtic i la formació de nòduls de regeneració. Generalment es considera irreversible en fases avançades i el trasplantament hepàtic es considera com la única solució, tot i que en fases més inicials el tractament de la causa pot millorar i, fins i tot, revertir la fibrosi. Durant la història natural, la presència de fibrosi progressiva pot comportar l'aparició d'hipertensió portal, la qual està implicada en la majoria de descompensacions de la malaltia. Les causes globals més freqüents de la malaltia són les hepatitis víriques (virus de l'hepatitis C, B i coinfecció pel virus delta), l'alcohol, l'esteatohepatitis no alcohòlica (NASH) i les hepatopaties autoimmunes, entre d'altres ^{1,2}.

L'estadiatge clínic general de la cirrosi es fonamenta en l'aparició de complicacions i es classifica, en aquest sentit, en compensada o descompensada ³. Les complicacions més freqüentment associades inclouen l'hemorràgia per hipertensió portal, l'ascites, les infeccions, l'encefalopatia hepàtica, la síndrome hepatorenal i el carcinoma hepatocel·lular. Pel que fa a la predicció del pronòstic i l'evolució de la malaltia, múltiples estudis han avaluat models predictius basats en variables clíniques i analítiques. Els dos models més utilitzats són l'escala de Child-Pugh (A, B o C) i el MELD (Model End Stage Liver Disease) ⁴. L'escala de Child-Pugh contempla tres variables analítiques i dues clíniques, i es correlaciona amb la mortalitat. En estudis previs aquesta escala ha mostrat ser útil en la predicció de mortalitat dels pacients sotmesos a procediments quirúrgics, de manera que la mortalitat reportada és del 10% per als pacients amb classe A, 30 % per als pacients amb classe B i 82% per a aquells pacients amb classe C o malaltia hepàtica terminal ⁵. Un altre model descrit per a predir el pronòstic dels pacients amb cirrosi és el MELD i inclou variables com ara la bilirubina, la creatinina, el sodi i l'INR. Aquesta escala ha estat utilitzada per a prioritzar els pacients que es troben en llista de trasplantament, tot i que també s'utilitza per a l'estadiatge de la malaltia ⁶.

La cirrosi s'anomena descompensada quan apareixen alguna de les seves complicacions i el tractament d'elecció a considerar és el trasplantament hepàtic. Pel que fa a les conseqüències o complicacions de la cirrosi, l'ascites ⁷ és la complicació més freqüent i apareix en aproximadament el 50% dels pacients durant els primers 10 anys d'evolució de la malaltia. Els pacients amb cirrosi desenvolupen un trastorn circulatori sistèmic que juga un paper molt important en el curs de la malaltia. Es caracteritza per una vasodilatació esplàncnica que augmenta progressivament en paral·lel amb el grau d'insuficiència hepàtica i d'hipertensió

portal, i que és secundària a una alliberació local de substàncies vasoactives com ara l'òxid nítric i a una conseqüent hipovolèmia que es compensa en fases inicials. A mesura que la malaltia hepàtica avança apareix una disfunció cardíaca progressiva amb hipotensió que activa sistemes compensadors (sistema nerviós simpàtic i renina – angiotensina – aldosterona, retenció de sodi i aigua) amb la conseqüent aparició d'ascites. En fases més avançades, la disfunció circulatòria i l'activació d'aquests sistemes és més intensa i apareix hiponatrèmia, vasoconstricció renal i síndrome hepatorenal. La hipertensió portal també és responsable de l'aparició de les altres complicacions com són l'hemorràgia digestiva per varices esofagògàstriques, l'encefalopatia hepàtica i la peritonitis bacteriana espontània. Finalment, l'aparició de carcinoma hepatocel·lular és també un dels riscos que presenta aquesta malaltia ⁸.

Pel que fa a la temàtica de la present tesi, les peculiaritats dels pacients amb cirrosi i aquells que han rebut un trasplantament hepàtic fa que els procediments invasius i quirúrgics puguin implicar riscos diferents als de la població sense cirrosi o sense trasplantament. En aquest sentit, les descompensacions de l'hepatopatia, els processos inflamatoris, les infeccions i les hemorràgies són factors molt importants a tenir presents alhora de sotmetre aquest pacients a cirurgies i procediments invasius. De fet, molts d'aquests pacients són sotmesos de manera freqüent a proves invasives i una de les més habituals és l'endoscòpia digestiva. Dins d'aquest grup d'exploracions una dels procediments més complexos i de major risc és la CPRE (Colangiopancreatografia Retrògrada Endoscòpica) perquè pot associar-se a diversos esdeveniments adversos i que podrien ser més greus en els pacients amb cirrosi o trasplantats, però això no és del tot ben conegut.

És per això que en els propers capítols s'aprofundirà en aquests aspectes.

ALTERACIONS HEMOSTÀTIQUES EN ELS PACIENTS AMB CIRROSI

La malaltia hepàtica crònica comporta una forma d'hemostàsia reequilibrada, de forma que la funció hepàtica alterada provoca efectes procoagulants i anticoagulants alhora. No es pot suposar sempre que els pacients amb malaltia hepàtica greu i alteracions en les proves de coagulació estan "anticoagulats", donat que les proves de coagulació estàndards no sempre valoren adequadament tots els processos protrombòtics i fibrinolítics ^{9,10}. En la cirrosi, diversos factors contribueixen a augmentar tant el risc d'hemorràgia com el de trombosi, com ara l'alteració del flux sanguini, la disminució i disfunció de les plaquetes i les alteracions inflamatòries de les cèl·lules endotelials. En resum, els pacients amb malaltia hepàtica presenten unes alteracions hemostàtiques que es resumeixen a continuació ¹¹:

- a) Defectes de factors de coagulació: perquè al fetge és on es produeixen la majoria dels factors de coagulació com ara el fibrinogen (factor I), la trombina (factor II) i altres com els factors V, VII, IX, X i el XI.
- b) Trombocitopènia i disfunció de les plaquetes: que és secundària a una producció insuficient de plaquetes i a un increment del segrest de plaquetes a nivell de la melsa (hiperesplenisme) ^{12,13}.
- c) Increment de la fibrinòlisi: que es detecta en el 30-46% dels pacients. La insuficiència hepàtica s'associa a diversos mecanismes que incrementen la fibrinòlisi com l'augment de l'activador del plasminogen, la disminució dels nivells de α -2-antiplasmina i l'augment de la degradació de la fibrina ¹⁴.
- d) Canvis protrombòtics: perquè el fetge produeix també alguns inhibidors endògens de la coagulació (proteïna S, proteïna C, antitrombina).

En resum, els pacients amb malaltia hepàtica tenen un risc augmentat d'hemorràgia associada a procediments invasius; els mecanismes són multifactorials i inclouen deficiències en els factors de coagulació, trombopènia, insuficiència renal i la pròpia hipertensió portal ¹⁵. Les transfusions de plaquetes o bé l'administració d'agonistes del receptor de la trombopoietina són utilitzades en alguns pacients amb plaquetopènia greu (≤ 50.000) però no es recomana fer-les de forma sistemàtica, com tampoc l'administració de plasma.

INFECCIONS EN LA CIRROSI: EPIDEMIOLOGIA, RISC I CONSEQÜÈNCIES

Epidemiologia i etiopatogènia

Les infeccions bacterianes constitueixen una complicació freqüent i potencialment greu en els pacients amb cirrosi. Entre un 30-50% dels pacients les presenten a l'ingrés o les desenvolupen durant la seva hospitalització i aquest risc és 4-5 vegades més elevat que l'observat en la població general ¹⁶. Actualment, la mortalitat encara arriba al 10-30% i les infeccions més freqüents són les urinàries (12-29%), la peritonitis bacteriana espontània (10-30%) i la pneumònia (6-14%) ⁷. La majoria d'aquestes infeccions són produïdes per bacils gram negatius, de manera que els antibiòtics més utilitzats fins ara havien estat les quinolones i els β -lactàmics. Malgrat tot, en els últims anys hi ha hagut un canvi en l'epidemiologia de les infeccions i s'ha observat un augment d'infeccions per cocs gram positius i per bacteris multirresistents. De fet, a Espanya, s'han reportat taxes del 6% d'infeccions produïdes per microorganismes productors de β -lactamasa d'espectre ampliat (ESBL) ¹⁷.

En la patogènia de les infeccions dels pacients amb cirrosi estan implicats diversos factors: la microbiota intestinal, les alteracions del sistema immune, el fenomen de translocació bacteriana ¹⁸ i una predisposició genètica que augmenta el risc d'infeccions (NOD2, TLR2, FXR). D'altra banda, la disfunció de la permeabilitat intestinal, la modulació de l'àcid gàstric, la dismotilitat i la disminució dels àcids biliars també predisposen a una disbiosi, sobrecreixement bacterià i translocació bacteriana.

Conseqüències de les infeccions

Les infeccions en els pacients amb cirrosi ocasionen una activació i disfunció de diversos sistemes. A continuació es resumeixen les conseqüències més immediates ¹⁶:

- a) Activació de la cascada inflamatòria: per translocació de bacteris i de productes bacterians com endotoxines, lipopolisacàrids i ADN-bacterià, el que provoca un augment de citocines i l'activació de l'òxid nítric.
- b) Xoc sèptic: que condiciona un pitjor pronòstic, complicacions i major risc de mortalitat. La sèpsia es defineix davant la presència d'una síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SRIS), definida per la presència de dos o més dels següents: temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$, freqüència cardíaca $> 90\text{bpm}$, freqüència respiratòria $> 20\text{ rpm}$ o $\text{pCO}_2 < 4.3\text{ kpa}$, recompte leucòcits > 12000 o < 4000 o $> 10\%$ formes immadures ¹⁹.
- c) Insuficiència adrenal: que apareix en els pacients amb cirrosi i xoc sèptic amb una alta incidència (51-77%) i s'associa a fallida orgànica i mortalitat ²⁰.
- d) Insuficiència renal: que succeeix en un terç dels pacients amb infeccions i és un factor predictiu independent de mortalitat. L'alliberament de citocines i d'òxid nítric provoca un augment de la vasodilatació sistèmica, hipovolèmia efectiva i activació de sistemes compensadors amb posterior vasoconstricció renal ²¹.
- e) Hemorràgia per varices esofàgiques: deguda a l'augment de la hipertensió portal que l'endotoxina i els productes bacterians produeixen al ser alliberats al torrent circulatori.
- f) Coagulopatia: sobretot en els pacients cirròtics descompensats, els quals presenten alteracions significatives en els tests de coagulació.
- g) Encefalopatia hepàtica: per l'augment de l'oxidació cel·lular, l'efecte de les citocines en les cèl·lules endotelials i astròcits del cervell, la reducció del flux sanguini cerebral i la hiperamonièmia.

Profilaxi de les infeccions en la cirrosi

Durant molts anys, el norfloxací (antibiòtic de la família de les quinolones, poc absorbible i que és selectiu sobre els bacils gram negatius de la flora intestinal) ha estat utilitzat

com a profilaxi de les infeccions. Actualment, l'evidència dona suport per a fer profilaxi antibiòtica en tres situacions que es descriuen en la següent taula ^{22,23}:

Taula 1. Profilaxi antibiòtica en els pacients amb cirrosi

Indicació	Antibiòtic i dosis	Durada
Profilaxi secundària PBE*	Norfloxací 400 mg/dia Ciprofloxací 500 mg/dia	Indefinida
Profilaxi primària de la PBE en pacients amb proteïnes < 15 g/L i cirrosi avançada	Norfloxací 400 mg/dia Ciprofloxací 500 mg/dia	Indefinida
Hemorràgia digestiva	Norfloxací 400 mg/dia Ciprofloxací 500 mg/dia Ceftriaxona 1g/dia ev	5-7 dies

*PBE: peritonitis bacteriana espontània

La profilaxi antibiòtica s'ha vist associada a l'aparició de resistències i infeccions per *Clostridium difficile*. Per això, s'han definit uns grups de risc per a desenvolupar infeccions per gèrmens multirresistents: tractaments antibiòtics de ≥ 5 dies, hospitalització de ≥ 5 dies i realització de procediments invasius en els 3 mesos anteriors ²⁴.

Canvis en l'epidemiologia de les infeccions en la cirrosi

En les últimes dècades s'han observat diversos canvis en l'epidemiologia de les infeccions bacterianes en la cirrosi. El primer canvi va ser la troballa de bacteris resistents a les quinolones en la flora intestinal dels pacients que rebien tractament profilàctic continuat amb quinolones ²⁵. El segon canvi fou publicat l'any 2002 en relació a un augment significatiu d'infeccions per cocs gram positius (CGP) en pacients sotmesos a procediments invasius i ingressos hospitalaris, mentre que en les infeccions extra-hospitalàries predominaven els bacils gram negatius (BGN) ¹⁷. En els últims anys aquests canvis han evolucionat fins a l'auge de les infeccions multirresistents. En els primers estudis la prevalença d'infeccions multi-resistents fou <10% i en els estudis posteriors aquesta xifra va augmentar fins al 18 i el 23%. Aquest canvi significatiu ha estat a expenses de les d'infeccions causades per ESBL i *E. faecium*. Els factors de risc associats a aquest increment de bacteris resistents està en relació a les infeccions nosocomials, els tractaments previs amb β -lactàmics i la utilització del norfloxací com a descontaminant intestinal des del 1987. L'any 2012 *Fernandez et al.* va descriure una prevalença d'infeccions multirresistents del 35-39% ²⁶. A Espanya, la prevalença reportada en els pacients amb cirrosi descompensada és del 21.5-31% però és molt variable entre països ²⁴. Aquest augment d'infeccions multirresistents ha anat associat a un augment de fracassos al tractament antibiòtic, xoc sèptic i mortalitat.

Els principals microorganismes multirresistents es descriuen en la següent taula ²⁷:

Taula 2. Resistències microbianes en els pacients amb cirrosi

Tipus	MRSA	Enterococ Resistent	Enterobacteriàcea Productor ESBL	Enterobacteriàcea Carbapenemasa
Espècie	<i>S.aureus</i>	<i>E.faecium</i>	<i>E.coli</i> <i>K.pneumoniae</i>	<i>E.coli</i> <i>K.pneumoniae</i>
Reservori	Orofaringe	Intestí	Intestí	Intestí
Tractament	Vancomicina Linezolid Tigeciclina Daptomicina	Daptomicina Linezolid Tigeciclina	Carbapenem Piperacilina-tazobactam Temocilina	Colistina Tigeciclina Fosfomicina

Tots aquests canvis i l'augment de les infeccions per microorganismes resistents han implicat una política antibiòtica diferent entre els hospitals, de manera que les infeccions nosocomials i amb alt risc d'aparició de resistències són ara tractades de forma individualitzada. En aquells casos en què el risc de resistències és elevat, l'antibioteràpia empírica es basaria en un ertapenem associat a un glicopèptic en comptes de tractament estàndard amb cefalosporines, i sobretot en aquells pacients més crítics o en situació greu (xoc). Per a prevenir aquestes infeccions s'han suggerit programes d'adequació de la prescripció antibiòtica, polítiques per a desescalar precoçment l'antibiòtic en funció d'un diagnòstic microbiològic més acurat, restringir les profilaxis antibiòtiques per aquells pacients de risc elevat i la implementació de programes de control d'infeccions intrahospitalàries.

INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA AGUDA SOBRE CRÒNICA

Concepte i classificació

Aproximadament un 24-40% de pacients amb cirrosi i ingressats per una descompensació de la seva hepatopatia presentaran una insuficiència hepàtica aguda sobre crònica (ACLF). Aquesta és una síndrome caracteritzada per la insuficiència d'un o més òrgans que es produeix en pacients amb hepatopatia, amb o sense factor precipitant, hagin o no tingut complicacions prèvies i que té una mortalitat molt elevada a curt termini (mortalitat > 15% als 28 dies i 50% als 3 mesos) ²⁸. El concepte “*Acute-on-Chronic Liver Failure*” fou avaluat inicialment en l'estudi dels pacients crítics amb hepatopatia i sotmesos a tractaments de suport previs al trasplantament. La primera definició va aparèixer l'any 2009 per l'Asian Pacific Association per a l'estudi del fetge i globalment, s'han descrit 13 definicions ²⁹. La definició

més acceptada és la proposada per l'EASL-CLIF Consortium i l'estudi CANONIC³⁰, els quals varen definir l'ACLF adaptant els criteris SOFA utilitzats en els pacients crítics a la cirrosi. Actualment, segons els últims consensos, també s'accepta que l'ACLF pot aparèixer en pacients amb hepatopatia crònica sense cirrosi (tipus A) i es diferencia en cirrosi compensada (tipus B) o bé descompensada (C).

Les definicions dels fracassos orgànics en l'ACLF es resumeixen a continuació:

Taula 3. Definició dels fracassos orgànics de l'ACLF

Hepàtic	Renal	Cerebral	Coagulació	Circulatori	Respiratori
Bilirubina >12mg/dl	Creatinina ≥ 2mg/dl	Encefalopatia III o IV	INR≥2.5 Plaquetes ≤20	Ús de vasopressors	PaO2/FiO2 ≤200

En l'estudi CANONIC, els òrgans més afectats en aquesta síndrome varen ser: el ronyó (55.8%), el fetge (43.6%), la coagulació (27.7%) i el cervell (24.1%).

Com hem dit l'ACLF es classifica en tres grups^{28,30,31}:

ACLF de tipus 1: en aquest grup s'inclouen tres subgrups. (1) Pacients amb fracàs renal. (2) Pacients amb únic fracàs hepàtic, circulatori, respiratori o de la coagulació associat a un nivell de creatinina de 1.5–1.9 mg/dl i/o encefalopatia hepàtica grau II. (3) Pacients amb EH grau II associada a creatinina 1.5-1.9 mg/dl.

ACLF de tipus 2: que inclou pacients amb fallida de dos òrgans.

ACLF de tipus: pacients amb fallida multiorgànica o almenys de tres òrgans.

Epidemiologia i etiopatogènia

La prevalença d'ACLF és aproximadament d'un 30%, amb un 20% de pacients que la presenten en el moment de l'ingrés hospitalari i un 10% que la desenvolupen durant l'estada. L'ACLF de tipus 1 i el tipus 2 són els més freqüents (16 i 11% respectivament), mentre que el tipus 3 es presenta en un 4% dels casos²⁸.

La patogènia és desconeguda però es creu relacionada amb una intensa reacció inflamatòria sistèmica que produeix l'afectació de diferents òrgans i acaba provocant-ne el seu fracàs. Per tant, el procés més important per a que es desenvolupi l'ACLF és l'aparició d'una resposta inflamatòria sistèmica (SRIS). En aquest sentit, els pacients que desenvolupen ACLF tenen nivells més elevats de leucòcits, proteïna C reactiva (PCR) i molècules proinflamatòries com per exemple la interleucina 6, IL1B, antiTNF α , MCP-1 i IL8, en comparació amb els descompensats sense ACLF^{32,33}. Per tant, la disfunció cel·lular, la immunopatologia i la disfunció dels mecanismes de tolerància dels teixits en context d'una resposta inflamatòria excessiva podrien ser els mecanismes implicats en la fallida orgànica d'aquests pacients³³.

Tot i que els factors etiològics que predisposen l'aparició de SRIS i ACLF poden variar entre països, s'han descrit tres grups: els desencadenants extrahepàtics o exògens, els desencadenants hepàtics o endògens i un tercer grup de pacients que desenvolupen ACLF (40-50%) però no s'identifica cap desencadenant ³⁴⁻³⁷.

Inductors exògens o extrahepàtics

Els factors desencadenants més freqüents d'ACLF són les infeccions (per bacteris, fongs o virus com l'hepatitis B), en especial la PBE (25%) i la pneumònia (15%) ³⁴. En aquest sentit, la immunodeficiència dels pacients amb cirrosi i la susceptibilitat a les infeccions està facilitada per diversos mecanismes: la hipertensió portal, l'augment de la permeabilitat intestinal i el sobrecreixement bacterià, la disfunció lipoproteica i l'expressió aberrant dels receptors toll-like ²⁸.

Els patògens poden induir la inflamació a través de dos mecanismes: per PAMP (“*pathogen-associated molecular patterns*”) o a través dels factors de virulència ^{28,33,38}. Els PAMP són productes moleculars procedents de bacteris que són reconeguts pels *receptors pattern recognition receptors* expressats en les cèl·lules immunes o epitelials i, quan s'uneixen, s'estimula la cascada inflamatòria. En els pacients amb cirrosi descompensada, l'existència de PAMP en la circulació sistèmica és independent a la presència d'infeccions donada l'alteració de la permeabilitat intestinal i la translocació bacteriana ³⁸.

Per tant, les infeccions bacterianes són la causa més freqüent d'ACLF en el món occidental i es produeix per l'alliberament massiu de PAMP pels bacteris. La prevalença global de les infeccions en els pacients amb ACLF és molt alta (66.1%) i dos terços dels pacients amb ACLF presenten infeccions al diagnòstic o durant el seguiment. A més, l'aparició de resistències i d'infeccions nosocomials és més alta en els pacients amb ACLF i aquestes produeixen una inflamació sistèmica més greu (la prevalença d'infeccions bacterianes en els pacients que desenvolupen ACLF de tipus 3 és del 91%). En un estudi recent, la prevalença d'infeccions en el diagnòstic d'ACLF fou del 37.3% i en el seguiment del 46% ³⁹.

Per tot això, les infeccions bacterianes no només són un factor predisposant per a ACLF sinó que també són una complicació de la mateixa síndrome donat que:

- Augmenta la translocació bacteriana per la inflamació sistèmica.
- S'allibera noradrenalina a la mucosa intestinal.
- Redueix la secreció d'àcids biliars, afavorint el sobrecreixement bacterià.
- Augmenta el risc d'infeccions nosocomials per la instrumentalització.

Inductors endògens o hepàtics

Entre els desencadenants no infecciosos la causa més freqüent és l'alcohol (al voltant d'un 25%) i l'hepatitis alcohòlica greu representa el 20%. La inflamació produïda per l'alcohol

produeix una alteració de la microbiota intestinal i un augment de permeabilitat que afavoreix la translocació de bacteris i de PAMP. També altres causes menys freqüents (8%) inclouen procediments que poden provocar dany tissular com la cirurgia, la derivació porto-sistèmica o la paracentesi ^{30,34}. En aquest grup d'inductors endògens hi participen uns altres productes moleculars que s'anomenen DAMP (“*danger-associated molecular patterns*”) ^{28,40} i que indueixen una inflamació estèril, és a dir, una inflamació en absència d'infecció ⁴⁰. En tots aquests mecanismes també s'han vist implicats factors genètics i s'han descrit dos polimorfismes d'un sol nucleòtid en gens que codifiquen per a la IL-1 ⁴¹.

ACLF sense inductors aparents

El tercer grup inclou els pacients en què no es pot constatar cap desencadenant (40-50%) ³⁷. Per a explicar aquest fenomen s'han descrit les següents hipòtesis:

- 1) La disbiosi i la producció de metabòlits per la flora intestinal podrien estimular la cascada inflamatòria.
- 2) La translocació de PAMP i l'acció dels DAMP, sobretot en els pacients descompensats.
- 3) La incapacitat per a identificar el factor precipitant, com ara infeccions bacterianes que no han estat detectades ³¹.

Tipus de fallides orgàniques i fisiopatologia

En la següent taula, es descriuen les característiques dels fracassos orgànics durant ACLF ⁴².

Taula 4. *Descripció dels fracassos orgànics en l'ACLF*

Tipus de fallida orgànica	Etiopatogènia i fisiopatologia
Hepàtica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Canvis en la musculatura llisa dels vasos ▪ Activació de les cèl·lules estrellades ▪ Reducció de l'activitat de l'òxid nítric
Renal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infeccions bacterianes (46%) ▪ Hipovolèmia (32%) ▪ Síndrome hepatorenal (13%)
Neurològica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augment de l'amoni i disfunció hemodinàmica ▪ Anormalitats en la neurotransmissió, disminució del flux i edema cerebrals ▪ Generació d'òxid nítric i prostanoïdes

Hematològica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coagulopatia (INR i plaquetes) que empitjora en els estats de sèpsia per la presència d'heparinoids de baix pes molecular
Respiratòria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Associada a complicacions del tipus: hidrotòrax, síndrome hepatopulmonar, porto-pulmonar o bé pneumònia per broncoaspiració
Circulatòria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augment de TNF i òxid nítric, estat hiperdinàmic ▪ Disminució de cortisol ▪ Cardiomiopatia associada a cirrosi
Adrenal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endotoxèmia i estimulació eix hipotàlem-adrenal ▪ Augment de la mortalitat ▪ Prevenció: hidrocortisona endovenosa

Pronòstic i predictors de mortalitat

L'ACLF s'associa a una gran taxa de mortalitat en comparació amb els pacients amb cirrosi descompensada i sense ACLF^{30,43}. Els resultats de l'estudi CANONIC van descriure una mortalitat global dels pacients a 28 dies del 33% (23% en el tipus 1; 31% en el tipus 2 i 74% en el tipus 3). Es tracta d'una síndrome que pot ser reversible, de manera que es resol o millora en el 49% dels pacients, es manté estable o amb curs fluctuant en el 30% i empitjora en el 20%²⁸.

Els models pronòstics actuals es basen en les escales de MELD, Child-Pugh, SOFA i APACHE II^{30,44}. Alguns estudis han suggerit que l'escala APACHE II ha estat la més predictiva, mentre que d'altres han descrit que la de MELD és similar a la de SOFA o APACHE. L'escala CLIF-SOFA sembla ser una predictora de mortalitat a curt termini i s'ha descrit una escala pronòstica anomenada CLIF-CONSORTIUM per ACLF, que resulta de la combinació del CLIF-C "organ failure" i dos predictors com són l'edat i el recompte de leucòcits. Aquesta escala ha demostrat una alta predicció en comparació amb altres escales com la de MELD. Malgrat tot, com altres molts estudis han demostrat, el número de fallides orgàniques sembla correlacionar una major gravetat i una menor supervivència⁴⁵.

Tractament

De fet, no existeix un tractament específic de la síndrome d'ACLF. Aquest es basa en mesures de suport per a les diferents fallides orgàniques i en el dels factors precipitants (infeccions, hepatitis alcohòlica etc), d'acord a les guies clíniques actuals sobre el maneig del pacient cirròtic crític⁴⁶. També cal considerar el trasplantament hepàtic sempre que es pugui com a definitiu per als pacients amb ACLF. Finalment, diversos estudis recents han avaluat nous tractaments immunomoduladors i regeneratius amb factors estimulants i cèl·lules mare.

TRASPLANTAMENT HEPÀTIC I LES COMPLICACIONS BILIARS

CONCEPTES GENERALS I FÀRMACS IMMUNOSUPRESSORS

El trasplantament hepàtic segueix essent l'única possibilitat de supervivència a llarg termini en pacients amb cirrosi descompensada, carcinoma hepatocel·lular no ressecable i en els casos d'insuficiència hepàtica fulminant, aconseguint una supervivència a l'any superior al 85%. Des dels seus inicis s'han realitzat múltiples progressos en el tractament immunosupressor i de les tècniques quirúrgiques. Actualment la supervivència a l'any i als 5 anys dels pacients que reben trasplantament és del 85-90% i 75-80% respectivament ^{2,47-49}.

Les causes més freqüents de cirrosi en l'adult que requereixen de trasplantament són l'hepatitis C, l'alcohol, l'hepatitis B, la cirrosi per NASH, les hepatopaties autoimmunes i l'hemocromatosi, entre d'altres. Tècnicament, es poden realitzar bàsicament dos tipus de trasplantament hepàtic: el de donant cadàver i el de donant viu.

Un dels esdeveniments més temuts en tot trasplantament és el rebuig de l'empelt. Aquest és un procés que inclou el reconeixement al·loantigènic, l'activació limfocítica, l'expansió clonal i la inflamació de l'empelt. És per això que un dels pilars fonamentals en el maneig del trasplantament són l'ús de diversos fàrmacs amb efecte immunosupressor i amb un ventall molt ampli d'efectes adversos.

A continuació, es descriuen els fàrmacs més importants utilitzats:

a) Glucocorticoides

Els corticoides suprimeixen els anticossos i la unió al complement, regulant l'augment d'expressió de la interleucina IL-10 i disminuint IL-2, IL-6 i la síntesi de l'interferó- γ per les cèl·lules T. També inhibeixen la fosfolipasa A2, augmenten els nivells dels inhibidors de l'esterasa C1 (una proteasa que suprimeix l'activació de la tripsina) i inhibeixen la resposta immune cel·lular i humoral. Són de primera línia en el maneig inicial i tractament del rebuig agut de l'al·loempelt en molts centres. L'ús de corticoides varia entre els centres i no hi ha un acord en el protocol ideal a seguir, tot i que semblaria que el protocol més utilitzat és el de 1 gram en bolus endovenós a la fase anhepàtica, seguit de 20 mg/dia ⁵⁰⁻⁵².

b) Inhibidors de la calcineurina

La *ciclosporina* inhibeix l'activació de les cèl·lules T mitjançant la unió de la ciclofilina intracel·lular, reduint l'activació de la calcineurina. S'administra per la via endovenosa o oral i s'excreta per la bilis ⁵³⁻⁵⁵. El *tacrolimus* inhibeix IL2 i la producció d'IFN- γ i és més potent que la ciclosporina. El tacrolimus ha mostrat ser superior a la ciclosporina pel que fa a la supervivència del receptor i de l'empelt i és el més utilitzat en la majoria de centres. S'utilitza habitualment a dosis baixes (0.5 a 1 mg cada 12 h) en el dia 1r postoperatori i amb l'objectiu d'arribar a nivells de 7-10 ng/mL al final de la primera setmana ^{56,57}.

c) *Inhibidors de la rapamicina (mTOR)*

L'avantatge d'aquest grup és que no produeixen nefrotoxicitat, de manera que es poden utilitzar com a segona línia de tractament alternatiu als inhibidors de la calcineurina. L'everolimus és el derivat hidroetilat del sirolimus^{58,59}.

d) *Micofenolat mofetil (MMF)*

MMF no causa neurotoxicitat ni nefrotoxicitat i es pot utilitzar com els inhibidors de la calcineurina. La dosi habitual és de 1 gram dos cops al dia. Alguns estudis han suggerit que el seu ús en monoteràpia podria ser efectiu⁶⁰⁻⁶².

Taula 5. Resum dels fàrmacs utilitzats en el trasplantament hepàtic

Agent	Mecanisme d'acció	Efectes adversos
Prednisona	▪ Suprimeix l'activació de leucòcits, macròfags i cèl·lules citotòxiques T	Hipertensió
	▪ Disminueix citocines, prostaglandines i leucotriens	Dislipèmia Diabetes Osteoporosi
Ciclosporina	▪ Inactiva la calcineurina	Hipertensió
Tacrolimus	▪ Disminueix IL-2	Insuficiència renal
	▪ Inhibeix l'activació de cèl·lula T	Neuropatia Dislipèmia Citopènies
Azatioprina	▪ Inhibeix producció de guanina i adenosina	Pancreatitis
Micofenolat mofetil	▪ Inhibeix la producció de IMPDH	Citopènies
	▪ Inhibeix la proliferació de cèl·lules T i B	Toxicitat gastrointestinal
Sirolimus o everolimus	▪ Inhibició de mTOR	Citopènies Inhibeix cicatrització Trombosi artèria hepàtica

IMPDH: inosine monofosfato deshidrogenasa

COMPLICACIONS BILIARS POSTERIORS AL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

Tipus de complicacions biliars, etiologia i factors de risc

El trasplantament hepàtic és un procediment complex que no està exempt de complicacions. Els factors que s'associen a aquestes són múltiples i depenen de l'estat preoperatori del receptor, la qualitat de l'empelt i dels aspectes tècnics de la cirurgia. En aquest sentit, les complicacions biliars són considerades les més freqüents rere el trasplantament, juntament amb el rebuig i les infeccions. Malgrat tot, en els últims anys s'han realitzat progressos a nivell de la tècnica quirúrgica que han arribat a disminuir la incidència del 50% al 10-25%⁶³⁻⁶⁵. Els avenços recents en el diagnòstic ràpid i acurat de les mateixes i el maneig no quirúrgic tenen un impacte positiu a curt termini en l'evolució de l'empelt. De tota manera, les complicacions encara poden predisposar a la pèrdua de l'empelt fins a un 8% dels receptors⁶⁶. Els factors de risc per a complicacions biliars es resumeixen en la següent taula.

Taula 6. *Factors etiològics relacionats a complicacions biliars*

<i>Relacionats amb l'empelt</i>	<i>Factors perioperatoris</i>	<i>Factors no quirúrgics</i>
Edat avançada del donant	Tipus d'anastomosi biliar	Infecció per CMV
Donant a cor parat	Complicacions art hepàtica	Colangitis esclerosant 1 ^a
Temps d'isquèmia perllongat	Ús de tub T	
Incompatibilitat ABO	Fuga biliar	

En segon lloc, les complicacions biliars es classifiquen en precoces o tardanes^{67,68}. Les precoces s'associen a la tècnica de reconstrucció biliar, essent les fugues biliars i les estenosis de l'anastomosi les més freqüents. Les tardanes tenen poca relació a la reconstrucció biliar del trasplantament, però sí tenen relació a l'ús de tub T o a les complicacions vasculars.

Taula 7. *Tipus de complicacions biliar post-trasplantament*

Tipus de complicació	Incidència (%)
Estenosi de l'anastomosis	40
<i>Donant cadavèric</i>	4-13
<i>Donant viu</i>	18-40
<i>Fuga biliar</i>	2-25
Disfunció de l'esfínter d'Oddi	2-7
Defectes de repleció biliar	5
Estenosi no anastomòtica	0.5-3
Mucocele i/o hemobília	< 1

Diagnòstic i tractament de les complicacions biliars

El diagnòstic de les complicacions biliars es fa en base a la sospita clínica i al resultat de les proves complementàries, fonamentalment l'ecografia abdominal, la ressonància magnètica nuclear, la colangiografia retrògrada endoscòpica (CPRE), l'angiografia o la biòpsia.

La CPRE és el procediment més indicat en els pacients amb complicacions biliars per a confirmar el diagnòstic i perquè permet realitzar el tractament endoscòpic ⁶⁸. Una alternativa és la colangiografia transparietohepàtica, però és un procediment amb més morbiditat associada i es reserva quan la CPRE no és tècnicament possible. Des del punt de vista endoscòpic, en els receptors de donants cadàver i amb anastomosi coledocolociana, les estenosis presenten una imatge colangiogràfica d'afinament filiforme curt en el terç mig de la via biliar extrahepàtica. En els receptors de donant viu o *splits* hepàtics, les estenosis tenen una altra morfologia degut a que el colèdoc supra-anastomòtic és de petita longitud i les subdivisions dels conductes biliars estan molt properes a l'anastomosi. En la colangiografia de les estenosis no anastomòtiques s'observen defectes d'obliteració en forma de "rosari" amb una aparença similar a la colangitis esclerosant ⁶⁹. La fuga biliar es pot evidenciar a nivell de l'anastomosi biliar, el munyó cístic, en la zona d'inserció del tub T o bé a la zona de resecció en els receptors de donant viu.

El maneig de les complicacions biliars és multidisciplinar i intervenen hepatòlegs, endoscopistes, radiòlegs i cirurgians. La CPRE és el procediment terapèutic d'elecció en la majoria d'elles i existeix un tractament específic per a cada complicació ^{68,70}.

COLANGIOPANCREATOGRÀFIA RETRÒGRADA ENDOSCÒPICA

INTRODUCCIÓ: HISTÒRIA I CONCEPTES GENERALS DE LA CPRE

La colangiografia retrògrada endoscòpica (CPRE) es va descriure a finals de la dècada del 1960 com una tècnica diagnòstica ⁷¹. Posteriorment, el 1974, dos grups independents van descriure l'esfinterotomia associada a l'extracció de càlculs biliars ^{72,73}, obrint el terreny de la terapèutica associada a la CPRE. En els últims anys, amb l'adveniment de les tècniques menys invasives com la ressonància magnètica nuclear i la ecoendoscòpia, la CPRE s'ha posicionat com un procediment bàsicament terapèutic. No obstant, la necessitat d'obtenir biòpsies o citologia, així com el desenvolupament de la colangioscòpia, fan que la CPRE sigui un procediment clau en l'estudi i tractament dels pacients amb patologia del sistema biliopancreàtic. La corba d'aprenentatge de la tècnica és perllongada, exigint que l'endoscopista hagi adquirit un entrenament suficient en endoscòpia convencional i tingui grans coneixements anatòmics. És important també conèixer l'existència de comorbiditats, cirurgies prèvies, indicacions, contraindicacions i els resultats de les proves complementàries.

Les indicacions més rellevants es resumeixen en la següent taula ^{74,75}.

Taula 8. *Indicacions més freqüents de la CPRE*

Diagnòstiques	Terapèutiques
Complicacions biliars trasplantament	Coledocolitiasis
Colangitis esclerosant primària	Estenosis biliars
Diagnòstic de tumors ampul·lars	Pancreatitis litiasica
No disponibilitat de ressonància o USE	Colangitis aguda
Colangioscòpia	Oddipatia
	Tumors de papil·la
	Endopròtesis biliars i pancreàtiques

ESDEVENIMENTS ADVERSOS POSTERiors A LA CPRE

La CPRE és una tècnica invasiva que no està exempta de complicacions i ha de realitzar-se en centres amb equip i personal especialitzats. Aquestes complicacions poden dividir-se en: generals (sedació, desaturació, esdeveniments cardiopulmonars, etc.) o específiques al procediment (pancreatitis, hemorràgia, perforació i / o infecció). En relació al temps en què poden aparèixer poden classificar-se en precoces o tardanes, segons apareguin abans o després dels 7 dies després del procediment ⁷⁶⁻⁷⁸. Múltiples estudis prospectius han avaluat les complicacions associades a la CPRE, reportant taxes variables al voltant del 5-10% aproximadament. En una metaanàlisi de 21 estudis es varen englobar uns 17.000 pacients entre els anys 1987-2003 i s'observà una taxa de complicacions específiques del 6,9%, essent la

majoria esdeveniments de gravetat moderada (5,2%) i amb una baixa taxa de mortalitat (0,33%)⁷⁷. Quant al tipus de complicacions descrites, la pancreatitis és la més freqüent (3,5% dels pacients), seguint-la l'hemorràgia (1,34%), la colangitis (1,5%) i la perforació (0,6%)⁷⁹. Clàssicament, les complicacions succeïdes posteriorment a la CPRE i la seva gravetat es defineixen segons els criteris de *Cotton*^{80,81,82}.

A continuació es detallen les quatre complicacions més freqüents post-CPRE i la seva classificació en relació a la severitat segons els criteris de *Cotton*:

Taula 9. Resum de la classificació de Cotton

Complicacions	Lleu	Moderada	Greu
Pancreatitis	Ingrés 2-3 dies	Ingrés 4-10 dies	Ingrés ≥10 dies
Hemorràgia	Hemoglobina ≤3 punts	Transfusió ≤4 CH	Cirurgia, ≥5 CH
Colangitis	≥38°C, 24-48 h	Febre ≥3 dies	Xoc i/o Cirurgia
Perforació	Maneig mèdic ≤3 dies	Mèdic 3-10 dies	≥10 dies o cirurgia

a) Pancreatitis aguda posterior a CPRE

La pancreatitis és la complicació més freqüent posteriorment a una CPRE i amb una incidència al voltant del 3-10%, essent lleus la majoria dels casos i amb una mortalitat que no arriba a l'1%⁷⁹. Es defineix com l'aparició de dolor abdominal durant les 24 hores posteriors a la CPRE acompanyada d'elevació dels enzims pancreàtics en >3 vegades el valor normal. De tota manera, es considera que la CPRE pot ocasionar una elevació d'amilasa en molts casos (75%) i no ha de considerar-se com a pancreatitis si no va associada a dolor o a confirmació radiològica⁸³. El diagnòstic diferencial de la pancreatitis post-CPRE inclou la perforació retroperitoneal o bé el dolor posterior al procediment per la insuflació d'aire i, per tant, és obligatori la determinació d'enzims pancreàtics davant l'aparició de dolor després de la CPRE.

Molts factors actuen independentment o en combinació per a induir pancreatitis rere la CPRE⁸⁴. Els factors més importants són els relacionats amb la pròpia tècnica, bàsicament pel dany mecànic i tèrmic que es produeix per la manipulació del conducte pancreàtic, l'esfinterotomia endoscòpica i la tècnica de canulació utilitzada (amb guia o bé amb injecció de contrast; aquesta produeix dany hidrostàtic per la injecció involuntària de contrast sobre el conducte pancreàtic)⁸⁵. En aquells pacients amb un major risc de pancreatitis s'han reportat taxes de fins el 14-40%. També la canulació difícil (>5-10 minuts i/o >15-20 intents) es considera d'alt risc per a desenvolupar pancreatitis⁸⁶. D'acord amb diversos estudis multicèntrics, l'esfinterotomia "precut" és un factor de risc independent per al desenvolupament de pancreatitis. De tota manera semblaria que la causa de la pancreatitis és el

trauma sobre la papil·la produït per diversos intents de canulació que finalment acaba en la realització del “*precut*” i, per tot això, s’ha suggerit realitzar-lo de forma precoç si es considera indicat fer-ho ⁸⁷. Un altre dels aspectes tècnics controvertits és la realització de papiloplastia. Una revisió sistemàtica de 15 estudis que englobaven 1768 pacients varen demostrar taxes més elevades de pancreatitis post-CPRE en aquells pacients sotmesos a papiloplastia amb baló sobre papil·la intacta respecte aquells sotmesos a esfinterotomia convencional (RR 1.96; 95% CI, 1.34-2.89) ⁸⁸. No obstant, si la papiloplastia es realitza sobre una esfinterotomia prèvia el risc de pancreatitis és similar. El temps de dilatació (< 1 minut) també s’ha suggerit augmenti el risc de pancreatitis, tot i que algunes observacions són contradictòries ⁸⁹.

A més dels factors de risc tècnics també existeixen alguns d’inherents al propi pacient (dones joves, oddipatia, absència d’icterícia) i a l’endoscopista (< 50 esfinterotomia /any) ⁹⁰.

Prevenió de la pancreatitis post-CPRE

Durant anys s’han estudiat diverses estratègies tècniques i farmacològiques per a disminuir i evitar el risc de pancreatitis post-CPRE, i es descriuen a continuació ^{79,91}:

- *Generals*: implica evitar realitzar la CPRE amb intenció diagnòstica, de manera que es recomana prioritzar les exploracions equivalents i menys invasives com la ressonància o l’ecoendoscòpia. Pel que fa a l’electrecauteri s’aconsella fer servir el de tipus “*blended*” que combina el tall i la coagulació, disminuint el dany tèrmic.
- *Tècniques de canulació*: l’ús de guia aconsegueix millors taxes de canulació, disminueix la necessitat d’injectar contrast i el risc de pancreatitis. Una metanàlisi de 12 estudis amb 3450 pacients va reportar que la canulació amb guia era superior a la canulació convencional guiada amb injecció de contrast ⁹². En aquesta anàlisi, les taxes de canulació varen ser del 84% a favor de la guia versus del 77% en la canulació convencional amb contrast i el risc de pancreatitis era inferior en el primer grup (3.5 vs 6.7%). En un altre estudi retrospectiu d’un únic centre amb 800 CPRE ⁹³, l’anàlisi multivariada demostrà que la inserció inadvertida de la guia al conducte pancreàtic sumat a una via biliar poc dilatada (< 9 mm) era un factor de risc per a desenvolupar pancreatitis post-CPRE.
- *Endopròtesis pancreàtiques*: la inserció d’una pròtesi pancreàtica (de 3 o 5 Fr) plàstica redueix la pressió intraductal produïda per l’edema papil·lar i s’ha de considerar en aquells pacients amb alt risc de pancreatitis. Una metaanàlisi recent on es varen englobar 1541 pacients va demostrar una reducció significativa de la pancreatitis mitjançant la col·locació d’una pròtesi plàstica (RR 0.39; 95% CI, 0.29-0.53) ⁹⁴. Malhauradament, la inserció fallida de l’stent pancreàtic s’associa a un increment significatiu en el risc de pancreatitis ⁹⁵.

- *Hidratació endovenosa*: la hidratació endovenosa amb *Ringer Lactat* podria disminuir el risc de pancreatitis. En un estudi randomitzat, 62 pacients van ser assignats a rebre hidratació agressiva amb Ringer Lactat (3 cc/Kg/hora durant el procediment, 20 cc/Kg bolus rere el procediment i 3 cc/Kg després de 8 hores del procediment) o bé una hidratació estàndard amb *Ringer Lactat* (1.5 cc/Kg/hora durant el procediment i després de 8 hores). Els pacients que van rebre la hidratació agressiva tenien menys risc de desenvolupar pancreatitis (0 versus 17%) i cap pacient va presentar signes de sobrehidratació ⁹⁶. En un altre estudi amb 150 pacients amb un protocol similar, la taxa de pancreatitis va ser inferior en aquells que rebien una hidratació agressiva endovenosa (5.3 versus 22.7%) ⁹⁷.
- *Quimioprevenió*: l'evidència més robusta ha estat l'administració d'antiinflamatoris no esteroïdals per la via rectal (100 mg d'indometacina rectal). L'estudi pioner més important, amb 602 pacients en què s'administrava 100 mg d'indometacina rectal contra placebo, va demostrar una reducció significativa del risc en el primer grup (9.2 vs 16%)⁹⁸. Posteriorment, en una metanàlisi de 17 estudis on s'inclogueren 4700 pacients ⁹⁹, l'ús d'indometacina o bé diclofenac per qualsevol via reduïa el risc de pancreatitis (RR 0.60, 95% IC 0.46-0.78). De tota manera, en l'anàlisi d'un subgrup, el risc de pancreatitis disminuïa únicament quan s'administrava per la via rectal però, en canvi, el temps o el moment de l'administració dels AINE no influïen en la seva aparició. Tot i que no tots els estudis han demostrat un clar benefici de l'indometacina ¹⁰⁰ el seu ús s'ha generalitzat en la pràctica clínica i es recomana utilitzar-lo sempre que es pugui, sobretot en aquells pacients de risc per a desenvolupar pancreatitis. Si s'ha de triar entre realitzar profilaxi farmacològica o bé col·locar una pròtesi plàstica, una metanàlisi va comprovar que els AINE per la via rectal eren superiors a la pròtesi pancreàtica per a la prevenció de pancreatitis post-CPRE (OR 0.48, IC 95% 0.26-0.87) ¹⁰¹, tot i que en pacients considerats d'alt risc es podria considerar administrar les dues profilaxis conjuntament. Altres fàrmacs no han demostrat un clar benefici, per exemple els inhibidors de la secreció pancreàtica (somatostatina), els inhibidors de l'activació de les proteases i els corticoides. Una metanàlisi amb 2448 pacients va observar que els corticoides no reduïen la incidència de pancreatitis post-CPRE en la població general (OR 1.13: IC 95% 0.88-1.46) ¹⁰².

b) Hemorràgia digestiva posterior a la CPRE

L'hemorràgia post-CPRE és una altra de les complicacions descrites més freqüents i està relacionada fonamentalment amb l'esfinterotomia endoscòpica. En ocasions, també pot ser deguda a lesions produïdes pel propi duodenoscopi (síndrome de Mallory-Weiss) o per la

manipulació de la papil·la i de la via biliar, sobretot en aquells pacients amb tumors ampul·lars i en aquells pacients amb càlculs impactats a la via biliar que requereixen de litotripsia ¹⁰³.

La incidència d'hemorràgia post-CPRE s'estima al voltant del 0.3-2% en els estudis prospectius més recents i sol aparèixer en la meitat dels casos a les 24 hores, però també pot succeir al cap d'uns dies o de manera diferida. La gravetat de l'hemorràgia pot ser clínicament rellevant o no i es classifica segons els criteris de *Cotton* descrits en lleu, moderada o greu ⁸¹.

Els factors de risc per a hemorràgia post-CPRE es resumeixen a la següent taula ¹⁰⁴.

Taula 10. Factors de risc per a hemorràgia post-CPRE

Pacient	Tècnics	Endoscopista	Altres
Coagulopatia	“Zipper cut”	Baix volum anual	Diverticle
Anticoagulació	Esfinterotomia		Billroth II
Cirrosi Child C	Precut		Tumors
Insuficiència renal			Càlcul impactat
Hemodiàlisi			Colangitis

En l'anàlisi multivariada de l'estudi de *Freeman et al.* ¹⁰⁴ es van identificar 5 factors de risc independents per a hemorràgia post-CPRE: la presència de coagulopatia (OR 3.32; p < .001), colangitis (OR 2.59; p < .001), els anticoagulants (OR 5.11; p < .001), baix número de CPRE realitzades per l'endoscopista (OR 2.17) i l'observació d'hemorràgia activa durant el procediment (OR 1.70). No obstant, la cirrosi no va ser un factor de risc en aquesta anàlisi multivariada. Altres estudis ¹⁰⁵ multicèntrics i prospectius reportaren taxes de 1.2% i en l'anàlisi multivariada només varen detectar la realització de precut i la presència d'estenosi com a únics factors de risc independents per al desenvolupament d'hemorràgia posterior al procediment. L'ús d'AINE i d'aspirina no sembla incrementar el risc d'hemorràgia després de la CPRE, pel que les guies no recomanen suspendre'ls de forma sistemàtica ⁷⁹.

En sentit preventiu, caldria individualitzar i considerar la realització d'esfinterotomia només en els casos amb $\geq 50.000 - 80.000$ plaquetes i amb $INR \leq 1.5$. Així mateix, cal optimitzar les alteracions de la coagulació quan es requereixi i retirar els fàrmacs anticoagulants i antiagregants segons les guies d'endoscòpia digestiva. En segon lloc, s'han descrit altres estratègies preventives com són la dilatació pneumàtica de la papil·la com alternativa a l'esfinterotomia en aquells pacients amb alt risc d'hemorràgia o amb coagulopatia subjacent ¹⁰⁶. Una metaanàlisi va mostrar que la dilatació s'associa a un risc inferior d'hemorràgia comparada amb l'esfinterotomia endoscòpica simple (OR 0.15; 95% CI, 0.04-0.50) ¹⁰⁷.

El tractament de l'hemorràgia post-esfinterotomia no sempre és necessari perquè sovint l'episodi pot cedir i autolimitar-se de forma espontània. En alguns casos, i quan hi ha repercussió clínica i analítica, es requereix de tractament endoscòpic. Altres tractaments com

són l'ús d'endopròtesi metàl·liques i el tamponament amb baló també són opcions endoscòpiques descrites a la literatura. En els casos més refractaris, el tractament angiogràfic o bé la cirurgia podrien estar indicats ⁷⁹.

c) **Infeccions post-CPRE: Colangitis aguda**

En la població general, la colangitis aguda és una greu complicació infecciosa associada a una important morbiditat i mortalitat. La colangitis aguda es diagnostica per la presència de la tríada de Charcot (dolor abdominal, febre i icterícia típicament), però aquesta tríada té una baixa sensibilitat ¹⁰⁸. La primera línia del tractament inclou mesures de suport i els antibiòtics, l'elecció del qual depèn de la gravetat de la infecció i de l'antibiograma. Les enterobactèries són habitualment els microorganismes responsables (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*) però l'augment en l'instrumentació de la via biliar ha fet que cada vegada més s'aïllin altres microorganismes, com els anaerobis. Els estreptococs, enterococs i els anaerobis són infreqüentment aïllats en els hemocultius. A part del tractament antibiòtic, la descompressió de la via biliar mitjançant CPRE també forma part del tractament ^{74,109} i aquesta també pot desencadenar esdeveniments adversos infecciosos com ara colangitis, abscess hepàtic, colecistitis aguda, infeccions dels pseudoquistos pancreàtics i, fins i tot, endocarditis ¹¹⁰.

La colangitis aguda post-CPRE és l'esdeveniment advers infecciós més freqüent succeït després del procediment, observant-se en un 0.5-3% dels pacients sotmesos a aquesta tècnica i el factor de risc principal és el drenatge incomplet de la via biliar, així com alguns altres factors del propi pacient ⁷⁹. L'any 1996 *Freeman et al.* ¹⁰⁴ va identificar un 1% de colangitis rere una esfinterotomia endoscòpica i els factors de risc implicats en l'anàlisi multivariada varen ser l'ús combinat de tècniques percutànies – endoscòpiques, la col·locació d'endopròtesis biliars en estenosis malignes i el drenatge fallit o incomplet de la via biliar. Els bacteris poden arribar a la via biliar per la via retrògrada o bé hematògena però en els pacients amb una via biliar normal, les barreres anatòmiques impedeixen aquestes dues rutes de disseminació. No obstant, els pacients immunodeprimits i aquells amb obstrucció de la via biliar o amb malalties com la colangitis esclerosant primària són més susceptibles a aquestes infeccions ¹¹¹⁻¹¹³. La resta de factors de risc descrits per a desenvolupar colangitis després de la CPRE són l'ús de litotripsia mecànica (que pot augmentar el risc a un 10% en relació a fragments residuals de càlculs), la colangioscòpia (alguns estudis realitzats en pacients sotmesos a CPRE i colangioscòpia han demostrat l'aparició de bacterièmia durant el procediment en el 8.8%) i la col·locació de pròtesis biliars ^{114,115}, sobretot plàstiques. Això últim és degut a l'obstrucció del catèter per fragments de càlculs, material biofilm, fang o bé per tumors.

Els microorganismes responsables de la colangitis post-CPRE són també els bacteris de la flora entèrica (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*) però poden aïllar-se bacteris resistents o

intrahospitalaris (com ara *Pseudomonas aeruginosa*), en relació a una neteja insuficient dels duodenoscopis ¹¹⁶. De fet, s'han descrit microorganismes resistents (incloses enterobactèries resistents als carbapenems) en relació a aquest tipus de transmissió ¹¹⁷⁻¹¹⁹.

La gravetat de la colangitis aguda post-CPRE s'avalua i es classifica segons els criteris de Cotton, ja comentats en paràgrafs anteriors ⁸².

Pel que fa a altres infeccions, la colecistitis és un esdeveniment advers poc freqüent (0.5%) i que es relaciona amb la contaminació del contrast injectat a dins de la vesícula biliar o per la obstrucció del conducte cístic ⁷⁹.

Quant a la profilaxi antibiòtica (quinolones o β -lactàmics), aquesta no es recomana de forma sistemàtica sinó únicament en alguns grups de pacients d'alt risc com són: pacients trasplantats, immunodeprimits, en la colangitis esclerosant primària, en els pseudoquistos pancreàtics o quan no es pot assegurar el drenatge de la via biliar. En la resta de pacients, una metanàlisi que inclou 1573 pacients va concloure que l'administració d'antibiòtics de manera profilàctica reduïa la bacterièmia i el risc de colangitis però, en el subgrup de pacients sense risc i no complicats, l'efecte d'aquesta profilaxi no va demostrar cap benefici clar ¹²⁰.

d) Perforació

El quart esdeveniment advers és la perforació, que pot ser intraperitoneal (per la tracció del propi endoscopi), per fuga retroperitoneal (per extensió de l'esfinterotomia endoscòpica) o bé produïda pel material accessori a nivell dels conductes biliars (guies, cistelles de dormia etc). La incidència d'aquest esdeveniment oscil·la al voltant del 0.08 i el 0.6% ⁸¹. Així mateix, *Stapfer et al.* ¹²¹ va classificar les perforacions en 4 tipus en funció del mecanisme del dany, la localització anatòmica i la severitat: tipus I o perforacions de la paret duodenal produïdes per tracció del propi duodenoscopi, tipus II o periampullars produïdes per extensió de la papil·lotomia, tipus III o dels conductes biliars / pancreàtics produïdes pel material accessori, pròtesis o per l'extracció dels càlculs i les de tipus IV, que són les perforacions diminutes retroperitoneals sense repercussió clínica. Algunes de les perforacions (les més petites i retroperitoneals o amb poca repercussió clínico-analítica) poden resoldre's amb tractament conservador i antibiòtic, mentre que la resta requereixen de tractament quirúrgic ⁷⁹.

e) Altres complicacions

En últim lloc, existeix un ventall de complicacions que no tenen relació amb la tècnica pròpiament dita i que són infreqüents. Entre elles s'han descrit esdeveniments anestèsics, cardiopulmonars, embolisme aeri, abscess hepàtic, lesió esplènica, impactació de la cistella de dormia, complicacions d'aparició tardana (estenosi de la papil·la, colangitis per coledocolitiasi residual) i les reaccions adverses produïdes per l'injecció de contrast ⁷⁹, sobre els quals no aprofundirem donat que no són d'interès en aquesta tesi.

LA CPRE EN LA CIRROSI I EN EL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

EL PAPER DE LA CPRE EN ELS PACIENTS AMB CIRROSI I EN EL TRASPLANTAMENT

Alguns pacients amb cirrosi s'han de sotmetre a una CPRE durant el transcurs de la seva malaltia hepàtica donat que s'ha vist associada a patologia biliar, com ara les litiasis (observades en un terç dels pacients) ¹²². Els càlculs pigmentats són els més freqüents, mentre que els de colesterol representen aproximadament un 15% en aquest grup de pacients. Aquesta litogènesi s'explica per l'augment en la secreció de la bilirubina no conjugada, la hidròlisi de la bilirubina conjugada en la bilis, la reducció dels àcids biliars i dels fosfolípids i finalment per l'hipomotilitat de la vesícula biliar. A més, l'alcohol, l'hepatitis C i l'esteatohepatitis són també malalties associades a càlculs biliars i causants de cirrosi. La litogènesi i la presència de càlculs sembla, a més, augmentar en els pacients amb cirrosi descompensada ^{123,124}. Al igual que en la resta de pacients, els càlculs que obstrueixen i produeixen colangitis requereixen de tractament combinat amb antibiòtic i drenatge endoscòpic ràpidament per aconseguir taxes més baixes de morbiditat i mortalitat ¹²⁵. Per tot això, la CPRE és una eina fonamental en el tractament de la patologia biliar dels pacients amb cirrosi hepàtica.

Després, quan la malaltia hepàtica evoluciona i es realitza un trasplantament hepàtic, aquests mateixos pacients també poden ser sotmesos a una CPRE per complicacions biliars. La colelitiasi també és freqüent en els pacients amb trasplantament hepàtic i la incidència reportada és d'un 24% ¹²⁶. A més, alguns s'han de sotmetre repetidament a CPRE successives per recanvi de pròtesis i dilatacions consecutives de les estenosis ¹²⁷.

AVALUACIÓ DEL RISC QUIRÚRGIC I DELS PROCEDIMENTS INVASIUS

Els efectes de la cirurgia i dels procediments invasius en els pacients amb hepatopatia crònica depenen del tipus de procediment o cirurgia realitzada i de la severitat de la malaltia hepàtica ¹²⁸. El factors de risc de la cirurgia s'esmenten en la següent taula ¹²⁹.

Taula 11. *Factors de risc quirúrgic en pacients amb cirrosi*

Tipus de cirurgia	Característiques del pacient
Colecistectomia, còlica o gàstrica	Anèmia
Cardíaca	Ascites
Cirurgia urgent o emergent	Child B i C, hipertensió portal
Resecció hepàtica	Encefalopatia
	Hipoalbuminèmia
	Infecció

La cirurgia electiva estaria contraindicada en els pacients amb hepatitis fulminant o hepatitis alcohòlica ¹³⁰, on s'ha reportat una taxa de mortalitat del 55-100% en alguns procediments com ara la laparotomia exploradora. També es contraindica en pacients amb insuficiència hepàtica avançada (Child C), coagulopatia greu i/o fracàs orgànic.

En els pacients amb cirrosi hepàtica el principal predictor del risc quirúrgic va ser l'escala de Child-Pugh durant molts anys, però els estudis posteriors van demostrar que l'escala de MELD podria ser superior ¹³¹. Diversos estudis han avaluat la mortalitat perioperatòria en diverses cirurgies (sobretot abdominal) realitzades en pacients amb cirrosi, observant taxes de mortalitat que augmentaven significativament sobretot en els pacients amb Child-Pugh C (63-82%), mentre que en els pacients amb Child A la mortalitat oscil·la al voltant del 2-10% ¹³². Pel que fa al MELD, s'ha suggerit que els pacients amb un MELD ≤ 10 poden sotmetre's a una cirurgia electiva i en aquells amb MELD ≥ 15 estaria contraindicada, mentre que la resta (aquells amb MELD entre 10 i 15) haurien de ser avaluats segons el risc-benefici de la cirurgia o del procediment que s'hagi de realitzar. Per a tot això, s'han creat calculadores que permeten estimar la mortalitat després de la cirurgia als 7, 30, 90, 365 dies i als 5 anys, basat en dades de l'edat del pacient, la classificació d'ASA, l'INR, la bilirubina i la creatinina sèrica ¹³³.

Un dels subgrups amb risc quirúrgic són els pacients amb obstrucció de la via biliar. Els pacients amb icterícia obstructiva sotmesos a procediments quirúrgics tenen un risc superior de complicacions perioperatòries com ara les infeccions (per la colonització de l'arbre biliar, la disfunció de les cèl·lules de Kupffer, l'endotoxèmia i la disfunció dels neutròfils), la coagulació intravascular disseminada i la insuficiència renal. La mortalitat perioperatòria és del del 8-28 % en diversos estudis. Els principals factors predictors independents de mortalitat perioperatòria que s'han identificat en estudis previs són: un hematòcrit inicial inferior al 30%, un valor de bilirubina inicial > 11 mg/dl i l'obstrucció biliar de causa maligna. També s'han descrit altres factors de risc que augmenten el risc quirúrgic com són l'hipoalbuminèmia, la colangitis i la presència d'hipertensió portal significativa ¹³⁴⁻¹³⁶ que, precisament, són característiques que podem trobar en els pacients amb cirrosi hepàtica.

ESDEVENIMENTS ADVERSOS POST-CPRE EN PACIENTS AMB CIRROSI

Els pacients afectes de cirrosi hepàtica sotmesos a procediments endoscòpics tenen riscos addicionals i majors taxes d'esdeveniments adversos com a conseqüència de la hipertensió portal, la insuficiència hepàtica i la coagulopatia subjacent, entre d'altres ¹³⁷. L'esfinterotomia endoscòpica realitzada durant la CPRE en els pacients amb cirrosi ja havia estat tema de debat i es considerava com a un procediment segur sobretot en pacients amb funció hepàtica preservada ¹³⁸. De fet, la CPRE pot ser una bona alternativa a la cirurgia perquè aquesta última moltes vegades es contraindica pels riscos quirúrgics i anestèsics ¹²⁸.

Fins l'actualitat s'han publicat diversos estudis retrospectius, de casos i controls i amb poblacions heterogènies per avaluar els resultats de la CPRE en els pacients amb cirrosi. Alguns d'aquests treballs s'han realitzat en grups de pacients amb colangitis esclerosant primària (no tots amb cirrosi), observant taxes de complicacions que oscil·len al voltant del 10% (sobretot en forma de colangitis) i en relació amb el temps d'exposició al procediment, les comorbiditats i la presència de cirrosi ¹¹². Sobre aquest aspecte *Li et al.* ¹³⁹ va descriure la seva experiència amb 46 pacients amb cirrosi sotmesos a CPRE per coledocolitiasi i va comparar els resultats amb un grup de 100 pacients sense cirrosi. En aquest estudi es va observar una major taxa d'hemorràgia en els pacients amb funció hepàtica més deteriorada o Child C. En aquesta línia, altres estudis han intentat avaluar tècniques alternatives per a disminuir el risc d'hemorràgia, de manera que *Artifon et al.* ¹⁴⁰, en un estudi de casos i controls amb 105 pacients amb cirrosi descompensada, va demostrar que l'esfinterotomia suprapapil·lar podia ser una tècnica segura amb menys taxes de complicacions hemorràgiques per a l'extracció de càlculs biliars. Posteriorment s'han publicat altres estudis amb major número de pacients reportant els resultats de la CPRE en els pacients amb cirrosi. Un estudi multicèntric ¹³⁷ va avaluar 538 pacients sotmesos a CPRE; 328 presentaven cirrosi amb diversos graus d'insuficiència hepàtica (Child C, n=80) i molts d'ells (70%) estaven afectes de colangitis esclerosant primària. En aquest estudi la taxa d'esdeveniments adversos fou del 9.1% i detectant una major incidència d'esdeveniments en els pacients Child C en comparació amb els A. Malgrat tot, una de les limitacions més importants d'aquest estudi és el baix número d'esfinterotomies realitzades (16.2%) i el gran número de pacients amb colangitis esclerosant primària.

Un altre dels factors limitants a l'hora d'avaluar el risc de desenvolupar esdeveniments adversos és la presència o no de descompensacions de l'hepatopatia. L'any 2016 es va publicar un estudi retrospectiu sobre una base de dades poblacional i amb un elevat número de pacients que comparava un grup de pacients amb cirrosi (n=1930) contra un grup sense cirrosi (n=5790)¹⁴¹. En aquesta anàlisi, una de les troballes més rellevants va ser que els pacients amb cirrosi descompensada tenien taxes de pancreatitis i hemorràgia post-CPRE superiors (9.7% vs 5.5%; 4.3% vs 1.0%) en comparació amb els pacients amb cirrosi compensada, de manera que el risc d'esdeveniments adversos en aquests últims era similar al de la població general sense cirrosi. En aquesta mateixa línia, un estudi posterior ¹⁴² de casos i controls amb encara més pacients amb cirrosi (n=3228) va descriure que aquests pacients sotmesos a CPRE tenien un major risc de sagnat (2.1%) en relació a l'esfinterotomia, però aquest risc podia disminuir quan la tècnica es realitzava en centres amb gran volum de pacients. De forma interessant, en l'anàlisi no es va demostrar un major número de complicacions infeccioses en comparació amb el grup sense cirrosi (0.3% vs 0.4%) i que contrasta amb el risc de colangitis post-CPRE ¹¹² que s'ha descrit en poblacions amb colangitis esclerosant primària.

Les dades sobre els esdeveniments infecciosos post-CPRE en pacients amb cirrosi és

escassa. En un estudi recent ¹⁴² la taxa reportada fou del 0.3% però, no obstant, el ventall de complicacions infeccioses post-CPRE en la cirrosi pot ser més ampli i el grup de *Inamdar et al.* ¹⁴¹ ja va objectivar que aquests pacients amb cirrosi i sotmesos a CPRE tenien un risc més alt de desenvolupar peritonitis bacteriana espontània que els pacients sotmesos a altres procediments endoscòpics (2.2 versus 1.1%; p<0.005), probablement degut a la bacterièmia produïda durant la manipulació de la via biliar ¹⁴³.

En resum, la informació de la que es disposa conclou, en primer lloc, que l'esfinterotomia endoscòpica s'associa a més complicacions en context de cirrosi i sobretot en els pacients descompensats i Child C. Les taxes de morbiditat s'han reportat estar associades a l'escala de MELD ¹⁴⁴. La informació sobre esdeveniments infecciosos és escassa i no s'ha fet una recomanació específica sobre profilaxi antibiòtica post-CPRE en pacients amb cirrosi.

En la taula següent es resumeixen alguns estudis realitzats més recents i rellevants.

Taula 12. *Estudis més recents sobre els resultats de la CPRE en la cirrosi*

Autor i any	Estudi	N	Resultats	Limitacions
<i>Adler et al</i> Gastrointest Endosc 2016	Retrospectiu Multicèntric	538 CPRE 80 Child C	Complicacions 9.1% Pitjor Child B/C	CEP 70% Esfinterotomia 16%
<i>Inamdar et al</i> Liver Inter 2016	Retrospectiu Controlat	Cirrosi 1930 Controls 5790	Descompensats pitjors resultats	Base poblacional
<i>Macías et al</i> Eur J Gastroenterol 2017	Casos i controls	Cirrosi 37 Controls 37	Complicacions 10% MELD > 16	Pocs pacients Esfinterotomia 35%
<i>Artifon et al</i> Dig Dis Sci 2011	Casos controls Prospectiu	105 Cirrosi descompensada	Estàndard 15% Suprapapil·lar 11%	Avalua 2 tècniques
<i>Zhang et al</i> Medicine 2015	Descriptiu eficàcia	77 cirrosi + coledocolitiasi	Complicacions 27%	MELD vs Child Altres esdeveniments
<i>Navaneethan et al</i> Endosc Open 2017	Retrospectiu Cas control	Cirrosi 3228 Controls 12912	Sagnat 2.1% Volum centres	Base dades 80% descompensats

LA CPRE EN ELS PACIENTS AMB TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

La incidència de complicacions biliars post-trasplantament hepàtic oscil·la entre el 5%-25% i són més elevades en el receptors de donants vius. La CPRE permet un abordatge tan diagnòstic com terapèutic ¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ i, de fet, en un estudi amb 1500 trasplantaments analitzats un 6.3% va requerir de CPRE, amb una taxa d'èxit del 90.7% ¹⁴⁹. Una de les indicacions és el diagnòstic i tractament de l'estenosi de l'anastomosi, la qual requereix sovint de diverses CPRE i de dilatació, així com de la inserció i recanvi d'endopròtesis biliars plàstiques de forma successiva ¹⁵⁰⁻¹⁵². Malgrat tot, en alguns d'aquests casos la canulació de la via biliar pot ser fallida en el primer procediment per la dificultat tècnica en superar l'estenosi amb la guia, cosa que pot succeir entre un 4 i un 17% dels casos ¹⁵³ de donant cadàver i fins a un 40% en els de donant viu. L'any 2012 *Balderramo et al.* ¹²⁷ va reportar una incidència de canulació fallida en aquests casos del 10% i els factors de risc varen ser la impossibilitat tècnica que superar l'estenosi amb la guia, la transfusió intraoperatòria de > 4 unitats i la presència de fuga biliar.

Els resultats de la CPRE en el trasplantament hepàtic han estat publicats en diversos estudis. Les complicacions post-CPRE en els pacients amb trasplantament hepàtic ¹⁵⁴ varien entre el 2 i el 18% ⁶⁴ i les més freqüents són la pancreatitis, l'hemorràgia i la colangitis. Alguns estudis han suggerit que la taxa d'esdeveniments adversos post-CPRE en el trasplantament hepàtic és similar al de la població general ^{68,148,155} i que els factors de risc per a desenvolupar-los són: l'esfinterotomia, la insuficiència renal, l'injecció repetida de contrast en el conducte pancreàtic i el tractament amb inhibidors de la rapamicina ¹⁵⁵. En un d'aquests estudis ¹⁵⁵ més importants s'analitzaren 243 CPRE realitzades sobre 121 pacients trasplantats i es va analitzar la incidència d'esdeveniments adversos i els factors de risc associats per a desenvolupar complicacions. La taxa de complicacions va ser similar a la de la població general (9%: pancreatitis 3.7%, hemorràgia 1.65% i colangitis 3.3%), la majoria de gravetat lleu i requerint taxes d'hospitalització curtes i amb resultats globals satisfactoris. De tota manera, tot i que el risc específic de pancreatitis en aquests pacients no ha estat completament avaluat, algunes dades suggereixen que no sembla haver un major risc respecte al de la població general (OR 0.80) ¹⁴⁹. En un altre treball es comparava els resultats de la CPRE entre dos grups amb 1634 trasplantats i 5852 controls ¹⁵⁶. La taxa d'esdeveniments adversos va resultar similar entre ambdós grups (10.7% vs 12.8%). No obstant, l'hemorràgia post-CPRE era significativament més freqüent en els pacients amb trasplantament hepàtic (5.3 vs 1.3%) mentre que la incidència de pancreatitis era inferior (4.7 vs 9.6%, p=0.04). Les discrepàncies entre alguns d'aquests resultats han estàn discutides àmpliament i s'han implicat diversos factors, entre ells es troben l'ús dels fàrmacs immunosupressors i dels corticoides.

Els corticoides i els AINE exerceixen un efecte similar en el pàncrees (inhibició de la fosfolipasa A2) però únicament els segons han demostrat ser útils en la prevenció de la pancreatitis aguda post-CPRE ⁹⁸. En els últims 20 anys no s'ha reportat cap benefici clar dels

corticoides per a prevenir la pancreatitis post-CPRE en la població general, excepte en dos estudis amb importants limitacions metodològiques. El més important d'aquests dos treballs fou un estudi prospectiu i randomitzat del 2005 en què es van comparar dos grups d'un total de 120 pacients, a rebre hidrocortisona 100 mg endovenosa o bé placebo 1 hora abans de la CPRE. La taxa de pancreatitis global de pancreatitis post-CPRE fou de 6.67% i en el grup que rebia hidocortisona era significativament inferior (1.64% vs 11.86%; $p=0.03$)¹⁵⁷. Contràriament al que s'havia reportat en la resta dels estudis, s'ha suggerit que la teràpia amb esteroides podria tenir un efecte protector per a l'aparició d'esdeveniments adversos post-CPRE en el pacients amb trasplantament hepàtic. Aquesta dada es basa en un estudi retrospectiu¹⁵⁵ que va identificar els cortisteroides com a factor protector independent d'esdeveniments adversos succeïts post-CPRE (OR 0.23, IC 95%=0.08-0.63). De igual manera també va observar que els fàrmacs mTOR augmentaven el risc de complicacions (OR 4.65, IC 95%=1.01-21.81) i aquest fet s'explicaria perquè aquests (everolimus i sirolimus) alteren el procés de cicatrització de les lesions del tracte gastrointestinal i poden promoure l'aparició de úlceres¹⁵⁸.

Finalment, existeixen altres complicacions de la CPRE en el trasplantament que inclouen les fugues biliars, l'hematoma subcapsular, la perforació i la migració de les endopròtesis, les quals són molt més infreqüents.

II. JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

JUSTIFICACIÓ DE LA TESI I HIPÒTESIS

A Catalunya, la cirrosi hepàtica figura entre les primeres causes no neoplàsiques de morbimortalitat dins de les malalties de l'aparell digestiu. A més, els 50% dels trasplantaments hepàtics realitzats entre els anys 1984 – 2016 han estat indicats per cirrosi hepàtica. La patologia biliar és molt freqüent en les dues situacions i condiciona morbiditat. En la cirrosi pot ser freqüent el diagnòstic de litiasis biliars i es pot produir icterícia, obstrucció de la via biliar i colangitis. Posteriorment, una vegada el pacient rep un trasplantament hepàtic, aquest pot associar-se també a litiasis i desenvolupar també altres complicacions biliars. De fet, tenint en compte que un terç dels pacients amb cirrosi poden associar patologia biliar ¹²² i que posteriorment, un cop trasplantats, desenvoluparan complicacions biliars fins en el 25% dels casos, semblaria probable que puguin requerir d'una CPRE durant l'evolució ^{63,145,159}.

La hipertensió portal, la coagulopatia, el risc quirúrgic i dels procediments invasius i les infeccions són característiques dels pacients amb cirrosi; la immunosupressió farmacològica i les complicacions biliars ho són en els trasplantats. Tot i que la CPRE està ben implementada i estudiada en la població general ⁷⁷, existeixen diversos interrogants sobre els seus resultats en alguns pacients. La pregunta principal és si els esdeveniments adversos post-CPRE es presenten igual o de forma diferent en aquests dos grups de pacients, i si existeix algun factor de risc a tenir present a l'hora d'indicar i realitzar aquest procediment.

El primer escenari clínic amb interrogants és sobre la taxa d'esdeveniments adversos posteriors a una CPRE en els pacients amb trasplantament hepàtic. Les dades reportades no han demostrat un major risc però la informació concreta en el cas de la pancreatitis post-CPRE és escassa ^{149,156}. A més, el hipotètic paper dels esteroides i dels fàrmacs immunosupressors en el resultat de la CPRE no està completament clar, tot i que s'ha suggerit un efecte protector en el cas dels corticoides i un efecte deleteri en el cas dels fàrmacs mTOR en l'aparició d'esdeveniments adversos ¹⁵⁵. Així doncs, la hipòtesi del primer estudi que conforma aquesta tesi fou que el risc de pancreatitis post-CPRE en els pacients trasplantats podria ser similar al de la població general. A més, els esteroides i els immunosupressors podrien jugar un paper rellevant en la seva aparició.

El segon escenari controvertit és sobre el risc de la CPRE en els pacients afectes de cirrosi hepàtica. De fet, els pacients amb cirrosi tenen un important risc d'esdeveniments adversos darrere d'una cirurgia o d'un procediment invasiu i que depèn de la severitat de la cirrosi, del tipus de procediment, de la funció hepàtica o de si l'hepatopatia està o no descompensada ^{137,141,160}. L'evidència fins ara sobre el risc de la CPRE en pacients amb cirrosi es basa en diversos estudis retrospectius, heterogenis i amb poblacions molt diferents, amb

resultats variables i contradictoris. En resum, els estudis més recents apunten a un major risc d'esdeveniments adversos en els pacients amb cirrosi descompensada¹⁴¹, d'hemorràgia en relació a l'esfinterotomia endoscòpica i en hospitals amb baix volum de casos¹⁴², de colangitis en els pacients afectes de colangitis esclerosant primària¹¹² i en aquells pacients amb una pitjor funció hepàtica (Child B i C)¹³⁷. Tanmateix, la cirrosi podria desencadenar altres esdeveniments rere d'una CPRE com és la síndrome d'insuficiència hepàtica aguda sobre crònica (ACLF) però no hi ha informació al respecte. No obstant, aquest fet semblaria possible perquè altres procediments invasius com la paracentesi, la biòpsia hepàtica, la inserció de TIPS o la cirurgia han estat descrits com a possibles desencadenants no infecciosos d'aquesta síndrome³⁰. A més, els procediments invasius també han estat relacionats amb l'aparició d'infeccions per bacteris resistents als antibiòtics en els pacients amb cirrosi^{17,27} però en el cas específic de la CPRE la informació és inexistente. Per tot això, i en segon lloc, la hipòtesi del segon estudi d'aquesta tesi és que els esdeveniments adversos post-CPRE podrien ser diferents als descrits en la població general i variar en funció de les característiques de cada pacient. A més, el ventall dels esdeveniments que podem trobar podria ser més ampli en comparació al que coneixem fins ara.

OBJECTIUS CONCRETS

L'objectiu general d'aquesta tesi ha estat proporcionar noves dades sobre els esdeveniments adversos posteriors a la CPRE en dos grups especials: els pacients amb cirrosi hepàtica i els receptors o portadors d'un trasplantament hepàtic.

Aquest propòsit s'ha desenvolupat a través dels següents objectius específics:

1.-Estudiar i determinar la taxa de pancreatitis aguda post-CPRE en pacients sotmesos a CPRE després d'un trasplantament hepàtic així com avaluar els seus factors predictors. S'explora el paper i els efectes dels fàrmacs immunosupressors en el resultat de la CPRE. Aquest treball s'exposa en l'estudi I.

2.-Avaluar els resultats de la CPRE en els pacients amb cirrosi hepàtica i l'aparició de la síndrome "Acute-on-Chronic Liver Failure". Com a objectiu secundari es determina l'epidemiologia i les característiques microbiològiques de les colangitis post-CPRE. Aquest treball s'exposa en l'estudi II.

III. ARTICLES ORIGINALS

Article 1

Títol: Role of immunosuppression in post-ERCP pancreatitis after liver transplantation: a retrospective analysis.

Revista i any de publicació: Liver Transplantation, 2013.

Law R, **Leal C**, Dayyeh BA, Leise MD, Balderramo D, Baron TH, Cardenas A. Role of immunosuppression in post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis after liver transplantation: a retrospective analysis. Liver Transpl 2013;19:1354-1360.

Role of Immunosuppression in Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis After Liver Transplantation: A Retrospective Analysis

Ryan Law,¹ Carlos Leal,^{2,3} Barham Abu Dayyeh,¹ Michael D. Leise,¹ Domingo Balderramo,^{2,3} Todd H. Baron,¹ and Andres Cardenas^{2,3}

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN; ²Gastrointestinal/Endoscopy Unit, Institute of Digestive and Metabolic Diseases, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain; and ³August Pi I Sunyer Institute for Biomedical Research, Network Center for Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases, Barcelona, Spain

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is frequently used for diagnosis and therapeutic interventions in recipients of liver transplantation (LT) who develop biliary complications. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography acute pancreatitis (PEP) is the most common major adverse event after ERCP; however, the frequency of PEP in LT recipients is not well established. We aimed to determine the rate of PEP in this population and to identify its predictors, especially among immunosuppressive agents. We reviewed all ERCP procedures performed in LT recipients after duct-to-duct biliary anastomoses at 2 high-volume transplant centers. Patients who had undergone sphincterotomy or had a surgically altered pancreaticobiliary anatomy before LT were excluded. Electronic medical records and endoscopy databases were used to obtain clinical, endoscopic, and medication data. A multivariate logistic regression analysis was used to determine predictors of PEP in this cohort. In all, 730 ERCP procedures were performed in 301 patients during the study period with an observed PEP rate of 3% (22/730). A univariate analysis revealed an increased risk of PEP with index ERCP after LT [odds ratio (OR) = 4.04, 95% confidence interval (CI) = 1.40-11.65] and in cases with difficult biliary cannulation (OR = 2.89, 95% CI = 1.10-7.65), whereas prednisone use was found to have a protective effect in both univariate (OR = 0.34, 95% CI = 0.14-0.84) and multivariate analyses (OR = 0.22, 95% CI = 0.09-0.57) after adjustments for difficult biliary cannulation and post-LT index ERCP. This retrospective analysis demonstrates that corticosteroid therapy has a protective role

Abbreviations: CI, confidence interval; CSA, cyclosporine A; DDA, duct-to-duct anastomosis; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; LT, liver transplantation; MMF, mycophenolate mofetil; mTOR, mammalian target of rapamycin; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; OR, odds ratio; PD, pancreatic duct; PEP, post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis.

Ryan Law contributed to the drafting of the manuscript and the final manuscript approval. Carlos Leal contributed to the analysis and interpretation of the data, a critical review, and the final manuscript approval. Barham Abu Dayyeh contributed to the analysis and interpretation of the data, a critical review, and the final manuscript approval. Michael D. Leise contributed to a critical review and the final manuscript approval. Domingo Balderramo contributed to a critical review and the final manuscript approval. Todd H. Baron contributed to the conception of the article, a critical review, and the final manuscript approval. Andres Cardenas contributed to the conception of the article, the analysis and interpretation of the data, a critical review, and the final manuscript approval.

No funding support was required for the publication of this article, and none of the authors have any conflicts of interest relevant to this research.

Address reprint requests to Todd H. Baron, M.D., Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, 200 First Street Southwest, Rochester, MN 55905. Telephone: 507-284-2174; FAX: 507-265-7612; E-mail: baron.todd@mayo.edu

Address reprint requests to Andres Cardenas, M.D., M.M.Sc., A.G.A.F., Gastrointestinal/Endoscopy Unit, Institute of Digestive and Metabolic Diseases, Hospital Clinic, University of Barcelona, Villarroel 170, Esc 3-2, 08036 Barcelona, Spain. Telephone: (+34) 93 227 5513; FAX: (+34) 93 227 9850; E-mail: acarcelona@clinic.ub.es

DOI 10.1002/lt.23758

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

LIVER TRANSPLANTATION.DOI 10.1002/lt. Published on behalf of the American Association for the Study of Liver Diseases

in the development of PEP in LT recipients. Further studies are warranted to confirm our findings. *Liver Transpl* 19:1354-1360, 2013. © 2013 AASLD.

Received July 3, 2013; accepted August 27, 2013.

The incidence of biliary tract complications after liver transplantation (LT) with a duct-to-duct anastomosis (DDA) varies widely in the literature and ranges from 4% to 50%,¹⁻⁴ with decreasing rates reported in recent years. The most common biliary complications following a DDA include biliary strictures (anastomotic and nonanastomotic), bile leaks, and choledocholithiasis.^{5,6} Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) remains the standard method for diagnosis and therapeutic interventions in patients who develop biliary complications following a DDA.^{7,8}

Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography acute pancreatitis (PEP) remains the most common major adverse event after ERCP in patients with a native papilla. The inciting event in the development of PEP is likely ampullary manipulation, which results in a sphincter of Oddi spasm or ampullary edema, both of which can lead to decreased secretory outflow from the main pancreatic duct (PD).⁹ Most endoscopists acknowledge a 5% to 10% rate of PEP in low-risk populations, but an incidence as high as 30% has been reported for high-risk populations.¹⁰⁻¹³ The frequency of PEP in patients undergoing ERCP after LT with a DDA is not well established, but available data suggest no additional increased risk in comparison with the general population.^{14,15} Until recently, attempts to decrease rates of PEP with pharmacological agents have been disappointing. Recent data suggest that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are efficacious in the prevention of PEP.¹⁶⁻¹⁹ Multiple meta-analyses and a recent large randomized controlled trial have demonstrated their efficacy in low-risk and high-risk populations undergoing ERCP. NSAIDs are thought to inhibit phospholipase A2 activity, prostaglandin synthesis, and interactions between neutrophils and endothelial cells.^{20,21}

Corticosteroids and NSAIDs exhibit similar effects on the pancreas. Animal studies have shown that corticosteroids decrease the severity of pancreatic inflammation by inhibiting the generation of phospholipase A2, a prominent enzyme in the development of acute pancreatitis.²²⁻²⁴ Despite these findings, corticosteroid agents (prednisone, methylprednisolone, and hydrocortisone) have been rigorously evaluated for the prevention of PEP with disappointing results. Multiple randomized controlled trials performed in the general population and subsequent meta-analyses have failed to demonstrate a reduction in the frequency of PEP when they are administered before ERCP.²⁵⁻³⁰

The role of chronic corticosteroids in the prevention of PEP in patients after LT has not been well studied; however, 1 retrospective study found that corticosteroids were an independent protective factor against post-ERCP complications [odds ratio (OR) = 0.23, 95% confidence interval (CI) = 0.08-0.63].¹ This study by Balderramo et al.¹ also found that mammalian

target of rapamycin (mTOR) inhibitors increased the risk for post-ERCP complications (OR = 4.65, 95% CI = 1.01-21.81), and this further confused what role immunosuppressive agents may play in this population. Because of the paucity of studies evaluating chronic immunosuppressive agents and their effects on PEP, we sought to investigate the rate of PEP in a large cohort of patients who underwent ERCP after LT with a DDA and to explore the effects of immunosuppressive drugs.

PATIENTS AND METHODS

Study Design and Population

This multicenter, retrospective study was approved by the institutional review board at each institution. We reviewed all ERCP procedures in patients after LT at the Mayo Clinic (Rochester, MN) from July 2000 through June 2011 and at the Hospital Clinic (Barcelona, Spain) from January 2003 through July 2012. The Mayo Clinic performs LT 100 to 120 times yearly and ERCP approximately 2000 times yearly. The Hospital Clinic performs LT 80 to 100 times yearly and ERCP approximately 450 times yearly. Electronic medical records and endoscopy databases at both institutions were accessed to review demographics and clinical, surgical, and endoscopic records.

All procedures were performed in adult LT recipients with a DDA and a preserved native papilla who required ERCP for known or suspected posttransplant biliary complications. Patients who had undergone sphincterotomy or had a surgically altered pancreaticobiliary anatomy (eg, Whipple, Roux-en-Y, Billroth II, gastrojejunostomy, or choledochojejunostomy) before LT were excluded. ERCP data, including the procedural indication, findings, and therapeutic procedures, were recorded at the time of the procedure. Endoscopic therapy included sphincterotomy, biliary stricture dilation, biliary and/or prophylactic pancreatic stent placement, and stone/sludge extraction.

Outcome Variable

The diagnosis of PEP was made when at least 2 of 3 diagnostic criteria (ie, typical pancreatic abdominal pain, elevated amylase and/or lipase levels, and pancreatic inflammation on cross-sectional imaging) were present within 72 hours of the ERCP procedure. The severity of PEP was defined according to criteria previously established by Cotton et al.³¹

Predictor Variables

Difficult cannulation was considered to be present when biliary access was achieved (1) after the placement of a PD stent, (2) via precut sphincterotomy, or

(3) when it was stated to be difficult by the endoscopist in the procedural report. The number of cannulation attempts, the number of PD injections, and the time from the onset of the procedure to biliary cannulation were not available because of the retrospective nature of this study. The number of ERCP procedures per patient after LT varied significantly among the included patients (range = 1-15). The index procedure was separated from subsequent procedures (ie, index ERCP versus all other ERCP procedures) for the purposes of our analysis because the rate of PEP was thought to be highest in the setting of native papillae.

We reviewed the immunosuppression regimens of all patients at the time of each ERCP procedure. The drug regimen on the day of the procedure was recorded; however, the medication dose and duration were not recorded. The standard immunosuppression protocol after LT at the Mayo Clinic during this study period included the administration of tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF), and prednisone. All patients received 500 mg of methylprednisone intravenously after anesthesia induction at the time of transplantation and after graft reperfusion. This was followed by gradual steroid tapering from 100 mg to cessation over the course of a 4-month period. Patients also began to receive 1 g of MMF twice daily on day 0, and this continued for 2 months after transplantation. Patients with early acute cellular rejection could be continued on MMF for a longer duration. Tacrolimus was typically initiated on day 2 or 3 (0.05 mg/kg/dose twice daily) and was adjusted to maintain serum levels of 8 to 10 ng/mL for the first 2 months. Thereafter, serum levels of 4 to 12 ng/mL were maintained in accordance with the clinical situation. Cyclosporine A (CSA) was used in patients who had experienced adverse events on tacrolimus. The initial target trough level for CSA was approximately 150 to 250 ng/mL for the first year and 50 to 150 ng/mL thereafter. Sirolimus, an mTOR inhibitor, was used in patients with worsening or poor renal function (in the maintenance immunosuppression phase) or neurotoxicity from calcineurin inhibitors. The dose of sirolimus was adjusted to maintain serum levels of 6 to 10 ng/mL. Additionally, patients with a serum creatinine level > 2.0 mg/dL were placed on a renal-sparing protocol and given daclizumab or basiliximab, and the introduction of tacrolimus was delayed until the creatinine level was <2.0 mg/dL.

The immunosuppression regimen at the Hospital Clinic was similar with minor differences. After the initial 500-mg bolus of methylprednisolone, the corticosteroid taper was initiated rapidly during the initial 5 days (from 200 to 20 mg). Thereafter, the patients were maintained on prednisone (20 mg daily) for 1 month after transplantation, and this was slowly tapered over the course of 6 to 12 months. Tacrolimus and CSA were maintained at blood levels similar to those in the aforementioned protocol. At the Hospital Clinic, an mTOR inhibitor (everolimus or sirolimus) was used when the clinical scenario precluded the use of calcineurin inhibitors (eg, severe renal failure

and neurotoxicity). The dose of everolimus was adjusted to maintain serum levels of 3 to 15 ng/mL.

Statistical Analysis

Descriptive statistics, including means and standard deviations and medians and interquartile ranges, were used for continuous variables, whereas frequencies were used for categorical factors. A 2-tailed Student *t* test was performed to compare continuous variables. The chi-square test and Fisher's exact test were used to compare categorical variables. A multivariate logistic regression analysis was performed to determine the association between known and purported risk factors and the odds of PEP. Variables included in the multivariate logistic regression model were prednisone use at the time of ERCP, difficult biliary cannulation, and first ERCP after LT. Both unadjusted and adjusted ORs with 95% CIs were reported, and significance for a 2-sided *P* value was set at <0.05. All statistical modeling was performed with SAS 9.2 (SAS, Cary, NC).

RESULTS

LT was performed 1120 times at the Mayo Clinic from July 2000 through June 2011. From January 2003 through July 2012, LT was performed 795 times at the Hospital Clinic. During the study period, 730 ERCP procedures in all were performed in 301 unique patients (144 from the Mayo Clinic and 157 from the Hospital Clinic) after LT with a DDA. The most common indications for ERCP were anastomotic strictures (326/730 or 45%), cholestasis (212/730 or 29%), and biliary leaks (129/730 or 18%). Table 1 compares the demographics and clinical characteristics of the Mayo and Hospital Clinic cohorts.

PEP occurred after 22 ERCP procedures (11 at the Mayo Clinic and 11 at the Hospital Clinic). The overall rate of PEP in our study was 3%. The majority of the PEP cases (77%) occurred after index ERCP. Three of the remaining cases (14%) developed PEP after the second ERCP procedure; however, sphincterotomy had not previously been performed. Thus, 19 of the 22 cases (86%) occurred in the setting of a native papilla. One patient developed PEP twice (after the second and fifth ERCP procedures). Precut sphincterotomy was required to obtain duct access in 4 PEP cases (18%) and in 51 non-PEP cases (7%; *P* = 0.05). Difficult cannulation was noted by the endoscopist in 9 PEP cases (41%), whereas only 96 of the 708 non-PEP cases (14%) exhibited difficult cannulation (*P* < 0.005). A prophylactic PD stent was placed for 3 of the 22 PEP cases (14%) and for 20 of the 708 non-PEP cases (3%; *P* < 0.005). Sphincter of Oddi dysfunction was suspected in 2 PEP cases. According to previously established criteria,³¹ PEP was mild in 13 cases, moderate in 8 cases, and severe in 1 case. Interestingly, the patient who developed severe PEP had a difficult cannulation but did not require precut sphincterotomy for biliary access and did not receive

a prophylactic PD stent. None of the patients who developed PEP were diagnosed with acute pancreatitis or PEP at any point before LT.

The immunosuppression regimens of all patients at the time of each ERCP were assessed. Patients received tacrolimus in 14 of the 22 PEP cases (64%), prednisone in 7 cases (32%), MMF in 7 cases (32%), CSA in 5 cases (23%), and everolimus/sirolimus in 2 cases (9%). In comparison, patients were taking tacrolimus in 492 of the 708 cases not leading to PEP (69%), prednisone in 408 cases (58%), MMF in 227 cases (32%), CSA in 139 cases (20%), and everolimus/sirolimus in 54 cases (8%).

Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed. The univariate analysis showed an increased risk of PEP with index ERCP after LT (OR = 4.04, 95% CI = 1.40-11.65) and in cases with

difficult biliary cannulation (OR = 2.89, 95% CI = 1.10-7.65). Prednisone use was found to have a protective effect (OR = 0.34, 95% CI = 0.14-0.84), whereas other immunosuppressant agents were not associated with PEP (mTOR inhibitors, OR = 1.21, 95% CI = 0.28-5.30; tacrolimus, OR = 0.93, 95% CI = 0.37-2.31; MMF, OR = 0.98, 95% CI = 0.40-2.44; CSA, OR = 1.20, 95% CI = 0.43-3.30). Multivariate models were constructed with PEP as the outcome variable, with the predictor variables including difficult cannulation, first ERCP after OLT, and each immunosuppressant individually. The adjusted OR for prednisone use was 0.22 (95% CI = 0.09-0.57), and this suggested that prednisone was independently protective against PEP after adjustments for difficult biliary cannulation and first ERCP after OLT. No significant interactions were identified when

TABLE 1. Demographics and Clinical Characteristics

	Mayo Clinic	ICMDM	Total	P Value
Patients [n (%)]	144 (48)	157 (52)	301 (100)	Not available
Male sex [n/N (%)]	87 (60)	107 (68)	194 (64)	0.16
ERCP procedures [n (%)]	388 (53)	342 (47)	730 (100)	Not available
Age at first ERCP procedure (years)*	54 ± 11	56 ± 10	Not available	0.09
Time from OLT to first ERCP procedure (days)†	58 (20-222)	139 (48-919)	Not available	<0.005
ERCP procedures per patient*	2.7 ± 2.1	2.2 ± 1.6	Not available	0.02
Patients with multiple ERCP procedures [n (%)]	91 (63)	81 (52)	172 (57)	0.04
History of pancreatitis [n (%)]				
After ERCP	5 (6)	8 (9)	13 (8)	0.50
Not after ERCP	5 (56)	8 (57)	13 (57)	0.33
Not after ERCP	4 (44)	6 (43)	10 (43)	0.33
Transplant indication [n (%)]				
Alcohol	30 (21)	27 (17)	57 (19)	0.42
Viral	23 (16)	100 (64)	123 (41)	<0.005
Alcohol + viral	19 (13)	1 (1)	20 (7)	<0.005
Fulminant	3 (2)	11 (7)	14 (5)	0.04
Other	69 (48)	18 (11)	87 (29)	<0.005
Graft type				
Deceased donor	121 (84)	133 (85)	254 (84)	0.87
Living donor	14 (10)	20 (13)	34 (11)	0.41
Split liver	2 (1)	1 (1)	3 (1)	0.51
Domino liver	7 (5)	3 (2)	10 (3)	0.15

*The data are reported as means and standard deviations.
†The data are reported as medians and interquartile ranges.

TABLE 2. Univariate and Multivariate Logistic Regression Model

	Episodes of PEP (n = 22)	Univariate Analysis	OR (CI)	
			Analysis Adjusted for Difficult Cannulation	Analysis Adjusted for Difficult Cannulation and First Procedure
mTOR inhibitors [n (%)]	2 (9)	1.21 (0.28-5.30)	1.21 (0.27-5.40)	1.32 (0.29-5.92)
Tacrolimus [n (%)]	14 (64)	0.93 (0.37-2.31)	0.95 (0.38-2.38)	0.94 (0.38-2.38)
MMF [n (%)]	7 (32)	0.98 (0.40-2.44)	1.03 (0.41-2.59)	0.92 (0.37-2.33)
Prednisone [n (%)]	7 (32)	0.34 (0.14-0.84)	0.28 (0.11-0.72)	0.22 (0.09-0.57)
CSA [n (%)]	5 (23)	1.20 (0.43-3.30)	1.22 (0.44-3.39)	1.22 (0.44-3.42)

multivariate models including mTOR inhibitors, tacrolimus, MMF, and CSA were used (Table 2).

DISCUSSION

In this retrospective analysis, we found that prednisone therapy, as part of an antirejection immunosuppressive protocol, was associated with protection against PEP in patients requiring ERCP after OLT. We observed no relationship, either protective or harmful, when other commonly used immunosuppressive agents were evaluated. The overall rate of PEP in this multicenter LT population was 3%, which is similar to previously published rates for the general population.¹¹

The protective benefit of prednisone was evident in the univariate analysis and became stronger in the multivariate analysis when we adjusted for first ERCP after OLT and those procedures with difficult cannulation. We chose to adjust for these variables because data suggest that the rate of PEP is higher for procedures with difficult cannulation^{10,11} and procedures performed on a native papilla.³² No consensus definition of difficult cannulation currently exists, although this designation is generally applied to cases that require numerous attempts or prolonged efforts to obtain deep biliary or pancreatic access or that require additional instruments (ie, a needle-knife papillotome) or techniques (ie, precut sphincterotomy). Precut, or needle-knife, sphincterotomy increases the risk for PEP because of electrosurgical trauma to the papilla, often in conjunction with prior trauma due to previous attempts at cannulation^{11,33}; however, standard biliary sphincterotomy after straightforward cannulation is not associated with an increased risk of pancreatitis and minimizes the risk of PEP after subsequent procedures because accessing the biliary tree is simplified.^{34,35}

The use of corticosteroids to prevent PEP is biologically plausible because of their mechanistic similarities to NSAIDs with respect to the inhibition of phospholipase A2; however, an abundance of high-quality data from the past 15 years suggests no benefit.²⁵⁻³⁰ To date, only 2 studies, both with significant limitations, have demonstrated efficacy of corticosteroids in the prevention of PEP.^{36,37} Previous prospective studies have evaluated multiple different corticosteroid agents given at various times within the 24 hours before ERCP. When we make comparisons with the dosing strategies in the previous studies, we postulate that the long-term use of corticosteroids may enhance prevention or mitigate the inflammatory response in the early phases of the pancreatic autodigestive cascade.³⁸ In addition to the inhibition of phospholipase A2, corticosteroids increase functional C1 esterase inhibitor levels.³⁹ C1 esterase inhibitor is a protease known to suppress trypsin activation, the sentinel event in the autodigestion cascade.³⁷ Corticosteroids also suppress the cellular and humoral immune response, and this may further limit tissue inflammation within the pancreas.

Before the recent vigor surrounding NSAIDs, the placement of a prophylactic PD stent was widely considered the best method for the prevention of PEP in high-risk cases.⁴⁰ The placement of a prophylactic PD stent has been postulated to maintain the pancreatic outflow in the setting of a traumatized papilla and thus reduce the risk for PEP.⁴¹ This recommendation has been bolstered by multiple meta-analyses showing a demonstrable reduction in PEP after the placement of a prophylactic PD stent.⁴¹⁻⁴⁴ However, a recent post hoc analysis of a large randomized controlled trial on the use of rectal indomethacin for PEP suggests that NSAIDs could replace PD stent placement in patients undergoing high-risk ERCP and potentially improve clinical outcomes and reduce health care costs.⁴⁵ A recent, independent, indirect meta-analysis also supports NSAIDs alone over PD stents alone.¹⁶ In the present study, very few patients received prophylactic PD stents. Prophylactic PD stents were used in only 23 of the 730 ERCP procedures (3.2%) despite an observed difficult cannulation rate of 14%. The low rate of prophylactic PD stent placement in our study further supports the protective effect of prednisone in this population because this is not a confounding variable.

The current study has several strengths and weaknesses that bear mentioning. One strength is the inclusion of data from 2 high-volume, tertiary referral LT centers, with both centers performing LT approximately 100 times per year. Weaknesses include the retrospective nature, which prevented us from being able to obtain information on other known risk factors for PEP, including the number of inadvertent PD cannulations/injections, the total number of biliary cannulation attempts, and the time to deep biliary cannulation. We were also unable to evaluate a dose-response relationship, nor were we able to determine the length of the prophylactic corticosteroid therapy, which would provide protection against PEP. These questions merit evaluation and should be the focus of future studies. However, such studies may not be feasible because standard immunosuppression therapy universally includes corticosteroid administration, which begins at the time of surgery and continues in doses and durations that are variable and institution-dependent. Moreover, prospective studies for evaluating long-term corticosteroid use and the prevention of PEP in the nontransplant population would also be challenging. Frequently, patients requiring ERCP may not have the luxury of time to receive a longer course of preprocedural corticosteroids, and the side effects of such medications may be intolerable. A retrospective study of patients undergoing ERCP while on chronic corticosteroid therapy has not been performed. It is conceivable that an evaluation of patients with autoimmune or inflammatory disorders who undergo ERCP while on corticosteroids may provide further insight into the association of corticosteroids and PEP.

In conclusion, the results of this analysis demonstrate that corticosteroid therapy is associated with

protection against the development of PEP in LT recipients after adjustments for previous exposure to ERCP and difficulty with cannulation. In the absence of prospective data for this population, these data are the best available, and they should catalyze further studies on the relationship between chronic prednisone use and PEP in LT recipients.

REFERENCES

- Balderramo D, Bordas JM, Sendino O, Abraldes JG, Navasa M, Llach J, Cardenas A. Complications after ERCP in liver transplant recipients. *Gastrointest Endosc* 2011;74:285-294.
- Colonna JO II, Shaked A, Gornes AS, Colquhoun SD, Jurim O, McDiarmid SV, et al. Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome. *Ann Surg* 1992;216:344-350.
- Jeffrey GP, Brind AM, Ormonde DG, Frazer CK, Ferguson J, Bell R, et al. Management of biliary tract complications following liver transplantation. *Aust N Z J Surg* 1999;69:717-722.
- Pfau PR, Kochman ML, Lewis JD, Long WB, Lucey MR, Olthoff K, et al. Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplantation. *Gastrointest Endosc* 2000;52:55-63.
- Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy* 2005;37:857-863.
- Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant* 2013;13:253-265.
- Ayoub WS, Esquivel CO, Martin P. Biliary complications following liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1540-1546.
- de la Mora-Levy JG, Baron TH. Endoscopic management of the liver transplant patient. *Liver Transpl* 2005;11:1007-1021.
- Rao AS, Baron TH. Pancreatic stent placement for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: do we need further evidence? No, the defense rests. *Endoscopy* 2010;42:870-871.
- Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59:845-864.
- Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-918.
- 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;102:1781-1788.
- Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37:383-393.
- Sanna C, Giordanino C, Giono I, Barletti C, Ferrari A, Recchia S, et al. Safety and efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with post-liver transplant biliary complications: results of a cohort study with long-term follow-up. *Gut Liver* 2011;5:328-334.
- Sanna C, Saracco GM, Reggio D, Moro F, Ricchiuti A, Strignano P, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with biliary complications after orthotopic liver transplantation: outcomes and complications. *Transplant Proc* 2009;41:1319-1321.
- Akbar A, Abu Dayyeh BK, Baron TH, Wang Z, Altayar O, Murad MH. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:778-783.
- Ding X, Chen M, Huang S, Zhang S, Zou X. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;76:1152-1159.
- Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, et al.; for U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414-1422.
- 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;47:912-917.
- Gross V, Leser HG, Heinisch A, Schölmerich J. Inflammatory mediators and cytokines—new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology* 1993;40:522-530.
- Mäkelä A, Kuusi T, Nuutinen P, Schröder T. Phospholipase A2 activity in body fluids and pancreatic tissue in patients with acute necrotising pancreatitis. *Eur J Surg* 1999;165:35-42.
- Barzilai A, Ryback BJ, Medina JA, Toth L, Dreiling DA. The morphological changes of the pancreas in hypovolemic shock and the effect of pretreatment with steroids. *Int J Pancreatol* 1987;2:23-32.
- Friess H, Shrikhande S, Riesle E, Kashiwagi M, Baczkako K, Zimmermann A, et al. Phospholipase A2 isoforms in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2001;233:204-212.
- Zhang XP, Chen L, Hu QF, Tian H, Xu RJ, Wang ZW, et al. Effects of large dose of dexamethasone on inflammatory mediators and pancreatic cell apoptosis of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:5506-5511.
- 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;33:766-772.
- 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;94:982-985.
- 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;55:470-475.
- 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;58:23-29.
- 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.
- Bai Y, Gao J, Shi X, Zou D, Li Z. Prophylactic corticosteroids do not prevent post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology* 2008;8:504-509.
- Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson DC, et al. A lexicon for endoscopic adverse

- events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010;71:446-454.
32. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Ceroni L, Laterza L, et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* 2010;42:381-388.
 33. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003;35:830-834.
 34. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-434.
 35. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
 36. Kwangern K, Tiyapattanaputi P, Wanitpukdeedecha M, Navichareern P. Can a single dose corticosteroid reduce the incidence of post-ERCP pancreatitis? A randomized, prospective control study. *J Med Assoc Thai* 2005;88(suppl 4):S42-S45.
 37. Weiner GR, Geenen JE, Hogan WJ, Catalano MF. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1995;42:579-583.
 38. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994;330:1198-1210.
 39. Lasser EC, Lang JH, Lyon SG, Hamblin AE, Howard M. Glucocorticoid-induced elevations of C1-esterase inhibitor: a mechanism for protection against lethal dose range contrast challenge in rabbits. *Invest Radiol* 1981;16:20-23.
 40. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, Testoni PA; for European Society of Gastrointestinal Endoscopy. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010;42:503-515.
 41. Choudhary A, Bechtold ML, Arif M, Szary NM, Puli SR, Olthman MO, et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011;73:275-282.
 42. Andriulli A, Forlano R, Napolitano G, Conoscitore P, Caruso N, Pilotto A, et al. Pancreatic duct stents in the prophylaxis of pancreatic damage after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic analysis of benefits and associated risks. *Digestion* 2007;75:156-163.
 43. Mazaki T, Masuda H, Takayama T. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2010;42:842-853.
 44. Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak MV Jr, Agrawal D, Chak A. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2004;60:544-550.
 45. Elmunzer BJ, Higgins PD, Saini SD, Schciman JM, Parker RA, Chak A, et al.; for United States Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy. Does rectal indomethacin eliminate the need for prophylactic pancreatic stent placement in patients undergoing high-risk ERCP? Post hoc efficacy and cost-benefit analyses using prospective clinical trial data. *Am J Gastroenterol* 2013;108:410-415.

Article 2

Títol: Adverse Events and Acute-on-Chronic Liver Failure in Patients With Cirrhosis Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Multicenter Matched-Cohort Study.

Revista i any de publicació: American Journal of Gastroenterology, 2019

Leal C, Prado V, Colan J, Chavez-Rivera K, Sendino O, Blasi A, Roura P, Juanola A, de Miguel CR, Pavesi M, Gomez C, Guarner C, Guarner-Argente C, Fernández J, Cardenas A. Adverse Events and Acute Chronic Liver Failure in Patients With Cirrhosis Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Multicenter Matched-Cohort Study. Am J Gastroenterol 2019;114:89-97.

Adverse Events and Acute Chronic Liver Failure in Patients With Cirrhosis Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Multicenter Matched-Cohort Study

Carles Leal, MD^{1,2}, Veronica Prado, MD³, Juan Colan, MD⁴, Karina Chavez-Rivera, MD¹, Oriol Sendino, MD, PhD^{1,5}, Anabel Blasi, MD, PhD⁶, Pere Roura, MD², Adria Juanola, MD^{3,5}, Cristina Rodriguez de Miguel, RN¹, Marco Pavesi, PhD⁷, Cristina Gomez, MD, PhD⁴, Carlos Guarner, MD, PhD⁴, Carlos Guarner-Argente, MD, PhD⁴, Javier Fernández, MD, PhD^{3,5,7} and Andres Cardenas, MD, PhD^{1,3,5}

BACKGROUND: Data on the outcome of adverse events (AEs) and the risk of developing acute-on-chronic liver failure (ACLF) after ERCP in patients with cirrhosis are unknown. We examined the incidence and risk factors of post-ERCP AEs in patients with cirrhosis and the appearance of ACLF after ERCP.

METHODS: In this multicenter, retrospective, matched-cohort study, we evaluated ERCPs performed from January 2002 to 2015. A group of patients with cirrhosis with non-ERCP interventions and one without interventions was also analyzed for the development of ACLF.

RESULTS: A total of 441 ERCPs were analyzed; 158 in patients with cirrhosis (cases) and 283 in patients without cirrhosis (controls). The overall rate of AEs after all ERCPs was significantly higher in cases compared to controls (17% vs 9.5, $p=0.02$). Cholangitis developed more in cases compared to controls (6.3% vs 1.8%; $p=0.01$). In a subanalysis of those with sphincterotomy, the rate of bleeding was higher in those with cirrhosis (9.4% vs 3.4%; $p=0.03$). Logistic regression identified cirrhosis (OR, 2.48; 95% CI, 1.36–4.53; $p=0.003$) and sphincterotomy (OR, 2.66; 95% CI, 1.23–5.72; $p=0.01$) as risk factors of AEs. A total of 18/158 (11.4%) cases developed ACLF after ERCP. ACLF occurred in 7/27 cases with post-ERCP AEs and in 11/131 without post-ERCP AEs (25.9% vs 8.3%; $p=0.01$). A total of 3.2% (13/406) patients without interventions developed ACLF compared to 17.5% (102/580) who developed ACLF after non-ERCP interventions. Patients with decompensated cirrhosis at ERCP had a higher risk of developing ACLF (17% vs 6.8%; $p=0.04$). Patients with a MELD score ≥ 15 were 3.1 times more likely (95% CI: 1.14–8.6; $p=0.027$) to develop ACLF after ERCP.

CONCLUSIONS: The rate of AEs after ERCP is higher in patients with cirrhosis compared to the non-cirrhotic population. The incidence of ACLF is higher in those with AEs after ERCP compared to those without AEs, especially cholangitis. The development of ACLF is common after ERCP and other invasive procedures. ACLF can be precipitated by numerous factors which include preceding events before the procedure, including manipulation of the bile duct, and AEs after an ERCP.

Supplementary material accompanies this paper at <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0218-1>

Am J Gastroenterol <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0218-1>

INTRODUCTION

Patients with cirrhosis are at an increased risk of adverse events during and after invasive procedures such as endoscopic

retrograde cholangiopancreatography (ERCP) [1, 2]. The risk depends in part on the type of procedure and the severity of liver disease, as stratified by Child–Pugh (CP) or MELD scores [3–5].

¹GI/Endoscopy Unit, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain. ²Gastroenterology Department, Hospital Universitari de Vic, Barcelona, Spain. ³Liver Unit, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain. ⁴Gastroenterology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut de Recerca - IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁵Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS) y Ciber de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, Spain. ⁶Anesthesiology Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain. ⁷European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF), Barcelona, Spain. **Correspondence:** A.C. (email: acardena@clinic.ub.es)

Received 12 February 2018; accepted 19 July 2018

Common bile duct stones or biliary strictures in patients with cirrhosis, in some cases, can exacerbate decompensation [6]. In most cases, these patients will undergo ERCP, a high-risk procedure with a risk of adverse events between 4 and 12% in the general population [1]. The most common adverse events include pancreatitis, bleeding, and cholangitis [1, 7]. Specific risks of ERCP in patients with cirrhosis are not well studied and there is only limited data on the adverse events related to this procedure in this specific population. Some retrospective and heterogeneous studies have examined the risks of ERCP in patients with cirrhosis. In addition, many of these studies have reported their results mostly in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC) [3]. Recent studies demonstrate that ERCP is safe in patients with cirrhosis, but not surprisingly, those with CP-class B and C have higher adverse-event rates compared with those with CP-class A [3–5]. Retrospective studies indicate that the risk of bleeding in patients after sphincterotomy is higher in those with CP-class C [8].

Invasive procedures in patients with cirrhosis such as endoscopic variceal band ligation, endoscopic sclerotherapy, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, or arterial embolization can be associated with adverse events including bacterial infections [9, 10]. Nevertheless, studies do not indicate whether the rate of bacterial infections after ERCP in patients with cirrhosis is really higher than in the general population. Likewise, there are no studies evaluating whether post-ERCP adverse events could precipitate “acute on chronic liver failure” syndrome (ACLF) in patients with cirrhosis, as it has been suggested with other procedures [11]. ACLF is a devastating syndrome that defines a group of patients with cirrhosis (up to 30%) who develop organ failure with high mortality rates at 1 and 3 months [11, 12]. Infections (such as spontaneous bacterial peritonitis—SBP, secondary peritonitis bacteremia, and pneumonia) can precipitate a systemic inflammatory response (SIRS) that has the potential of triggering ACLF [11, 13]. Other situations described as precipitating events of ACLF are alcoholic hepatitis, severe gastrointestinal bleeding, major surgery, and TIPS insertion [11]. However, in some cases, an obvious specific precipitating event cannot be found in up to 40% patients [12, 14]. It is unknown if ERCP itself or post-ERCP adverse events could precipitate the appearance of ACLF.

The purpose of this study was to examine the outcome of patients with cirrhosis after ERCP, non-ERCP interventions and without any interventions, and the appearance of ACLF in this group of patients. As a secondary endpoint, we assessed the epidemiology and microbiological characteristics of post-ERCP cholangitis in patients with cirrhosis.

PATIENTS AND METHODS

This multicenter, retrospective, and matched-cohort study was approved by the Institutional Review Board of two institutions. Subjects for this study were identified from Hospital Clinic (Universitat de Barcelona) and Hospital Sant Pau (Universitat Autònoma de Barcelona). Approximately between 220 and 280 patients with cirrhosis are admitted to Hospital Clinic on a yearly basis and between 200 and 250 are admitted to Hospital Sant Pau. We reviewed the medical and procedural records of patients who

underwent ERCPs between January 2002 and 2015. The cohort was constructed on a specially designed database which contains information regarding all ERCPs performed at both institutions since 2002. Data were collected and entered after each case. Medical records were accessed and searched via electronic health records at both hospitals. We enrolled patients with cirrhosis (cases) and a matched control group of patients without cirrhosis from both centers. The procedures were performed by a total of four endoscopists at each center with a total volume of 400–450 ERCPs per year/center. The patients received sedation with midazolam plus fentanyl or with propofol plus remifentanyl, and this was administered by an anesthesiologist or a certified nurse anesthetist in all cases. We included all patients with cirrhosis (without ACLF) in different stages. Patients were excluded if they did not have an established diagnosis of cirrhosis, had ACLF, were aged < 18 years, received a previous liver transplant, were pregnant or those with HIV infection, and a CD4 count < 500 cells/mm³. We also included diagnostic procedures and also when successful cannulation was not achieved, considering that these were also subjected to a risk of adverse events because of the manipulation of the papilla. Data were collected on patient demographics, etiology of cirrhosis, pre-procedure laboratory values, CP, MELD, and CLIF AD scores at the time of the procedure. CLIF-C scores were calculated only in patients with ACLF. ERCP indications and findings, procedural details, procedure-related adverse events, development of ACLF, and mortality were also collected. Microbiological data and antibiotic resistance were also analyzed in cases with post-ERCP cholangitis. Patients were given vitamin K and/or fresh plasma if the INR was > 1.5. Similarly, patients with thrombocytopenia were infused with platelets before the ERCP if the platelet count was < 50,000/mm³. All patients included in the study had received intravenous prophylactic antibiotics (ciprofloxacin, ceftriaxone, or piperacillin/tazobactam). Pharmacological or pancreatic stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis was not routinely performed in all patients. Specific information regarding pancreatic stent placement and rectal indomethacin was not available.

Definitions

The diagnosis of cirrhosis was based on clinical history, laboratory testing, liver biopsy (if available), and/or the results of imaging studies. We considered decompensated cirrhosis at ERCP when patients had complications related to portal hypertension such as ascites, hepatic encephalopathy, variceal hemorrhage, hepatorenal syndrome, and/or spontaneous bacterial peritonitis (SBP) at the time of the procedure. Difficult cannulation was defined as repeated attempts or prolonged duration before cannulation (> 5–10 min) [1], and as described in the endoscopic report. Biliary sphincterotomy was defined as the incision by an electrocautery of the sphincter of Oddi muscle. The main adverse events after ERCP recorded in the study were pancreatitis, bleeding, cholangitis, and perforation. Success of ERCP was defined as complete biliary drainage, stone removal, or adequate placement of a stent. A successful biliary drainage was defined as complete clearance of stones, biliary defects, and/or contrast of the bile duct. Complications were defined according to *Cotton criteria* [1, 15, 16].

Pancreatitis after ERCP was defined as clinical pancreatitis and amylase at least three times normal at more than 24 h after the procedure and requiring admission (graded as mild when 2–3 days of admission were needed; moderate when 4–10 days, or severe when ≥ 10 days). Bleeding after ERCP was defined as clinical evidence of bleeding and hemoglobin drop ≥ 3 g/dl (graded as mild if there was no need for transfusion, moderate when transfusion ≤ 4 units, or severe when transfusion ≥ 5 units or surgical/angiographic intervention were needed). Cholangitis after ERCP was defined as the presence of fever ($\geq 38^\circ\text{C}$) and clinical cholangitis within 24 h after the ERCP and without other focus of infection (graded as mild when 2–3 days of admission were needed, moderate when ≥ 3 days, or severe in the presence of septic shock or surgery). Perforation was classified as luminal or as an extension of the sphincterotomy, and severity was classified depending on the length of admission and management (medical or surgical). The temporal relationship between ERCP and recorded adverse events (AEs) was classified as immediate (in the first 24 h), early AEs (between 24 h and 7 days), and late events (>7 days).

ACLF was defined as acute deterioration in liver function over a period of up to 4 weeks, associated or not to a precipitating event, leading to severe deterioration in clinical status with jaundice and hepatic encephalopathy and/or renal failure [11]. Liver failure was defined when bilirubin ≥ 12 mg/dl; renal failure when serum creatinine ≥ 2 mg/dl; coagulopathy when INR ≥ 2.5 ; or platelet count $\leq 20,000$ [12]. ACLF was classified into three grades (grade 1, 2, and 3) according to previous definitions [11–14].

Analysis of specific adverse events after ERCP. The sample size was calculated by estimating a complication rate of 15% and 6% for patients with and without cirrhosis, respectively, on the basis of available literature [17–19]. Assuming an alpha error of 5%, with a sample size of 141 in the case group and 282 in the control group, it was estimated that there was an 80% chance of detecting differences. We identified 158 patients with cirrhosis (cases) undergoing ERCP for different indications between 2002 and 2015 (some had received previous ERCP and sphincterotomy in the past –33.5%) and 317 random controls matched by the same period and choledocholithiasis indication. We constructed and analyzed 283 controls without cirrhosis and tightly matched them for period, age, sex, main indications, and comorbidities (hypertension and/or diabetes and/or ischemic heart disease). To avoid the differences in technical details between the groups, we designed a subanalysis of an only-sphincterotomy group and controls were matched by sex, age, comorbidities (hypertension and/or diabetes and/or ischemic heart disease), previous complications after ERCP, and main indications.

Analysis of ACLF after other invasive procedures. We analyzed a group of patients with cirrhosis ($n=158$) who underwent ERCP and followed them for the development of ACLF after ERCP. Thus, in order to put the risk of ACLF in context, we analyzed two additional groups: one group of patients with cirrhosis who were hospitalized and followed (without interventions) for the development of ACLF and a second group of patients with cirrhosis with invasive interventions (TIPS, renal replacement therapy,

upper gastroscopy, paracentesis, and surgery) who were hospitalized and followed. The two groups were obtained from the database of patients enrolled in the Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) in Cirrhosis (CANONIC) study from the CLIF consortium which defined specific criteria for ACLF in cirrhosis [11]. In the CANONIC study, patients with cirrhosis hospitalized with an acute decompensation (ascites, gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy, or bacterial infections, or any combination of these) were screened and enrolled from February to September 2011 in 29 university hospitals from eight European countries. A separate Institutional Review Board approval was obtained from the original study sites (11). Written informed consent was obtained from patients or their legal surrogates before inclusion. Data regarding history (including previous episodes of decompensation), physical examination, laboratory tests, and potential precipitating factors of ACLF were recorded.

Statistical analysis. Continuous variables are expressed as means and standard deviations or as median ranges on the basis of their homogeneity. Categorical variables are expressed as numbers and percentages. To assess the association between individual or procedural factors and adverse events, we used an independent t or χ^2 test. All variables that were significant in the univariate analysis with a p -value < 0.05 were considered for a multivariate logistic regression analysis so that independent risk factors for adverse events could be determined. A MELD cutoff score was calculated by logistic regression, finding the first value of the MELD score with statistical significance ($p < 0.05$) to assess the risk of developing ACLF. Statistical analysis was performed with the SPSS 19.0 and 20.0 statistical packages (SPSS, Inc., Chicago, IL).

RESULTS

Characteristics of patients and procedures

A total of 441 ERCPs were analyzed over a 13-year period; these included 158 procedures in patients with cirrhosis (cases) and 283 in controls. Table 1 describes the baseline characteristics of the cohorts. The most common etiologies of cirrhosis were alcohol abuse ($n=66$, 41.8%), viral hepatitis ($n=80$, 50.6%), and others ($n=12$, 7.6%). HIV co-infection was more frequently observed in cases (10.1% vs 1.7%). Median MELD score was 10; 61 cases were CP-class A (38.6%), 76 CP-class B (48.1%), and 21 CP-class C (13.3%). Decompensated cirrhosis at ERCP was present in 71 cases (45%), but some of them had more than one type of decompensation (ascites was observed in 59, encephalopathy in 22, variceal hemorrhage in 3, and SBP in 7). Medical history revealed a previous diagnosis of hepatocellular carcinoma in 28 cases (17.7%) (classification: early stage (A) in 14 cases and intermediate and advanced stage (B, C) in 14). In the previous 3 months, 45 of 158 cases (28.5%) had been admitted to the hospital or had prior invasive procedures (26 admissions, 2 ICU admissions, 10 endoscopy procedures, 2 TACE, 1 hepatic biopsy, 1 TIPS, and 3 surgeries) performed. The characteristics of patients from the Canonic study are described in Supplementary Table 2.

Indications for ERCP and therapeutic interventions performed during the ERCP in each group are listed in Table 2. The success

Table 1 Demographics

Patients undergoing ERCP	Overall ERCP group Matched group 1N=441			Sphincterotomy ERCP group Matched group 2N=331		
	Cirrhosis N= 158	Controls N= 283	p	Cirrhosis N=95	Controls N= 236	p
Age, years, mean (SD)	66.1 (12)	68.43 (14.8)	0.09	66.72 (11.1)	68.94 (15.2)	0.19
Sex, male, n (%)	94 (59.5)	145 (51.2)	0.09	54 (56.8)	115 (48.7)	0.18
Comorbidities, n (%)	49 (31)	67 (23.7)	0.09	24 (25.3)	44 (18.6)	0.17
Previous ERCP AEs, n (%)	15 (9.5)	5 (1.8)	<0.01	2 (2.1)	1 (0.4)	0.19
Bilirubin, mg/dl, mean (SD)	6.5 (9.9)	3.5 (5.1)	<0.01	6.8 (10.4)	3.6 (5.3)	<0.01
ALT, U/L, mean (SD)	58.1 (49.9)	166 (192)	<0.01	71 (57.7)	168 (189.7)	<0.01
Hemoglobin, g/dl, mean (SD)	11.4 (1.9)	12.2 (1.7)	<0.01	11.6 (1.9)	12.1 (1.6)	<0.01
Platelets, ×1000, mean (SD)	140 (104)	248 (100)	<0.01	136 (90.2)	246 (98.3)	<0.01
INR, mean (SD)	1.3 (0.3)	1.1 (0.2)	<0.01	1.26 (0.2)	1.09 (0.2)	<0.01
Sodium, mmol/l, mean (SD)	136 (5.3)	138 (3.8)	<0.01	135 (5.1)	138.2 (3.9)	<0.01
Diverticulum, n (%)	20 (12.7)	52 (18)	0.11	12 (12.6)	49 (20.7)	0.07
NSAIDs or aspirin, n (%)	3 (1.9)	17 (6)	0.04	3 (3.2)	14 (5.9)	0.41
Diuretics, n (%)	60 (38)	24 (8.5)	<0.01	36 (37.9)	20 (8.5)	<0.01
Anticoagulant use, n (%)	5 (3.2)	28 (9.9)	0.006	2 (2.1)	21 (8.9)	0.02
<i>Characteristics of cirrhosis</i>						
Alcohol abuse, n (%)	66 (41.8)			36 (37.9)		
Viral hepatitis, n (%)	80 (50.6)			57 (60)		
Others, n (%)	12 (7.6)			2 (2.1)		
MELD score, median	10			11		
Child–Pugh A, n (%)	61 (38.6)			35 (36.8)		
Child–Pugh B or C, n (%)	97 (61.4)			60 (63.2)		
CLIF AD, mean (SD)	52.4 (8.33)			53.7 (7.92)		
Decompensation at ERCP, n (%)	71 (44.9)			37 (39)		
Ascites, n (%)	59 (37.3)			34 (35.8)		
HCC, n (%)	28 (17.7)			21 (22.1)		
Norfloxacin or rifaximin, n (%)	21 (13.3)			13 (13.6)		

SD standard deviation, *ERCP* endoscopic retrograde cholangiopancreatography, *ALT* alanine aminotransferase, *INR* International normalized ratio—prothrombin time, *NSAIDs* nonsteroidal anti-inflammatory agents, *HCC* hepatocellular carcinoma, *CLIF AD* Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation Score

of cannulation was achieved in 415 procedures (91.8% in cases and 95.4% in controls, $p=0.12$). In the whole cohort, 109 patients had a prior biliary sphincterotomy at the time of ERCP and more cases had a prior ERCP compared to controls (33.5% in cases vs 19.8% in controls, $p=0.001$), because more cirrhotic patients had received ERCP in the past. The rate of successful ERCP and biliary drainage was higher in the control group (90.1% vs 82.3%; $p=0.01$). In patients with cirrhosis, acute cholangitis was significantly a more common indication for ERCP than in controls, but there were no differences in the sphincterotomy group that was subanalyzed.

Analysis of specific adverse events after ERCP

Adverse events after ERCP are summarized in Table 3. The overall specific events occurred in 54 (27 cases and 27 controls)

procedures (12.2%) (33 mild, 14 moderate, and 7 severe): pancreatitis in 17 patients (3.8%), bleeding in 19 (4.3%), cholangitis in 15 (3.4%), and perforation in 3 (0.68%). The temporal relationship between ERCP and adverse events was immediate in 24 patients (44.4%), early in 14 (26%), and late in 16 (29.6%) based on previous definitions. No significant differences were observed between groups.

There was a statistically significant higher rate of post-ERCP adverse events in cases compared to controls (17.1% vs 9.5%, $p=0.02$). No more than one adverse event developed in any patient and there were no events related to oversedation, cardiopulmonary events, or contrast allergy. There was no statistical difference between cases and controls with regard to pancreatitis. A subanalysis of adverse events in patients with sphincterotomy showed that the bleeding rate in cases was significantly

Table 2 Technical ERCP details and indications

Variables	Overall ERCP group Matched group 1N=441			Sphincterotomy ERCP group Matched group 2N=331		
	Cirrhosis N=158	Controls N=283	p	Cirrhosis N=95	Controls N=236	p
<i>Therapeutic interventions, n (%)</i>						
Prior sphincterotomy	53 (33.5)	56 (19.8)	0.001	13 (13.7)	14 (5.9)	0.02
Difficult cannulation	33 (20.9)	66 (23.4)	0.54	14 (14.7)	56 (23.9)	0.06
Success of cannulation	145 (91.8)	270 (95.4)	0.12	95 (100)	236 (100)	NS
Sphincterotomy	95 (60.1)	216 (76.3)	0.00	95 (100)	236 (100)	NS
Precut	9 (5.7)	36 (12.7)	0.01	1 (1.1)	25 (10.6)	0.004
Biliary stent placement	29 (18.3)	52 (18.4)	0.99	16 (16.8)	49 (20.8)	0.41
>2 pancreatic duct injections	46 (29.1)	83 (29.4)	0.94	32 (33.7)	78 (33.3)	0.095
<i>Main indications, n (%)</i>						
Suspected choledocholithiasis	87 (55.1)	177 (62.6)	0.12	58 (61)	159 (67.4)	0.27
Cholestasis	20 (12.7)	23 (8.2)	0.12	12 (12.6)	32 (13.6)	0.82
Cholangitis	16 (10.1)	12 (4.2)	0.01	10 (10.5)	12 (5.1)	0.07
Pancreatitis	5 (3.1)	8 (2.8)	0.99	5 (5.3)	13 (5.5)	0.92
Strictures	9 (5.7)	27 (9.5)	0.15	5 (5.3)	12 (5.1)	0.95
Others	21 (13.3)	36 (12.7)	0.86	5 (5.3)	8 (3.3)	0.42

Table 3 Specific adverse events after ERCP

Adverse events	Overall ERCP group Matched group 1N=441			ERCP sphincterotomy group Matched group 2N=331		
	Cirrhosis N=158	Controls N=283	p	Cirrhosis N=95	Controls N=236	p
Pancreatitis	7 (4.4)	10 (3.5)	0.63	7 (7.3)	10 (4.2)	0.24
Mild	6 (3.8)	7 (2.5)	0.55	6 (6.3)	7 (2.9)	0.20
Moderate	1 (0.6)	3 (1.1)	0.99	1 (1)	4 (1.7)	0.90
Severe	0	0	ns	0	0	ns
Bleeding	9 (5.7)	10 (3.53)	0.28	9 (9.4)	8 (3.4)	0.03
Mild	7 (4.4)	3 (1)	0.045	7 (7.4)	3 (1.3)	0.007
Moderate	1 (0.6)	6 (2.1)	0.43	1 (1.1)	4 (1.7)	0.9
Severe	1 (0.6)	1 (0.3)	0.99	1 (1)	1 (0.4)	0.49
Cholangitis	10 (6.3)	5 (1.8)	0.01	7 (7.3)	4 (1.7)	0.01
Mild	6 (1.3)	4 (1.4)	0.17	4 (4.2)	3 (1.3)	0.10
Moderate	3 (1.9)	0	0.04	2 (2.1)	0	0.08
Severe	1 (0.6)	1 (0.4)	0.99	1 (1)	1 (0.4)	0.49
Without stent placement	6/129 (4.6)	4/231 (1.7)	0.17			
With stent placement	4/29 (13.7)	1/52 (1.9)	0.03			
Perforation	1 (0.6)	2 (0.7)	0.99	0	2 (0.84)	ns
Overall adverse events	27 (17.1)	27 (9.5)	0.02	23 (24.2)	24 (10.1)	<0.001

higher compared to controls (9.4% vs 3.4%; $p=0.03$). Bleeding occurred in 33% of cases with CP score C vs 67% in those with CP-score A/B. Cases were more likely to develop cholangitis compared to controls (6.3% vs 1.8%, $p=0.01$). None of the 18 patients

with cirrhosis who underwent ERCP for the indication of cholangitis was included in the analysis of cholangitis after ERCP. A subanalysis of stent placement and successful biliary drainage is shown in Table 3.

Logistic regression identified cirrhosis (OR, 2.48; 95% CI, 1.36–4.53; $p=0.003$) and sphincterotomy (OR, 2.66; 95% CI, 1.23–5.72; $p=0.013$) as independent risk factors for post-ERCP adverse events, whereas only cirrhosis was an independent risk factor for post-ERCP cholangitis (OR, 3.74; 95% CI, 1.26–11.16; $p=0.018$). A logistic regression model of the sphincterotomy group revealed that the risk of bleeding in patients with cirrhosis compared to controls was 2.85 times higher when a sphincterotomy was performed (95% CI, 1.07–7.64; $p=0.03$). We found no statistical difference between those with decompensated and compensated cirrhosis with regard to adverse events (14.9% vs 19%, $p=0.42$). Those with CP-class B/C had similar adverse-event rates compared with those with CP-class A (14.4% vs 21.3%, $p=0.26$).

Analysis of post-ERCP cholangitis

Supplementary Table 1 depicts the details of patients with cirrhosis who developed cholangitis after ERCP. None of them had an active infection prior to ERCP. We identified ten cases of post-ERCP cholangitis and six were classified as mild according to the Cotton criteria. All cases were considered nosocomial infections. In the series, seven microorganisms were isolated in cultures (two bacteria were isolated in the same culture). The rate of positive blood cultures was 60% (Gram-negative bacteria—GNB were isolated in five, Gram-positive cocci—GPC in one, and fungi in one). The most common organism isolated was *E. coli* and the prevalence of multiresistant bacteria was 20% (two isolations: *P. aeruginosa* and *E. faecium*). There were no ESBL-*Enterobacteriaceae* or MRSA isolations. Quinolone-resistant organisms were isolated in three cases (30%) and isolation was more frequent in patients receiving long-term norfloxacin prophylaxis (two of three cases). Of those who developed post-ERCP cholangitis five developed ACLF (50%).

Analysis of “Acute on Chronic Liver Failure” event

ACLF after ERCP. Table 4 shows patients who developed ACLF after ERCP. Of the total of 158 cases, 18 developed ACLF (11.4%) within the first month. The median CLIF-C organ failure score was 9 (range 7–15) and median MELD score was 12 (range 7–31). Table 4a shows those without adverse events after ERCP and 4b shows those with adverse events after ERCP. The majority (55.6%) of the cases had an ACLF grade 1, 22.2% had grade 2, 22.2% had ACLF grade 3, and their 30-day mortality rate was 44.4%. Procedures without adverse events were associated with ACLF in 11 of 131 cases (8.3%), whereas those with adverse events developed ACLF in 7 of 27 cases (25.9%), $p=0.01$. The risk of ACLF increased in those patients with a prior decompensation before ERCP (17% vs 6.8%; $p=0.049$). Mortality related to post-ERCP adverse events, and the appearance of ACLF in the first month was 7.4% (2/27) and the rate in patients without adverse events was 4.6% (6/131), $p=0.54$. Logistic regression identified that patients with a MELD score ≥ 15 were 3.1 times more likely (95% CI: 1.14–8.6; $p=0.027$) to develop ACLF after ERCP, but we did not identify the differences when Child–Pugh and CLIF scores were analyzed separately.

ACLF after no invasive interventions and non-ERCP intervention. Supplementary Table 2 describes the patients with non-ERCP

and without interventions. The cases of ACLF after non-ERCP procedures and no interventions are described in Supplementary Table 3. One group of 406 patients with cirrhosis were hospitalized and followed (without interventions) for the development of ACLF. A total of 13 patients (3.2%) developed ACLF during the follow-up at 90 days and the mortality rate was 30.8%. The second group included 580 patients with cirrhosis who were hospitalized with no-ERCP interventions (TIPS, renal replacement therapy, upper gastroscopy, paracentesis, and surgery) and followed for the development of ACLF. A total of 102 patients (17.5%) developed ACLF during follow-up at 90 days and the mortality rate was 41.2%. The rates of ACLF development between our ERCP group and the CANONIC non-ERCP group were statistically similar (11.4% vs 17.5%; $p=0.06$). When we compared the intervention group (ERCP and non-ERCP interventions, $n=738$) versus the group without invasive procedures ($n=406$), the rate of ACLF was significantly higher in the former group (16.2% vs 3.2%; $p<0.001$) (Fig. 1).

DISCUSSION

The results of this study suggest that the overall rate of adverse events after ERCP was significantly higher in a heterogeneous group of patients with cirrhosis compared to patients without cirrhosis (17.1% vs 9.5%, $p=0.02$). The study demonstrates that independent risk factors of ERCP adverse events in all patients were the presence of cirrhosis and sphincterotomy and the presence of cirrhosis was an independent risk factor for post-ERCP cholangitis. When cholangitis after ERCP was analyzed, we found that the most common organism isolated in patients with cirrhosis was *E. coli* and that the prevalence of multiresistant bacteria was 20%, a finding that had not previously been reported in any study. The most novel finding of the current study was the relationship between ERCP and ACLF, which to our knowledge has not been described. Only a limited number of heterogeneous studies [3–5, 20, 21] to date have evaluated adverse events after ERCP in patients with cirrhosis, but none of them have evaluated the impact on the outcome and development of ACLF or the epidemiology of infections after ERCP. In our study, we found that 11.4% of patients with cirrhosis developed ACLF after an ERCP and that 17.5% developed ACLF after non-ERCP invasive intervention; in addition, if no invasive procedure was performed this incidence was 3.2%. Not surprisingly, the incidence of ACLF was significantly higher in those with adverse events after ERCP (26%) compared to those without adverse events (8%).

Different studies [4, 20, 21] have reported contradictory results about the higher risk of bleeding in patients with cirrhosis. A recently published study [20] reported a bleeding rate of 2.1% in cirrhotic patients, while in our study the rate of bleeding was 5.7%. Nevertheless, this risk seems to increase when sphincterotomy is performed in those with cirrhosis, as the risk of bleeding after sphincterotomy was 2.85 times higher compared to the control group. Conversely, as it could be expected, although a lower platelet count and abnormal coagulation tests were observed in a group

Table 4 ACLF in patients after ERCP

(A) Patients without AEs after ERCP								
N	Decompensated	Other events	Indication for ERCP	ACLF grade	MELD	Organ failures	Death	CLIF-C score
1	Ascites	SBP post-ERCP	Choledocholithiasis	Grade 1	8	Renal	No	8
2	Ascites, HE	Prior HCC	Cholestasis	Grade 1	7	Renal	Yes	8
3	Ascites	Liver nodule	Cholestasis	Grade 1	12	Renal	No	7
4	Ascites	None	Choledocholithiasis	Grade 1	15	Renal	No	8
5	Ascites, HE	Bleeding, TIPS	Choledocholithiasis	Grade 1	24	HE II and liver	No	8
6	Ascites, HE	SBP	Pancreatitis	Grade 3	23	Liver, renal, and shock	Yes	14
7	None	Infection, Enterobacter	Cholestasis	Grade 3	10	Liver, renal, shock	Yes	15
8	None	None	Pancreatitis	Grade 2	31	Renal, liver	No	10
9	Ascites, HE	None	Choledocholithiasis	Grade 1	21	HE II, liver	Yes	9
10	Ascites	None	Bile duct dilation jaundice	Grade 1	8	Renal	Yes	9
11	Ascites	Previous ACLF grade 1	Obstructive jaundice	Grade 3	30	Renal, HE III, and liver	Yes	11
(B) Patients with AEs after ERCP								
N	Decompensated	Adverse event	Indication for ERCP	ACLF grade	MELD	Organ failures	Death	CLIF-C score
12	Ascites, HE 2	Post-ERCP cholangitis	Bile duct dilation jaundice	Grade 2	9	Coagulopathy HE	No	11
13	Ascites	Post-ERCP cholangitis	Obstructive jaundice	Grade 1	9	Renal	Yes	9
14	Ascites, HE 2	Post-ERCP bleeding	Cholangitis	Grade 3	12	Liver, renal, and shock	Yes	12
15	Ascites	Post-ERCP cholangitis	Cholestasis	Grade 2	7	Shock, liver	No	10
16	HE grade 2	Post-ERCP cholangitis	Bile duct dilation	Grade 1	8	HE, liver	No	9
17	Ascites, HE	Post-ERCP cholangitis	Choledocholithiasis	Grade 1	20	HE, liver	No	9
18	HE grade 4	Post-ERCP bleeding	Cholangitis	Grade 2	23	Renal, HE	No	9

ACLF acute-on-chronic liver failure, F/M female/male, *Plat* platelets, SBP spontaneous bacterial peritonitis, HE hepatic encephalopathy, HCC hepatocellular carcinoma

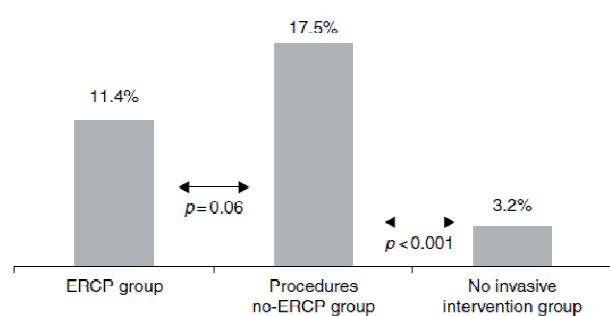


Fig. 1 Incidence of ACLF after ERCP, non-ERCP interventions, and no interventions in patients with cirrhosis admitted to the hospital. ACLF acute on chronic liver failure, ERCP endoscopic retrograde cholangiopancreatography

of patients with cirrhosis, similar rates of bleeding were observed between groups when the whole group was analyzed most likely because the sphincterotomy rate was higher in the control group.

In many patients with cirrhosis, a previous sphincterotomy had already been performed.

In some studies, decompensated cirrhosis has been considered a risk factor for adverse events after ERCP. Inamdar et al. performed a retrospective analysis of a Nationwide Inpatient Sample (NIS) database for 2009 in the United States in 1930 patients with cirrhosis and found a 11% rate of adverse events after ERCP with significantly higher rates of bleeding and pancreatitis in patients with decompensated cirrhosis, while those with compensated cirrhosis had comparable rates of adverse events with patients without cirrhosis [4]. Although we did not find that prior decompensation influenced the development of adverse events, not surprisingly, we found that the presence of decompensation before performing ERCP was a risk factor for developing ACLF. Adler et al. reported their experience in 538 ERCPs performed in 328 patients with cirrhosis; however, the majority of these patients had underlying PSC (70.2%) [3]. In this study, the authors found that patients with CP-classes B and C cirrhosis had significantly higher overall adverse-event rates when compared with those with PSC and CP-class

A. Contrary to these results, we found no significant differences between patients with CP-classes B and C cirrhosis compared to those with CP-class A. The discrepancy could be explained because of the heterogeneity of the patient population of different studies, technical procedures performed, and types of adverse events reported in different studies.

A matched case-control [20] study of a Nationwide Inpatient Sample (NIS) database which included 3228 cirrhotic patients did not find a significant difference in the risk of post-ERCP infections between groups, reporting an incidence of 0.3% of infections. Bangarulingam et al. [22] suggested that adverse events after ERCP that required hospitalization occurred in over 10% of patients with PSC and cholangitis occurred more often in this group of patients. In our study, only a minority of patients had PSC (< 1%), that said we observed higher rates of cholangitis in a group of patients with cirrhosis (6.3%) despite the use of antibiotic prophylaxis. This could be explained due to the fact that manipulation of the bile duct and colonization which is known to cause bacteremia and an underlying impaired immunity characteristic of patients with cirrhosis can confer an increased risk of infection. The number of biliary stents placed during ERCP was similar among both the groups. A subanalysis in patients with cholangitis after ERCP showed that in those without stent placement, the rate of cholangitis among cases and controls was not statistically different. However, the rate of cholangitis was higher in patients with cirrhosis and stent placement, which indicates that cholangitis was mainly driven by stent placement.

Significant changes in the epidemiology of bacterial infections in patients with cirrhosis have occurred in recent years [10]. Particularly with infections by multiresistant bacteria or GPC associated with invasive procedures and admissions to the hospital. We did not isolate any ESBL or MRSA bacteria in our series, but we found a 30% rate of quinolone resistance in patients with post-ERCP cholangitis, most likely resulting from long-term use of norfloxacin. We also found a 40% rate of negative cultures in patients who developed post-ERCP cholangitis. All this would suggest the need to assess and adapt empiric antibiotic therapy and prophylaxis in those patients with cirrhosis, considering that some of these patients should receive a modified regimen of antibiotic prophylaxis before ERCP. Although multiple reports have shown that duodenoscope colonization of multiresistant bacteria due to ineffective sterilization may lead to outbreaks, especially in compromised populations, these outbreaks have not occurred in our centers or have been reported in Spain [23, 24].

The most novel finding of this study was the occurrence of ACLF after ERCP. In the CANONIC study [11], the overall prevalence of ACLF in patients admitted for cirrhosis was 30.9%. Among the most common triggers are bacterial infections, alcoholic hepatitis, and gastrointestinal bleeding; however, the underlying cause remains unknown in 20–40% of patients [11, 25]. There is very scarce data regarding the procedures that trigger ACLF; some studies indicate that surgery and placement of transjugular intrahepatic portosystemic stents can trigger ACLF [11, 25]. In our study, 11% of patients with cirrhosis developed ACLF after ERCP, but this rate was higher (25%) in patients who developed complications after ERCP (especially cholangitis). An outstanding observation was that

half of the cases that developed post-ERCP cholangitis went on to develop ACLF. When other interventions and procedures were analyzed in a group of patients obtained from the CANONIC study, the incidence of ACLF was 17.5% and it was statistically similar to our cohort. Nevertheless, in another group of patients without interventions, only 3.2% of patients developed ACLF. Our study shows that the development of ACLF could be due to ERCP and/or any invasive intervention which can precipitate the syndrome. In the ERCP group, there are a combination of factors that could explain the appearance of ACLF, among them are the cause for hospital admission, bacterial infections, and also an invasive procedure like ERCP which has a risk of significant adverse events. These factors combined could lead to an increased activation of the inflammatory cascade that in turn favors the appearance of ACLF. Another important finding was that patients with a MELD score ≥ 15 were more likely to develop ACLF after ERCP; thus, it is possible that post-ERCP cholangitis is not the only triggering factor.

There are some inherent limitations of the study. This is a retrospective analysis of two tertiary centers for 13 years and the results cannot be easily extrapolated to all centers. Lack of standardization of some variables of the procedure and the follow-up of patients is also a limitation. In addition, specific information regarding adverse events after the other non-ERCP interventions was not available. The number of ERCP procedures done in patients with cirrhosis on a yearly basis was low (~3% of patients with cirrhosis admitted to the hospital required an ERCP). Late events (≥ 30 days after ERCP) or other nonspecific complications after ERCP were not recorded and we did not report the duration of procedures and hospitalization. In addition, we were not able to collect the specific doses of antibiotics in all cases. It should be noted that we included some patients (9.5%) with hepatocellular carcinoma and this fact may confer greater severity in this group of patients. Although all patients had received antibiotic prophylaxis, not all of them received the same type of antibiotic because they were treated in two centers, so this could also influence the results.

In conclusion, patients with cirrhosis are at an increased risk of adverse events after ERCP. The development of ACLF is common after ERCP and other invasive procedures. ACLF in this population of patients can be precipitated by numerous factors which include preceding events before the ERCP, manipulation of the bile duct, and adverse events after an ERCP. This is particularly true in those with decompensated cirrhosis.

ACKNOWLEDGEMENTS

Preliminary results of this study were presented at the American Gastroenterological Association Meeting and Digestive Disease Week as an Oral Presentation on May 7, 2017.

CONFLICT OF INTEREST

Guarantor of the article: Andres Cardenas, MD, MMSc, PhD, AGAF, FAASLD

Specific author contributions: C Leal—acquired, analyzed, and interpreted the results, performed the statistical analysis, and drafted and revised the manuscript. V Prado—acquired, analyzed, and interpreted the results and drafted and revised the manuscript.

J Colan—acquired, analyzed, and interpreted the results, performed the statistical analysis, and drafted and revised the manuscript. K Chavez-Rivera—acquired, analyzed, and interpreted the results and revised the manuscript. A Blasi—interpreted the results, drafted, and revised the manuscript. P Roura—analyzed and interpreted the results; performed the statistical analysis. A Juanola—acquired data and interpreted the results. C Rodriguez de Miguel—acquired, analyzed, and interpreted the results. C Gomez—interpreted the results and revised the manuscript. M Pavesi—analyzed and interpreted the results; performed the statistical analysis. C Guarner—interpreted the results and revised the manuscript. C Guarner-Argente—acquired, analyzed, and interpreted the results and revised the manuscript. J Fernandez—participated in its design, interpreted the results, and revised the manuscript. A Cardenas—acquired, analyzed, and interpreted the results; conceived the study and participated in its design; performed the statistical analysis; and drafted and revised the manuscript.

Financial support: Part of the research reported in this article was funded by Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS) and Ciber de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERHED), Barcelona, Spain.

Potential competing interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Study Highlights

WHAT IS CURRENT KNOWLEDGE

- ✓ Patients with cirrhosis who undergo ERCP are at the risk of developing adverse events (AE) such as bleeding and cholangitis, however information is limited.
- ✓ ACLF is a devastating syndrome that defines a group of patients with cirrhosis with organ failure and high mortality.
- ✓ There is scarce information on procedures that can trigger ACLF.

WHAT IS NEW HERE

- ✓ Compared to controls, patients with cirrhosis have a higher rate of AEs after ERCP.
- ✓ A total of 11.4% of patients with cirrhosis can develop ACLF after ERCP.
- ✓ A total of 17.5% of patients with cirrhosis can develop ACLF after other non-ERCP interventions.
- ✓ ACLF can occur in over 25% of patients with cirrhosis with post-ERCP AEs.
- ✓ ACLF can be precipitated by several factors that likely include preceding events before the ERCP, manipulation of the bile duct, and AEs after an ERCP.

REFERENCES

1. ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2017;85:32–47.
2. Park DH, Kim MH, Lee SK, et al. Endoscopic sphincterotomy vs. endoscopic papillary balloon dilation for choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis and coagulopathy. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:180–5.
3. Adler DG, Haseeb A, Francis G, Kistler CA, Kaplan J, Ghumman SS, et al. Efficacy and safety of therapeutic ERCP in patients with cirrhosis: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2016;83:353–9.
4. Inamdar S, Berzin TM, Berkowitz J, Sejpal DV, Sawhney MS, Chuttanni R, et al. Decompensated cirrhosis may be a risk factor for adverse events in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Liver Int*. 2016;36:1457–63.
5. Macías-Rodríguez RU, Ruiz-Margáin A, Rodríguez-García JL, Zepeda-Gómez S, Torre A. Risk factors associated with complications in cirrhotic patients undergoing endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:238–43.
6. Acalovschi M. Gallstones in patients with liver cirrhosis: incidence, etiology, clinical and therapeutical aspects. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7277–85.
7. Andriulli A, Iopferido 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;102:1781–8.
8. Prat F, Tennenbaum R, Ponsot P, Altman C, Pelletier G, Fritsch J, et al. Endoscopic sphincterotomy in patients with liver cirrhosis. *Gastrointest Endosc*. 1996;43:127–31.
9. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35:140–8.
10. Fernández J, Acevedo J, Castro M, García O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55:1551–61.
11. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426–37.
12. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017;66:541–53.
13. Fernandez J, Acevedo J, Weist R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut*. 2017. Epub ahead of print.
14. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16041.
15. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:446–54.
16. Cotton PB, Eisen G, Romagnuolo J, Vargo J, Baron T, Tarnasky P, et al. Grading the complexity of endoscopic procedures: results of an ASGE working party. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:868–74.
17. Artifon EL, da Silveira EB, Aparicio D, Takada J, Baracat R, Sakai CM, et al. Management of common bile duct stones in cirrhotic patients with coagulopathy: a comparison of supra-papillary puncture and standard cannulation technique. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1904–11.
18. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martín D, et al. Risk factors for complication following ERCP: results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2007;39:793–801.
19. Zhang J, Ye L, Zhang J, Lin M, He S, Mao X, et al. MELD scores and Child-Pugh classifications predict the outcomes of ERCP in cirrhotic patients with choledocholithiasis: a retrospective cohort study. *Medicine*. 2015;94:e433.
20. Navaneethan U, Njei B, Zhu X, Kommaraju K, Parsi MA, Varadarajulu S. Safety of ERCP in patients with liver cirrhosis: a national database study. *Endosc Int Open*. 2017;5:303–14.
21. Li DM, Zhao J, Zhao Q, Qin H, Wang B, Li RX, et al. Safety and efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for common bile duct stones in liver cirrhotic patients. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2014;34:612–5.
22. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:855–60.
23. Beilenhoff U. ERCP and reprocessing in focus: what can we do to prevent or manage infection outbreaks? *Endoscopy*. 2015;47:483–5.
24. Rubin ZA, Murthy RK. Outbreaks associated with duodenoscopes: new challenges and controversies. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29:407–14.
25. Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, et al. Acute on chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology*. 2015;62:232–42.

IV. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS

Aquesta tesi es centra en l'anàlisi dels esdeveniments adversos posteriors a la CPRE en dos grups de pacients: els afectes de cirrosi hepàtica i els receptors d'un trasplantament hepàtic. Els resultats es basen en dos estudis retrospectius, multicèntrics, un d'ells controlat i aparellat. El primer grup són pacients afectes d'una malaltia crònica hepàtica produïda per diverses causes i amb importants conseqüències: la hipertensió portal, l'ascites, el risc d'infeccions, d'hemorràgia, d'insuficiència hepàtica aguda sobre crònica i amb el conseqüent i possible trasplantament o, fins i tot, la mort ^{7,36}. Aquests pacients tenen una elevada prevalença de patologia biliar (litiasis) ^{122,124} i sovint requereixen de tractament endoscòpic mitjançant CPRE, donat que la cirurgia o la colangiografia transparietohepàtica són alternatives poc atractives en aquests pacients ¹⁶¹. De fet, la CPRE terapèutica està augmentat de manera global en els pacients amb cirrosi descompensada i sobretot sota la indicació de coledocolitiasi ¹⁶². Tot i la incidència de patologia biliar descrita en la cirrosi, en el segon estudi hem detectat una incidència anual del 3% de pacients cirròtics que requereixen una CPRE. En canvi, el 10-25% dels pacients trasplantats podrien requerir de CPRE per complicacions biliars com estenosis, fugues o càlculs biliars ¹⁴⁸.

Els esdeveniments adversos posteriors a la CPRE que succeeixen en la població general i els seus factors de risc han estat molt estudiats des de l'any 1974. En un estudi multicèntric austríac que va incloure unes 13.000 CPRE realitzades entre 2006-2009, la taxa de complicacions i de mortalitat van ser del 10 i del 0.1%, respectivament ¹⁶³. La pancreatitis aguda és la més freqüent i pot aparèixer en els 3-5% dels casos ⁷⁷. Tot i que en els dos estudis d'aquesta tesi s'han avaluat les taxes de pancreatitis aguda, aquesta ha estat més profundament analitzada en l'estudi dels pacients amb trasplantament hepàtic. Les taxes de pancreatitis aguda en aquest primer grup fou del 3% i en els cirròtics del 4.4%, de manera que els resultats són similars als reportats en la població general ^{79,104}. Com és esperable, el risc és més elevat en aquells pacients amb papil·la nativa i en aquells sotmesos a esfinterotomia endoscòpica donat que aquesta part de la tècnica és una de les que més invasivitat condiciona ¹⁰⁴. La pancreatitis aguda post-CPRE en els pacients trasplantats del nostre estudi s'ha vist associada a canulació difícil, papil·la nativa i realització de precut, semblant a molts altres estudis ^{79,92,164}. Lògicament l'esfinterotomia endoscòpica també ha demostrat ser un factor de risc per a l'aparició d'esdeveniments adversos en la nostra cohort de cirròtics. En aquest sentit, les nostres observacions confirmen que l'esfinterotomia incrementa 2,6 vegades el risc d'esdeveniments adversos en els pacients amb cirrosi i, quan s'analitzen només els pacients sotmesos a esfinterotomia, la taxa augmenta del 17 al 24%. També en el nostre estudi, la cirrosi juntament amb l'esfinterotomia han demostrat ser factors de risc independents per a desenvolupar esdeveniments adversos ^{141,165}. De fet, en l'estudi de *Navaneethan et al*, la cirrosi i l'esfinterotomia també van resultar incrementar el risc d'esdeveniments adversos ¹⁴². Per tant,

pel que fa als factors de risc dels esdeveniments post-CPRE, els nostres estudis no han aportat més informació a les dades ja conegudes prèviament.

Els esforços per a prevenir els esdeveniments adversos posteriors a la CPRE s'han centrat, en gran part, en la pancreatitis aguda ^{84,166}. Les principals estratègies preventives han estat farmacològiques i tècniques; les més importants, avui en dia, són l'ús dels antiinflamatoris no esteroïdals i l'inserció d'endopròtesis pancreàtiques ^{91,98,167}. En canvi, els esteroides no han demostrat un clar benefici preventiu fins ara ^{168,169} tot i que el seu mecanisme d'acció és similar al dels AINE. No obstant, en la primera anàlisi retrospectiva d'aquesta tesi, es va observar que el tractament immunosupressor amb prednisona (inclòs en el protocol del règim per a evitar el rebuig de l'empelt) tenia un efecte protector enfront l'aparició de pancreatitis aguda post-CPRE. Aquestes observacions es recolzen en les conclusions d'un estudi anterior en què els corticoides també van mostrar ser un factor protector independent enfront els esdeveniments adversos post-CPRE (OR=0.23, IC 95%, 0.08-0.63) ¹⁴⁵. Tanmateix, en el nostre estudi la resta de fàrmacs immunosupressors no han mostrat cap relació amb la pancreatitis i en controvèrsia amb l'estudi esmentat, en el que es va suggerir que els fàrmacs inhibidors mTOR incrementaven el risc de complicacions. Una altra de les dades que donen suport a les conclusions del primer estudi d'aquesta tesi és la baixa taxa de pròtesis pancreàtiques (3.2%), fet que fa difícil que això pogués actuar com a factor de confusió en els resultats obtinguts. Tot i que les nostres observacions sobre els esteroides són contràries als resultats obtinguts en la població general ¹⁰², probablement la diferència més important recau en la dosificació i en el temps en què s'administren els corticoides en aquests pacients i, de fet, no existeixen estudis en pacients sotmesos a CPRE que estiguin rebent corticoides a llarg termini per altres motius (com per exemple en algunes malalties inflamatòries cròniques).

La realització de procediments invasius en els pacients amb cirrosi ha estat sempre un tema controvertit. També la cirrosi es considera un factor de risc per a la realització d'una CPRE i les taxes publicades d'esdeveniments adversos oscil·len entre el 6 i el 18% ^{78,137-142,144,170} però l'heterogeneïtat dels pacients estudiats i dels resultats han plantejat dubtes en alguns aspectes. Per exemple, en alguns estudis, només la cirrosi descompensada s'ha considerat com a factor de risc per a l'aparició de complicacions post-CPRE ¹⁴¹. En el nostre grup de pacients amb cirrosi, la taxa d'esdeveniments adversos ha resultat ser més elevada que en el grup control sense cirrosi (17% vs 9.5%) i no hem observat que la presència de descompensacions es relacioni amb l'aparició d'esdeveniments adversos. Malgrat tot, s'ha observat que la presència de descompensacions prèvies a la CPRE ha estat un factor de risc per a desenvolupar insuficiència hepàtica aguda sobre crònica i aquest fet no s'havia descrit prèviament. També seria lògic pensar que si els pacients descompensats tenen uns pitjors resultats, aquells amb funció hepàtica més deteriorada es comporten de manera similar. En

aquest sentit, *Adler et al.*¹³⁷ va reportar la seva experiència amb 538 CPRE realitzades en 328 pacients amb cirrosi; no obstant el 70% eren pacients amb colangitis esclerosant primària. En aquest estudi els autors van concloure que els pacients amb funció hepàtica més deteriorada (Child B i C) tenien taxes més elevades de complicacions en comparació amb aquells amb funció hepàtica classificada com a Child A. Tots aquests estudis analitzen poblacions diferents i heterogènies, el que explicaria que en la nostra cohort de cirròtics no s'hagin identificat diferències entre els pacients amb classes B/C de Child-Pugh respecte els de classe A pel que fa a l'aparició d'esdeveniments adversos.

Tot i que en el nostre grup de pacients amb cirrosi hem observat taxes de complicacions globals similars a alguns estudis publicats^{140,144}, l'espectre d'esdeveniments adversos detectats ha estat clarament diferent. De forma interessant, la colangitis i l'hemorràgia han resultat ser els més freqüents (6.3% i 5.7% respectivament) i la pancreatitis ocupa el tercer lloc en incidència. La colangitis i l'hemorràgia post-CPRE han estat estudiades probablement de forma menys profunda que la pancreatitis, tot i que existeixen dades suficients en la literatura⁷⁹ que permeten extreure conclusions. Habitualment, l'hemorràgia és el segon esdeveniment més freqüent i succeeix en l'1-2% dels casos i en relació a l'esfinterotomia, la manipulació de la via biliar o de la regió papil·lar. En una revisió de 21 estudis amb 16.000 pacients sotmesos a CPRE es varen objectivar 226 casos de sagnat (1.3%) amb una mortalitat del 0.05%⁷⁷. Malgrat que la causa fonamental del sagnat és tècnica, s'han descrit múltiples factors de risc associats com ara la cirrosi i sobretot en aquells pacients amb insuficiència hepàtica més avançada o Child C¹⁴¹. Tot això semblaria ben lògic donades les múltiples alteracions hemostàtiques descrites en els pacients amb cirrosi i que combinen efectes anticoagulants i procoagulants¹¹. De tota manera diversos estudis sobre el risc d'hemorràgia en els cirròtics han reportat alguns resultats contradictoris^{139,141,142}. En dos estudis recents la taxa d'hemorràgia fou del 2.1-2.3% respectivament^{141,142} i del 4.7% en els descompensats, mentre que en el nostre estudi aquesta va ser del 5.7%. Com era d'esperar, hem observat que el risc augmenta 2.85 vegades després de l'esfinterotomia. Contràriament a altres observacions, en l'anàlisi global del nostre estudi no hem observat diferències significatives entre els grups pel que fa a la taxa de sagnat (5.7 vs 3.5%) malgrat s'ha constatat una major coagulopatia i plaquetopènia en els pacients amb cirrosi. Probablement aquest fet és degut a que la taxa d'esfinterotomies realitzades en el grup amb cirrosi és inferior a la del grup control (34 vs 20%) perquè un terç dels pacients ja s'havien sotmès a CPRE i a esfinterotomia prèviament. El motiu d'aquesta diferència podria explicar-se pel fet que la patologia litiàsica i les infeccions són freqüents en aquests pacients i poden requerir diverses CPRE per càlculs residuals o per colangitis durant el seguiment.

La prevenció de l'hemorràgia post-esfinterotomia en els pacients amb cirrosi segueix essent un tema de debat i alguns estudis han plantejat estratègies per a evitar aquest

esdeveniment ¹⁴⁰, com la realització d'una punció suprapapil·lar o una papiloplastia en comptes d'una esfinterotomia. La importància recau sobretot en l'extracció de càlculs grans que poden obligar a realitzar procediments més invasius com ara la litotripsia, la qual s'ha associat a més complicacions (16%) en els pacients amb cirrosi ¹⁷¹, sobretot hemorràgiques. Tot i que semblaria que la capacitat per a extreure càlculs és similar entre ambdues tècniques, una metaanàlisi ha demostrat que l'esfinterotomia associada a papiloplastia té menys taxes d'hemorràgia front a l'esfinterotomia estàndard de forma global i, per tant, potser seria una estratègia més útil en els cirròtics amb càlculs grans ¹⁷². En el nostre estudi només hem pogut demostrar que l'esfinterotomia s'associa a un major risc d'hemorràgia en els cirròtics però no s'han analitzat altres tècniques alternatives ni tenim informació suficient com per a fer recomanacions que permetin prevenir l'hemorràgia post-CPRE en aquests pacients.

L'altre esdeveniment advers important darrere d'una CPRE són les infeccions; entre elles trobem la colangitis i que ha estat la complicació més freqüent en el grup de pacients amb cirrosi analitzats respecte el grup control (6.3 vs 1.8%), malgrat que tots havien rebut antibiòtics. De fet, algunes metaanàlisis antigues havien demostrat que el risc d'infeccions rere d'una CPRE no disminuïa malgrat l'administració rutinària de profilaxi antibiòtica ^{173,174}. Pel que fa a les taxes d'infeccions post-CPRE en els pacients amb cirrosi, aquestes ja s'havien explorat en alguns estudis previs: en un d'ells, on s'inclogueren 3228 cirròtics ¹⁴², no es varen observar diferències pel que fa a les infeccions entre els grups i la incidència va ser del 0.3%. No obstant, estudis més recents també han suggerit una taxa més elevada de colangitis (18%) en els pacients amb cirrosi descompensada, però destaca el baix número de pacients analitzats ¹⁷⁰. Prèviament a aquests estudis *Bangarulingam et al.* ja havia suggerit ¹¹² que els esdeveniments adversos post-CPRE en els pacients amb colangitis esclerosant primària succeïen en un 10% dels casos i sobretot en forma de colangitis. De tota manera aquests últims resultats no es podrien comparar completament amb els del nostre estudi donat que dins del nostre grup només una minoria estava afecte de colangitis esclerosant (< 1%). El motiu de per què és més freqüent la colangitis post-CPRE en els pacients amb cirrosi podria explicar-se pel context multifactorial d'immunosupressió, de manipulació de la via biliar i de bacterièmia, el que que podria conferir un risc elevat de disseminació tant per la via hematògena com per la via biliar. Una altra explicació per a explicar el risc de colangitis observat són les endopròtesis biliars donat que, malgrat s'han inserit de forma similar entre els grups, la colangitis post-CPRE ha estat més freqüent entre aquells cirròtics sotmesos a la inserció de pròtesis. De fet, la manipulació de la via biliar i la inserció de cossos estranys s'ha descrit com a factor de risc de colangitis ^{114,115} per la formació de biofilms i la possible obstrucció del catèter.

Un aspecte interessant ha estat que la majoria de colangitis post-CPRE detectades en el nostre grup de cirrosi han estat produïdes per *Escherichia coli* i s'han detectat un 20% de

bacteris multirresistents. Aquest fet no havia estat informat prèviament en els pacients sotmesos a CPRE però, en canvi, són ben coneguts els canvis en l'epidemiologia de les infeccions dels pacients amb cirrosi en els últims anys ^{22,24,26,27}. Particularment, moltes d'aquestes infeccions han estat associades a procediments invasius, els quals s'han relacionat a un augment en les infeccions per cocs gram positius i per bacteris multirresistents. No obstant, en el nostre estudi no hem observat infeccions per *ESBL* ni per *MRSA* però sí que hem observat un 30% de resistència a les quinolones. Aquest fet podria tenir relació probablement a la profilaxi amb quinolones però no es pot concloure amb claredat pel baix número de casos observats. D'altra banda, les infeccions post-CPRE produïdes per una neteja insuficient dels duodenoscopis i que han estat reportades en altres estudis ^{118,119} no hauria de ser considerada per a explicar els resultats del nostre estudi perquè en el nostre país teòricament es compleixen estrictament els protocols d'esterilització dels endoscopis. De forma preventiva, malgrat que tots els pacients van rebre profilaxi antibiòtica abans de la CPRE, no és possible encara fer una recomanació ferma sobre si s'ha de fer de forma sistemàtica. Les guies actuals aconsellen la profilaxi antibiòtica en alguns pacients immunodeprimits o en els trasplantats hepàtics, però tampoc fan cap recomanació específica en els pacients amb cirrosi hepàtica ¹⁷⁵. El fet que la colangitis post-CPRE hagi estat l'esdeveniment més freqüentment observat i la negativitat dels cultius en un 40% dels casos, suggereix que la profilaxi antibiòtica en els pacients amb cirrosi sotmesos a procediments invasius com ara la CPRE hauria de ser revisada i estudiada més profundament.

L'aspecte més rellevant descrit en aquesta tesi i que no havia estat reportat prèviament és l'aparició de la síndrome "d'insuficiència hepàtica aguda sobre crònica" en els pacients amb cirrosi sotmesos a CPRE. De fet, l'ACLF va lligada a l'aparició d'una resposta inflamatòria sistèmica i la CPRE podria desencadenar-la fins i tot quan no es complica ¹⁷⁶. En l'estudi CANONIC la prevalença global de l'ACLF en els pacients cirròtics que ingressaven a l'hospital era del 30.9%. Entre les causes desencadenants descrites d'aquesta síndrome s'han descrit les infeccions, l'hepatitis alcohòlica i l'hemorràgia, però entre un 20-40% dels casos la causa és desconeguda. D'altra banda, també s'ha suggerit que alguns procediments (TIPS, paracentesi) o la cirurgia poden desencadenar una ACLF però la informació és escassa ^{30,34}. En el nostre estudi, un 11% dels pacients amb cirrosi varen desenvolupar ACLF després de la CPRE i, de forma interessant, aquesta taxa era superior (25%) en els pacients que desenvolupaven complicacions (sobretot colangitis), de manera que la meitat dels casos que presentaven colangitis post-CPRE van desenvolupar ACLF. A més, tot i que aquest estudi no demostra que els pacients descompensats presenten més esdeveniments adversos post-CPRE, les descompensacions prèvies i un MELD > 15 semblen anar associats a l'aparició d'ACLF. En aquest sentit, l'estudi de Shi *et al.* ³⁴ va analitzar els desencadenants d'ACLF hepàtics i extrahepàtics obtenint un total de 142 d'extrahepàtics: els més freqüents eren les infeccions

(28%), l'hemorràgia gastrointestinal (9%) i altres com la cirurgia (< 1%). En aquest estudi es va poder comprovar que els pacients que desenvolupaven ACLF per un insult extrahepàtic presentaven descompensacions prèvies de manera molt més freqüent i que no tots els insults que desenvolupen ACLF es comporten de manera igual.

Per una banda, tot i que les nostres observacions no poden concloure que la CPRE per sí sola és la responsable d'una resposta inflamatòria sistèmica i d'ACLF¹⁷⁶, els resultats obtinguts suggeririen considerar el risc d'ACLF després d'una CPRE i l'explicació seria per una suma de factors: la causa de l'ingrés hospitalari, la manipulació de la via biliar amb risc de bacterièmia¹¹⁵, les infeccions bacterianes i les possibles complicacions inflamatòries, hemorràgies o infeccioses que poden succeir després de la CPRE. Tots aquests factors descrits podrien desencadenar una resposta inflamatòria sistèmica¹⁷⁶ i, en el seu conjunt o de forma individual, tindrien la capacitat de promoure una ACLF. No obstant, al analitzar els resultats de forma aïllada no es pot concloure que la CPRE pròpiament pot desencadenar una ACLF donat que seria probable que qualsevol altre procediment invasiu pogués fer-ho, actuant tots ells com a possibles desencadenants d'ACLF. Per això es van analitzar altres procediments obtinguts de la base de dades del CANONIC i els resultats observats mostren que el risc de desenvolupar ACLF després d'una CPRE semblaria comparable al de la resta de procediments analitzats. De fet, quan es van analitzar els altres procediments la incidència d'ACLF era del 17%, essent estadísticament similar als resultats obtinguts amb la CPRE. En canvi quan s'analitzaven els pacients als que no se'ls havia sotmès a cap procediment, el risc de desenvolupar ACLF era significativament inferior (3.2%). Per tant, en el nostre estudi també s'ha observat que el desenvolupament d'ACLF també podria succeir després de qualsevol altre procediment invasiu que ocasionés dany tissular o eventuales complicacions i amb possibilitat de desencadenar una resposta inflamatòria sistèmica.

Els nostres estudis tenen certes limitacions. El primer estudi té caràcter retrospectiu i no ha analitzat altres factors de risc de pancreatitis com el número d'intents de canulació o de canulacions inadvertides del conducte pancreàtic ni tampoc s'ha registrat el temps de durada del procediment. Tampoc ha pogut determinar la durada del temps de presa dels corticosteroides ni ha pogut avaluar la relació dosi-resposta. En segon lloc, el segon estudi també és retrospectiu de dos hospitals i les conclusions no es poden extrapolar a la resta dels centres. A més, no es tenen dades sobre els esdeveniments adversos ocorreguts després dels altres procediments (no CPRE) analitzats. Tampoc s'han pogut analitzar els esdeveniments adversos tardans succeïts després de la CPRE, les dosis de les profilaxis antibiòtiques prescrites i, el fet que el 9,5% dels pacients presentessin el diagnòstic de carcinoma hepatocel·lular podria conferir més severitat en el nostre grup de pacients. Les observacions d'ambdós estudis haurien de ser confirmades en estudis prospectius, multicèntrics, amb poblacions homogènies i amb major número de pacients.

En conclusió, el paper dels esteroides en la prevenció de la pancreatitis aguda post-CPRE segueix essent tema de debat. La posologia i el seu ús crònic o a llarg termini en algunes patologies (com ara el trasplantament) semblaria que pot protegir enfront l'aparició de pancreatitis aguda. En segon lloc, el risc d'esdeveniments adversos post-CPRE en els pacients amb cirrosi podria desencadenar una resposta inflamatòria sistèmica i ACLF, sobretot en aquells pacients amb descompensacions prèvies i amb un MELD > 15. Tot això caldria confirmar-ho en nous estudis i comportaria, per exemple, un canvi en la implementació del full de consentiment informat, el que obligaria a modificar la informació que rep el pacient amb cirrosi que es sotmet a una CPRE i també a adequar les indicacions de la CPRE i la profilaxi antibiòtica en aquest grup de pacients. Malgrat aquest risc diferent que els pacients amb cirrosi tenen quan es sotmeten a una CPRE, si la indicació terapèutica és clara el benefici sempre pot ser superior però, és important prioritzar l'ús de tècniques menys invasives evitant CPRE innecessàries.

V. CONCLUSIONS

D'aquesta manera podem concloure que,

1. La taxa de pancreatitis post-CPRE en els pacients amb trasplantament hepàtic és del 3%, similar a les dades descrites en la població general.
2. La teràpia amb corticosteroides utilitzada en la prevenció del rebuig de l'empelt s'associa a una protecció enfront de la pancreatitis posterior a CPRE.
3. La resta de fàrmacs utilitzats en la prevenció del rebuig de l'empelt no s'associen a cap efecte evident sobre el desenvolupament de pancreatitis post-CPRE.
4. Els pacients amb cirrosi hepàtica sotmesos a CPRE presenten un major risc d'esdeveniments adversos (17%) respecte la població sense cirrosi. La colangitis i l'hemorràgia posterior a la CPRE són els esdeveniments adversos més freqüents. La cirrosi i l'esfinterotomia endoscòpica són els factors de risc independents.
5. La síndrome d'insuficiència hepàtica aguda sobre crònica és un esdeveniment advers que pot aparèixer en els pacients amb cirrosi sotmesos a CPRE i que pot aparèixer en un 11% dels casos. Aquesta síndrome pot ser precipitada per múltiples factors com la presència de descompensacions, el desenvolupament d'esdeveniments adversos post-CPRE i la manipulació de la via biliar.
6. La CPRE i també altres procediments invasius podrien precipitar l'aparició de la síndrome d'insuficiència hepàtica aguda sobre crònica.
7. Les estratègies per a prevenir els esdeveniments adversos post-CPRE haurien d'adaptar-se a la patologia del pacient:
 - Els corticosteroides utilitzats a llarg termini, com en el cas dels pacients amb trasplantament, podrien ser útils en la prevenció de la pancreatitis post-CPRE.
 - La profilaxi antibiòtica haurà de ser adaptada en els pacients amb cirrosi sotmesos a CPRE, però falten estudis que confirmen els nostres resultats.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978;31:395–414.
2. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148:547–555.
3. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122–128.
4. Garcia-Tsao G. Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites, and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Dig Dis* 2016;34:382–386.
5. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1–85.
6. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg* 2004;188:580–583.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417.
8. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu PR, European Association for the Study of the Liver A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018 Jul;69:182–236.
9. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1064–1074.
10. Yates SG, Gavva C, Agrawal D, Sarode R. How do we transfuse blood components in cirrhotic patients undergoing gastrointestinal procedures? *Transfusion* 2016;56:791–798.
11. Marks PW. Hematologic manifestations of liver disease. *Semin Hematol* 2013;50:216–221.
12. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:689–695.
13. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008;48:1000–1007.
14. Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005;21:563–587.
15. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F, et al. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost* 2018;118:1491–1506.
16. Bellot P, Jara Pérez López N, Martínez Moreno B, Such J. [Current problems in the prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:729–740.
17. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial

- infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140–148.
18. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422–433.
 19. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent J-L, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022–2033.
 20. Acevedo J, Fernández J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology* 2013;58:1757–1765.
 21. Montoliu S, Ballesté B, Planas R, Alvarez MA, Rivera M, Miquel M, et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:616–522.
 22. Fernández J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology* 2016;63:2019–2031.
 23. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818–824.
 24. Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine M-H. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol* 2016;65:1043–1054.
 25. Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:340–344.
 26. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551–1561.
 27. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310–1324.
 28. Solé C, Solà E. Update on acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:43–53.
 29. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014 26;8:453–471.
 30. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437.
 31. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541–553.
 32. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64:1249–1264.
 33. Solé C, Solà E, Morales-Ruiz M, Fernández G, Huelin P, Graupera I, et al. Characterization of Inflammatory Response in Acute-on-Chronic Liver Failure and Relationship with Prognosis. *Sci Rep* 2016;6:32341.
 34. Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by

- extrahepatic insults. *Hepatology* 2015;62:232–242.
35. Solà E, Fernandez J, Ginès P. Acute-on-Chronic Liver Failure: The Role of Precipitating Illness. *Semin Liver Dis* 2016;36:117–122.
 36. Arroyo V, Moreau R. Diagnosis and prognosis of acute on chronic liver failure (ACLF) in cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:451–453.
 37. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2:16041.
 38. Clària J, Arroyo V, Moreau R. The Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome, or When the Innate Immune System Goes Astray. *J Immunol* 2016 15;197:3755–3761.
 39. Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amorós A, Deulofeu C, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2017;2017-314240.
 40. Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology* 2012;143:1158–1172.
 41. Alcaraz-Quiles J, Titos E, Casulleras M, Pavesi M, López-Vicario C, Rius B, et al. Polymorphisms in the IL-1 gene cluster influence systemic inflammation in patients at risk for acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2017;65:202–216.
 42. Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutiérrez-García ML, Alonso-López S, Fernández-Rodríguez CM. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World J Gastroenterol* 2015;21:12125.
 43. Li H, Chen L-Y, Zhang N, Li S-T, Zeng B, Pavesi M, et al. Characteristics, Diagnosis and Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis Associated to Hepatitis B. *Sci Rep* 2016;6:25487.
 44. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015;62:831–840.
 45. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243–252.
 46. Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol* 2012;56:S13-24.
 47. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004;77:226–231.
 48. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001;33:22–27.
 49. Platz KP, Mueller AR, Spree E, Schumacher G, Nüssler NC, Rayes N, et al. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 2000;13:S127-130.
 50. Vacca A, Felli MP, Farina AR, Martinotti S, Maroder M, Screpanti I, et al. Glucocorticoid receptor-mediated suppression of the interleukin 2 gene expression through impairment of the cooperativity between nuclear factor of activated T cells and AP-1 enhancer elements. *J Exp Med* 1992;175:637–646.
 51. Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, Lafeber FP, Bijlsma JW. The immune suppressive effect of dexamethasone in rheumatoid arthritis is accompanied by upregulation of interleukin 10 and by differential changes in interferon gamma and interleukin 4 production. *Ann Rheum Dis* 1999;58:49–54.
 52. Ray A, LaForge KS, Sehgal PB. On the mechanism for efficient repression of the

- interleukin-6 promoter by glucocorticoids: enhancer, TATA box, and RNA start site (Inr motif) occlusion. *Mol Cell Biol* 1990;10:5736–5746.
53. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med* 1981;305:266–269.
 54. Calne RY. Liver transplantation. *Ann Clin Res* 1981;13:327–335.
 55. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976;6:468–475.
 56. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus Tacrolimus as Primary Immunosuppressant After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1578–1585.
 57. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane database Syst Rev* 2006;(4):CD005161.
 58. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *N Engl J Med* 2003;349:931–940.
 59. Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle-Newhall E, Mayer D, Neuhaus P, et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transpl* 2006;12:1640–1648.
 60. Hood KA, Zaremski DG. Mycophenolate mofetil: a unique immunosuppressive agent. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:285–294.
 61. Stegall MD, Wachs ME, Everson G, Steinberg T, Bilir B, Shrestha R, et al. Prednisone withdrawal 14 days after liver transplantation with mycophenolate: a prospective trial of cyclosporine and tacrolimus. *Transplantation* 1997 27;64:1755–1760.
 62. Klupp J, Bechstein WO, Platz KP, Keck H, Lemmens HP, Knoop M, et al. Mycophenolate mofetil added to immunosuppression after liver transplantation--first results. *Transpl Int* 1997;10:223–228.
 63. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, Kalayci C, Lumeng L, Chalasani N, et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc* 2002;55:224–231.
 64. Thethy S, Thomson BN, Pleass H, Wigmore SJ, Madhavan K, Akyol M, et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2004;18:647–653.
 65. Thuluvath PJ, Atassi T, Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2003;23:156–162.
 66. Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, Nachbaur K, Koenigsrainer A, Margreiter R, et al. Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transplant* 2006;12:718–725.
 67. Ostroff JW. Management of biliary complications in the liver transplant patient. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6:264–272.
 68. Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy* 2005;37:857–863.
 69. Safdar K, Atiq M, Stewart C, Freeman ML. Biliary tract complications after liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:183–195.
 70. Sendino O, Fernández-Simon A, Law R, Abu Dayyeh B, Leise M, Chavez-Rivera K, et al. Endoscopic management of bile leaks after liver transplantation: An analysis of two high-volume transplant centers. *United Eur Gastroenterol*

- J2018;6:89–96.
71. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968;167:752–756.
 72. Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974;20:148–151.
 73. Classen M, Demling L. Endoscopic sphincterotomy of the papilla of Vater and extraction of stones from the choledochal duct. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:496–497.
 74. ASGE Standards of Practice Committee JT, Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1–9.
 75. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, Fleischer D, Hecht GA, Loehrer PJ, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14–16, 2002. *Gastrointest Endosc* 2002;56:803–809.
 76. Mallery JS, Baron TH, Dominitz JA, Goldstein JL, Hirota WK, Jacobson BC, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2003;57:633–638.
 77. 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;102:1781–1788.
 78. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007;39:793–801.
 79. ASGE Standards of Practice Committee V, Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017;85:32–47.
 80. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010;71:446–454.
 81. 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;70:80–88.
 82. Cotton PB, Eisen G, Romagnuolo J, Vargo J, Baron T, Tarnasky P, et al. Grading the complexity of endoscopic procedures: results of an ASGE working party. *Gastrointest Endosc* 2011;73:868–874.
 83. Badalov N, Tenner S, Baillie J. The Prevention, recognition and treatment of post-ERCP pancreatitis. *JOP* 2009;10:88–97.
 84. 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;105:1753–1761.
 85. 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;48:657–683.
 86. Halttunen J, Meisner S, Aabakken L, Arnelo U, Grönroos J, Hauge T, et al. Difficult cannulation as defined by a prospective study of the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy (SADE) in 907 ERCPs. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:752–758.
 87. Sundaralingam P, Masson P, Bourke MJ. Early Precut Sphincterotomy Does Not

- Increase Risk During Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients With Difficult Biliary Access: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1722–1729.
88. Weinberg BM, Shindy W, Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane database Syst Rev* 2006;(4):CD004890.
 89. Liao W-C, Tu Y-K, Wu M-S, Wang H-P, Lin J-T, Leung JW, et al. Balloon dilation with adequate duration is safer than sphincterotomy for extracting bile duct stones: a systematic review and meta-analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1101–1109.
 90. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59:845–864.
 91. Dumonceau J-M, 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 22;46:799–815.
 92. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI. Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2013;45:605–618.
 93. Nakai Y, Isayama H, Sasahira N, Kogure H, Sasaki T, Yamamoto N, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in wire-guided cannulation for therapeutic biliary ERCP. *Gastrointest Endosc* 2015;81:119–126.
 94. Mazaki T, Mado K, Masuda H, Shiono M. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014;49:343–355.
 95. Choksi NS, Fogel EL, Cote GA, Romagnuolo J, Elta GH, Scheiman JM, et al. The risk of post-ERCP pancreatitis and the protective effect of rectal indomethacin in cases of attempted but unsuccessful prophylactic pancreatic stent placement. *Gastrointest Endosc* 2015;81:150–155.
 96. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N, Laine L. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:303–307.
 97. Shaygan-Nejad A, Masjedizadeh AR, Ghavidel 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;20:838–843.
 98. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PDR, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414–1422.
 99. Patai Á, Solymosi N, Mohácsi L, Patai Á V. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1144–1156.
 100. 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;150:911–917.
 101. Akbar A, Abu Dayyeh BK, Baron TH, Wang Z, Altayar O, Murad MH. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:778–783.

102. Bai Y, Gao J, Shi X, Zou D, Li Z. Prophylactic corticosteroids do not prevent post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology* 2008;8:504–509.
103. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1–10.
104. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909–918.
105. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:417–423.
106. Park DH, Kim M-H, Lee SK, Lee SS, Choi JS, Song MH, et al. Endoscopic sphincterotomy vs. endoscopic papillary balloon dilation for choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis and coagulopathy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:180–185.
107. Feng Y, Zhu H, Chen X, Xu S, Cheng W, Ni J, et al. Comparison of endoscopic papillary large balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for retrieval of choledocholithiasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol* 2012;47:655–663.
108. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016;65:146–181.
109. Trikudanathan G, Arain MA, Attam R, Freeman ML. Advances in the endoscopic management of common bile duct stones. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:535–544.
110. ASGE Standards of Practice Committee MA, Khashab MA, Chithadi K V, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015;81:81–89.
111. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 2001;53:547–553.
112. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:855–860.
113. Cotton PB, Connor P, Rawls E, Romagnuolo J. Infection after ERCP, and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years. *Gastrointest Endosc* 2008;67:471–475.
114. Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA, Vargo JJ. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015;82:256–267.
115. Othman MO, Guerrero R, Elhanafi S, Davis B, Hernandez J, Houle J, et al. A prospective study of the risk of bacteremia in directed cholangioscopic examination of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 2016;83:151–157.
116. Allen JI, Allen MO, Olson MM, Gerding DN, Shanholtzer CJ, Meier PB, et al. Pseudomonas infection of the biliary system resulting from use of a contaminated endoscope. *Gastroenterology* 1987;92:759–763.
117. Alrabaa S. Early identification and control of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, originating from contaminated endoscopic equipment.

- Am J Infect Control 2013;41:850.
118. Epstein L, Hunter JC, Arwady MA, Tsai V, Stein L, Gribogiannis M, et al. New Delhi metallo- β -lactamase-producing carbapenem-resistant *Escherichia coli* associated with exposure to duodenoscopes. *JAMA* 2014;312:1447–1455.
 119. Verfaillie C, Bruno M, F. Voor in 't holt A, Buijs J, Poley J-W, Loeve A, et al. Withdrawal of a novel-design duodenoscope ends outbreak of a VIM-2-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Endoscopy* 2015;47:493–502.
 120. Brand M, Bizo D, O'Farrell P. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane database Syst Rev* 2010;(10):CD007345.
 121. Stapfer M, Selby RR, Stain SC, Katkhouda N, Parekh D, Jabbour N, et al. Management of duodenal perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy. *Ann Surg* 2000;232:191–198.
 122. Acalovschi M. Gallstones in patients with liver cirrhosis: incidence, etiology, clinical and therapeutical aspects. *World J Gastroenterol* 2014;20:7277–7285.
 123. Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, Cottone C, Almasio PL, Italian Hospitals' Collaborating Group. HCV infection is a risk factor for gallstone disease in liver cirrhosis: an Italian epidemiological survey. *J Viral Hepat* 2007;14:618–623.
 124. Park JH, Kim TN, Lee SH. The prevalence and risk factors of gallstones in Korean patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2013;60:461–465.
 125. Khashab MA, Tariq A, Tariq U, Kim K, Ponor L, Lennon AM, et al. Delayed and unsuccessful endoscopic retrograde cholangiopancreatography are associated with worse outcomes in patients with acute cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1157–1161.
 126. Coelho JC, Slongo J, Dambroski Silva A, Dudeque Andriguetto L, Ramos EJ, da Costa MA, et al. Prevalence of cholelithiasis in patients subjected to liver transplantation for cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:405–408.
 127. Balderramo D, Sendino O, Burrel M, Real MI, Blasi A, Martinez-Palli G, et al. Risk factors and outcomes of failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography in liver transplant recipients with anastomotic biliary strictures: a case-control study. *Liver Transpl* 2012;18:482–489.
 128. O'Leary JG, Yachinski PS, Friedman LS. Surgery in the patient with liver disease. *Clin Liver Dis* 2009;13:211–231.
 129. Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999;29:1617–1623.
 130. Harville DD, Summerskill WH. Surgery in acute hepatitis. Causes and effects. *JAMA* 1963;184:257–261.
 131. O'Leary JG, Friedman LS. Predicting surgical risk in patients with cirrhosis: from art to science. *Gastroenterology* 2007;132:1609–1611.
 132. Telem DA, Schiano T, Goldstone R, Han DK, Buch KE, Chin EH, et al. Factors that predict outcome of abdominal operations in patients with advanced cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:451–457.
 133. Hanje AJ, Patel T. Preoperative evaluation of patients with liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:266–276.
 134. Greve JW, Gouma DJ, Soeters PB, Buurman WA. Suppression of cellular immunity in obstructive jaundice is caused by endotoxins: a study with germ-free rats. *Gastroenterology* 1990;98:478–485.
 135. Plusa S, Webster N, Primrose J. Obstructive jaundice causes reduced expression of polymorphonuclear leucocyte adhesion molecules and a depressed response to bacterial wall products in vitro. *Gut* 1996;38:784–787.

136. Grande L, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Visa J, Pera C. Obstructive jaundice and wound healing. *Br J Surg* 1990;77:440–442.
137. Adler DG, Haseeb A, Francis G, Kistler CA, Kaplan J, Ghumman SS, et al. Efficacy and safety of therapeutic ERCP in patients with cirrhosis: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2016;83:353–359.
138. Prat F, Tennenbaum R, Ponsot P, Altman C, Pelletier G, Fritsch J, et al. Endoscopic sphincterotomy in patients with liver cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996;43:127–131.
139. Li D-M, Zhao J, Zhao Q, Qin H, Wang B, Li R-X, et al. Safety and efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for common bile duct stones in liver cirrhotic patients. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014 19;34:612–615.
140. Artifon ELA, da Silveira EB, Aparicio D, Takada J, Baracat R, Sakai CM, et al. Management of common bile duct stones in cirrhotic patients with coagulopathy: a comparison of supra-papillary puncture and standard cannulation technique. *Dig Dis Sci* 2011;56:1904–1911.
141. Inamdar S, Berzin TM, Berkowitz J, Sejpal D V, Sawhney MS, Chutanni R, et al. Decompensated cirrhosis may be a risk factor for adverse events in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Liver Int* 2016;36:1457–1463.
142. Navaneethan U, Njei B, Zhu X, Kommaraju K, Parsi MA, Varadarajulu S. Safety of ERCP in patients with liver cirrhosis: a national database study. *Endosc Int open* 2017;5:303–314.
143. Anderson DJ, Shimpi RA, McDonald JR, Branch MS, Kanafani ZA, Harger J, et al. Infectious complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: an automated surveillance system for detecting postprocedure bacteremia. *Am J Infect Control* 2008;36:592–594.
144. Zhang J, Ye L, Zhang J, Lin M, He S, Mao X, et al. MELD scores and Child-Pugh classifications predict the outcomes of ERCP in cirrhotic patients with choledocholithiasis: a retrospective cohort study. *Medicine* 2015;94:e433.
145. Balderramo D, Bordas JM, Sendino O, Abraldes JG, Navasa M, Llach J, et al. Complications after ERCP in liver transplant recipients. *Gastrointest Endosc* 2011;74:285–294.
146. Colonna JO, Shaked A, Gomes AS, Colquhoun SD, Jurim O, McDiarmid S V, et al. Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome. *Ann Surg* 1992;216:344–350.
147. Jeffrey GP, Brind AM, Ormonde DG, Frazer CK, Ferguson J, Bell R, et al. Management of biliary tract complications following liver transplantation. *Aust N Z J Surg* 1999;69:717–722.
148. Pfau PR, Kochman ML, Lewis JD, Long WB, Lucey MR, Olthoff K, et al. Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplantation. *Gastrointest Endosc* 2000;52:55–63.
149. Sanna C, Giordanino C, Giono I, Barletti C, Ferrari A, Recchia S, et al. Safety and efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with post-liver transplant biliary complications: results of a cohort study with long-term follow-up. *Gut Liver* 2011;5:328–334.
150. Tabibian JH, Asham EH, Goldstein L, Han SH, Saab S, Tong MJ, et al. Endoscopic treatment with multiple stents for post-liver-transplantation nonanastomotic biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1236–1243.
151. Barriga J, Thompson R, Shokouh-Amiri H, Davila R, Ismail MK, Waters B, et al. Biliary strictures after liver transplantation. Predictive factors for response to

- endoscopic management and long-term outcome. *Am J Med Sci* 2008;335:439–443.
152. Pasha SF, Harrison ME, Das A, Nguyen CC, Vargas HE, Balan V, et al. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after deceased donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest Endosc* 2007;66:44–51.
 153. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: Causes and consequences. *Liver Transplant* 2006;12:726–735.
 154. Fernández-Simon A, Díaz-Gonzalez A, Thuluvath PJ, Cárdenas A. Endoscopic Retrograde Cholangiography for Biliary Anastomotic Strictures After Liver Transplantation. *Clin Liver Dis* 2014;18:913–926.
 155. Balderramo D, Bordas JM, Sendino O, Abraldes JG, Navasa M, Llach J, et al. Complications after ERCP in liver transplant recipients. *Gastrointest Endosc* 2011;74:285–294.
 156. Sanna C, Saracco GM, Reggio D, Moro F, Ricchiuti A, Strignano P, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with biliary complications after orthotopic liver transplantation: outcomes and complications. *Transplant Proc* 2009;4:1319–1321.
 157. Kwanngern K, Tiyaattanaputi P, Wanitpukdeedecha M, Navicharern P. Can a single dose corticosteroid reduce the incidence of post-ERCP pancreatitis? A randomized, prospective control study. *J Med Assoc Thai* 2005;88:S42-45.
 158. Küper MA, Schölzl N, Traub F, Mayer P, Weinreich J, Coerper S, et al. Everolimus Interferes with the Inflammatory Phase of Healing in Experimental Colonic Anastomoses. *J Surg Res* 2011;167:158–165.
 159. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant* 2013;13:253–265.
 160. Macías-Rodríguez RU, Ruiz-Margáin A, Rodríguez-García JL, Zepeda-Gómez S, Torre A. Risk factors associated with complications in cirrhotic patients undergoing endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:238–243.
 161. Sugiyama M, Atomi Y, Kuroda A, Muto T. Treatment of choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis. Surgical treatment or endoscopic sphincterotomy? *Ann Surg* 1993;218:68–73.
 162. Mehta D, Poojary P, Saha A, Kaur S, Patel S, Chawla L, et al. National trends of endoscopic retrograde cholangiopancreatography utilization and outcomes in decompensated cirrhosis. *Surg Endosc* 2018;en premsa.
 163. 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;24:1447–1454.
 164. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Ceroni L, Laterza L, et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* 2010;42:381–388.
 165. Alkhatib AA, Hilden K, Adler DG. Comorbidities, sphincterotomy, and balloon dilation predict post-ERCP adverse events in PSC patients: operator experience is protective. *Dig Dis Sci* 2011;56:3685–3688.
 166. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk Factors for Pancreatitis

- Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Meta-Analysis. *Endoscopy* 2003;35:830–834.
167. Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RCK, Sivak M V, Agrawal D, et al. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2004;60:544–550.
 168. 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;58:23–29.
 169. 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;33:766–772.
 170. Lee J, Kim JS, Kim HW, Cho IK, Lee J, Jang ES, et al. Outcome of ERCP in Patients with Clinically-defined Decompensated Liver Cirrhosis. *J Dig Dis* 2018 Aug 20; en premsa.
 171. Radwan MI, Emarah MH, Ibrahim IM, Moursy ME. Large Balloon Dilatation Versus Mechanical Lithotripsy After Endoscopic Sphincterotomy in the Management of Large Common Bile Duct Stones in Cirrhotic Patients. *J Clin Gastroenterol* 2018 Mar 7;1.
 172. Junior CC de C, Bernardo WM, Franzini TP, Luz GO, Santos MEL dos, Cohen JM, et al. Comparison between endoscopic sphincterotomy vs endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilation for removal of bile duct stones: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *World J Gastrointest Endosc* 2018;10:130–144.
 173. Harris A, Chong Hen Chan A, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D. Meta-Analysis of Antibiotic Prophylaxis in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999;31:718–724.
 174. Bai Y, Gao F, Gao J, Zou D-W, Li Z-S. Prophylactic Antibiotics Cannot Prevent Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Induced Cholangitis. *Pancreas* 2009;38:126–130.
 175. Dumonceau J-M, 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;50:910–930.
 176. Adas G, Kemik A, Adas M, Koc B, Gurbuz E, Akcakaya A, et al. Metabolic and inflammatory responses after ERCP. *Int J Biomed Sci* 2013;9:237–242.

