

REVISIÓN

Riesgo de sangrado en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: impacto del uso de fármacos antitrombóticos

Fernando Alberca de las Parras, Juan Egea Valenzuela y Fernando Carballo Álvarez

Servicio de Endoscopias. Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

RESUMEN

Objetivos: analizar los factores de riesgo de hemorragia en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica así como el impacto sobre la misma del uso de los fármacos antitrombóticos.

Material y métodos: fuentes de datos: valoración de los artículos indexados en PubMed así como de los detectados en el análisis de la bibliografía de metaanálisis y revisiones. *Criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones:* se valoraron los artículos por los abstracts y, al detectar los más significativos (principalmente ensayos clínicos aleatorizados y series de casos bien diseñadas), se analizaron los estudios completos. *Métodos de evaluación del estudio y síntesis:* para el análisis de la bibliografía y la elaboración de los diferentes niveles de evidencia se han utilizado los criterios establecidos por el Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford.

Resultados: se han encontrado 765 referencias, de las cuales 753 fueron obtenidas de la búsqueda en PubMed y Cochrane Library. Doce trabajos fueron seleccionados a partir del análisis de otros estudios publicados (revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas). Después de analizar el título o el resumen de los estudios, fueron eliminados 655 trabajos. Definitivamente, se han incluido en el análisis final 83 ensayos clínicos o estudios descriptivos de calidad.

Conclusiones: se han definido siete conclusiones con referencia a los factores de riesgo de sangrado y al impacto de los fármacos antitrombóticos.

Palabras clave: Antitrombóticos. Clopidogrel. Aspirina. Anticoagulantes. Esfinterotomía endoscópica. Sangrado.

INTRODUCCIÓN

El riesgo de sangrado de los procedimientos endoscópicos se ha estratificado por consenso de expertos, y así se indica en guías clínicas (1), estableciendo dos niveles de riesgo (Tabla I). Sin embargo, es importante plantear que podríamos aumentar la estratificación, pues no es lo

mismo una esfinterotomía endoscópica (EE) en un paciente pluripatológico que la extirpación de un pólipo pediculado. Esto podría llegar a complicarse hasta casi el infinito. Por ello es importante que siempre se tenga en cuenta la opinión del endoscopista, realizando planificación sobre la necesidad de retirada o no de fármacos o la corrección de alteraciones de la coagulación. Y para hacerlo, el endoscopista debe estar familiarizado con el riesgo hemorrágico real de los procedimientos endoscópicos y el impacto real que los fármacos antitrombóticos producen sobre el riesgo hemorrágico.

Otro factor a tener en cuenta es la gravedad de la hemorragia, y es grave la que requiere hospitalización, transfusión o una nueva intervención quirúrgica (2).

MÉTODOS

Estrategias de búsqueda y selección de estudios

Un autor (FAP) realizó una búsqueda por Cochrane Library y MEDLINE (entre 1973 y el 1 de diciembre de 2014) utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: (ENDOSCOPIC SPHINCTEROTOMY OR PRECUT SPHINCTEROTOMY OR BILIARY BALLOON DILATATION) BLEEDING, (ENDOSCOPIC SPHINCTEROTOMY OR PRECUT SPHINCTEROTOMY OR BILIARY BALLOON DILATATION) SPHINCTEROTOMY COMPLICATIONS, SPHINCTEROTOMY AND ANTITHROMBOTIC DRUGS, (ENDOSCOPIC SPHINCTEROTOMY OR PRECUT SPHINCTEROTOMY OR BILIARY BALLOON DILATATION) AND THIOPURINAS, (ENDOSCOPIC SPHINCTEROTOMY OR PRECUT SPHINCTEROTOMY OR BILIARY BALLOON DILATATION) AND ANTIAGGREGANTS, (ENDOSCOPIC SPHINCTEROTOMY OR PRECUT SPHINCTEROTOMY OR BILIARY BALLOON DILATATION) AND ANTICOAGULANTS). Filtros activados: *clinical trial, controlled clinical*

Recibido: 02-06-2016
Aceptado: 19-09-2016

Correspondencia: Fernando Alberca de las Parras. Servicio de Endoscopias. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Murcia-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar, Murcia
e-mail: alberca.fernando@gmail.com

Alberca de las Parras F, Egea Valenzuela J, Carballo Álvarez F. Riesgo de sangrado en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: impacto del uso de fármacos antitrombóticos. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109(3):202-210.

DOI: 10.17235/reed.2017.4358/2016

Tabla I. Riesgo de sangrado en procedimientos endoscópicos

Bajo riesgo de hemorragia (< 1%)	Alto riesgo de hemorragia (1-6%)
Endoscopia diagnóstica con o sin biopsia	Polipectomía
Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE) diagnóstica	Electrocoagulación con láser o ablación
Colocación de <i>stents</i> biliares sin esfinterotomía	Esfinterotomía
Ecoendoscopia diagnóstica	Dilatación de estenosis malignas
Enteroscopia de pulsión	Gastrostomía endoscópica percutánea
	Punción aspiración con aguja fina por ecoendoscopia
	Tratamiento de varices
	Enteroscopia con balón

trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review, guideline, practice guideline, publication date from 1968/01/01 to 2014/11/22.

De forma secundaria se revisaron bibliografías de los estudios incluidos, de las revisiones más significativas y de las guías clínicas y metaanálisis publicados, seleccionando aquellos artículos no detectados previamente.

Selección de datos

Después de haber completado el protocolo de búsqueda, las citas incluidas fueron analizadas, extrayendo las siguientes variables: a) año de publicación y de inclusión de casos (para detectar repeticiones); b) país de origen; c) tipo de estudio, especificando su carácter prospectivo o retrospectivo e identificando los estudios aleatorizados; d) datos de utilización de fármacos antitrombóticos en las series de casos; y e) episodios descritos de sangrado de los procedimientos endoscópicos principales.

Objetivos y análisis

El principal objetivo del trabajo es analizar el impacto que sobre el riesgo de sangrado de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) tiene el uso de los fármacos antitrombóticos. Sin embargo, para poder establecer conclusiones es imprescindible analizar previamente los factores de riesgo de hemorragia asociados a dicho procedimiento.

Para ello hemos realizado una revisión narrativa y estratificamos los trabajos siguiendo una pauta uniforme, definiendo en primer lugar el riesgo de sangrado de los diferentes procedimientos asociados a la CPRE (EE, esfinteroplastia con balón [EB], esfinterotomía de precorte [EP], enfermedades asociadas) y los factores asociados al mismo, haciendo hincapié especial en los datos publicados sobre el uso de antiagregantes y anticoagulantes.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda y descripción del estudio

Se trata de una revisión de la literatura con referencia expresa al sangrado de los procedimientos endoscópicos y sus factores de riesgo y el papel desempeñado por los fármacos antitrombóticos en el mismo.

Se han detectado un total de 765 referencias, de las cuales 753 fueron obtenidas del análisis realizado en PubMed según la estrategia de búsqueda diseñada y 12 más, seleccionadas a partir del análisis bibliográfico efectuado sobre otros trabajos ya publicados, revisiones, metaanálisis (MA) y guías de práctica clínica.

Al analizar título y/o *abstract* se descartaron 655 citas por no estar bien referenciadas, por duplicidad, por hallarse solo en formato de *abstract*, por baja calidad evidente o por no estar disponibles.

En total, hemos analizado 110 trabajos que han sido valorados en texto completo, tratándose de ensayos clínicos tanto aleatorizados como no aleatorizados, series de casos de alta calidad, revisiones y MA. Se han identificado 83 ensayos clínicos o estudios descriptivos de calidad.

Se aporta un diagrama de resultados (Fig. 1).

Para el análisis de la bibliografía y la elaboración de los niveles de evidencia hemos aplicado los criterios establecidos por el Centre for Evidence Based Medicine de la Universidad de Oxford (CEBM) (3).

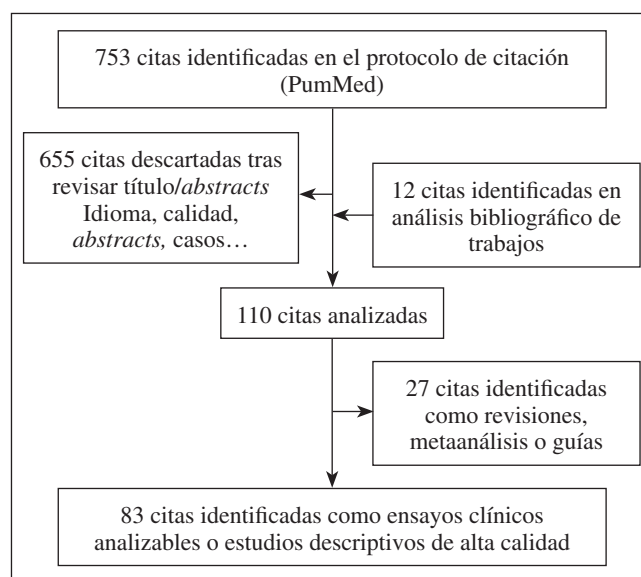


Fig. 1. Diagrama de flujo.

Procedimiento de la CPRE

En la mayoría de las CPRE realizadas, el riesgo de sangrado se hace implícito al riesgo de la EE, pues el riesgo de sangrado de la CPRE *per se* es inaparente en ausencia de patología previa o de alteraciones de la coagulación. La incidencia de hemorragia se sitúa entre el 0,5 y el 5% (4-8) y en la mayoría de los casos es catalogada como leve (6), si bien en una amplia serie multicéntrica son considerados sangrados moderados o graves (incluso dos casos fatales) hasta en un 33% de los episodios hemorrágicos (9).

Se define como hemorragia por EE la presencia de síntomas clínicos (hematemesis o melenas) o la extravasación de sangre al tubo digestivo vista en la endoscopia tras una EE (10). Sin embargo, el sangrado en babeo justo tras la EE no se considera significativo y, de hecho, se ha descrito hasta en un 20-30% de las EE, cesando espontáneamente (11). En un trabajo con EP presenta sangrado un 7% de los pacientes, y en todos se controla endoscópicamente, siendo catalogado como leve (12). Por ello, el factor tiempo es importante y se debe esperar un lapso de 2-3 minutos tras la EE para darle el valor real al sangrado (13). Este hecho dificulta la interpretación de muchos trabajos, pues no siempre es comunicado adecuadamente ni se discrimina entre el tipo de sangrado, así como no siempre se informa acerca de la realización de una EE, asumiendo que el sangrado se asocia básicamente a la realización de la misma, como se ha demostrado en un registro prospectivo multicéntrico noruego (OR 4,09, 2,12-7,91; $p < 0,001$) (9).

Por el momento en que aparece la hemorragia, esta se clasifica en: a) precoz, sangrado continuo pasados 2-3 minutos tras la ES (50-60% de los casos); b) tardía, que puede ocurrir desde horas hasta varias semanas después de la ES (10,13-16).

Por la gravedad de la hemorragia post-EE, esta se clasifica como: a) leve, si hay evidencia clínica de sangrado y caída de hemoglobina < 3 g/dl sin necesidad de transfusiones; b) moderada, si precisa tratamiento endoscópico pero no angiográfico o quirúrgico y requiere transfusión de ≤ 4 unidades; c) grave, si requiere transfusión de ≥ 5 unidades y/o cirugía o tratamiento angiográfico; d) fatal (4,7).

Se han descrito varios factores de riesgo que facilitan la hemorragia tras la EE y se han dividido en tres grupos (4,17) (Tabla II).

Sin embargo, es importante hacer algunas anotaciones a esta clasificación: la poca experiencia del endoscopista se

ha relacionado con aquellos que realizan menos de una EE a la semana (11) y podría tener relación con cortes incontrolados de la papila (*zipper cut*) (7). Se ha demostrado una relación inversa en las hemorragias post-EE con respecto al volumen de EE realizadas (8,14). Si el procedimiento se alarga más de 41-60 minutos existe un mayor riesgo de sangrado ($p = 0,22$) (9).

En cuanto a los divertículos periampulares, existe una cierta controversia y trabajos recientes apuntan hacia un riesgo de sangrado semejante al de las papilas no diverticulares, independientemente de si son manejadas con EE o con EB (18,19).

En un estudio multicéntrico retrospectivo sobre 956 pacientes consecutivos se analizaron los factores que influían en las complicaciones de la CPRE. En particular, con respecto al sangrado ($n = 56$, de ellos 51 leves, cuatro moderados y uno grave con muerte), un análisis multivariante mostró que la cirrosis (OR 8,03, $p = 0,003$), la longitud de la EE (*full-EE*: OR 6,22, $p = 0,001$) o el tamaño de la litiasis > 16 mm (OR 4,00, $p = 0,00$) estaban asociados a un aumento del sangrado. Por ello recomiendan no completar la EE previa a la EB en el caso de litiasis mayores de 16 mm (20).

En un estudio prospectivo se analiza el uso del sistema *endocut* frente a la coagulación mixta convencional al hacer la EE y se aprecia que no cambia el riesgo de sangrado (7,8% vs. 9,9%) (21). Algunos autores incluso sugieren que disminuye el riesgo de sangrado inmediato (11,15); así mismo, se ha usado corriente de mezcla para la EE biliar y de corte puro para la pancreática, si bien esto aumenta el sangrado (13).

Condiciones especiales

La EB se ha propuesto como una técnica alternativa en pacientes con necesidad de apertura urgente de la vía biliar y con alteraciones de la coagulación.

Dos MA comparan la EE sola frente a EE + EB: uno de ellos, con seis estudios aleatorizados (835 pacientes), muestra semejanza en la hemorragia tras EB + ES vs. EE (1,7% vs. 3,1%, OR = 0,50 [0,20-1,23]), aunque con cierta heterogeneidad de los trabajos ($I^2 = 22\%$) (22); el otro incluye 30 estudios publicados (2.511 pacientes), y en él el sangrado tras la EB + EE (1,9%) no presenta diferencias significativas con respecto a la EE sola (3,6%), aunque sí

Tabla II. Factores de riesgo de sangrado en CPRE

Riesgo de sangrado	Posible riesgo de sangrado	No riesgo de sangrado
Coagulación alterada o trombocitopenia	Cirrosis	Aspirina o AINE
Uso de anticoagulantes en los tres días previos a la ES	Conducto biliar dilatado	Ampuloma
Colangitis aguda previa a la CPRE	Coledocolitiasis	Esfinterotomía larga
Sangrado durante la ES	Divertículo periampular	Ampliación de EE previa
Endoscopista con bajo volumen de casos	Esfinterotomía de precorte	

con respecto a la EB sola (0,1%, $p < 0,001$) (23), por lo que se recomienda su uso sin EE en pacientes con alteraciones de la coagulación o papila peridiverticular, siendo lo habitual realizarla con EE limitada en el resto de los casos.

El empleo de EB es seguro y se recomienda su uso sin EE en pacientes con alteraciones de la coagulación o papila yuxtadiverticular. Nivel de evidencia 1a. Recomendación grado A.

Existen varios MA o revisiones sistemáticas que comparan la EE y la EB (Tabla III). En algunos se detecta menor hemorragia con la EB que con la EE: en uno con ocho ensayos aleatorizados, aunque las complicaciones totales eran semejantes, el sangrado era menos frecuente en el grupo EB (0 vs. 2%) (24); una revisión Cochrane analiza 15 ensayos aleatorizados (1.768 pacientes) que muestran menores complicaciones hemorrágicas en los pacientes con EB (0,1% vs. 4,8%) (RR 0,15, 95% CI 0,06-0,39) (25); otro MA incluye 12 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (1.865 pacientes) de EB vs. EE (R = 0,12, 95% CI: 0,04-0,34, $p = 0,00$), concluyendo que la EB es de elección en pacientes con coagulopatía (26); ocurre lo mismo con el de Liao (OR 0,15, 95% IC: 0,04-0,50, $p = 0,002$) (27); también los MA de Liu (tres ECA) (Peto OR 0,10, 95% IC: 0,03-0,30, $p < 0,0001$) (28), Feng (OR 0,67%, 95% IC: 0,04-0,50, $p = 0,002$) (29), Liu (10 RCT) (0,2% vs. 4,6%, Peto OR 0,14, 95% IC = 0,06-0,31, $p = 0,00001$) (30) y He (20 RCT) (OR 0,12) (31) obtienen resultados semejantes.

Sin embargo, en el de Jin (5 estudios, 621 pacientes) (1,7% vs. 2,8%, $p = 0,32$) (32), los resultados no son significativos con respecto a ninguna de las dos técnicas.

No hay diferencias significativas en el sangrado cuando la EB se realiza durante 30 segundos (3,1%) o 60 segundos (6,6%) ($p = 0,17$) (33) ni entre uno o cinco minutos (34).

Un trabajo retrospectivo demuestra que la EB es una técnica segura y efectiva, sin tasas de sangrado importantes, en la recidiva litiasica tras EE (35).

Al analizar la EE preoperatoria vs. la EE intraoperatoria, dos MA encuentran resultados contrapuestos: mientras uno (con cuatro ECA, 532 pacientes) encuentra menos complicaciones en la EE intraoperatoria, aunque con el mismo riesgo de sangrado (36), en el otro no cambia el riesgo de sangrado al realizar la EE para extraer litiasis de forma preoperatoria o intraoperatoria (37).

En una amplia serie de CPRE terapéuticas en 2.087 pacientes se detectó un porcentaje de sangrado de 2,1%. Al analizar los casos en los que se había usado colangioscopia no se detectó diferencia significativa en los casos de sangrado (0%) (38).

El uso de prótesis biliares sin EE de forma transitoria ha demostrado en un metaanálisis (que incluye tres estudios con 338 pacientes) un menor riesgo de sangrado que cuando se colocan tras EE (OR = 9,70, 95% CI: 1,21-77,75, $p = 0,03$) (39). Por otro lado, el uso de prótesis metálicas autoexpansibles no parece ser una técnica que aumenta el riesgo de sangrado, ni en su colocación ni en su retirada (40).

Tabla III. Revisiones sistemáticas y metaanálisis en EPBD

Ref.	Autor	Año		Nº estudios	Nº pacientes	
24	Baron	2004	EE vs. EB	8		EB < sangrado 0% vs. 2%
25	Weinberg	2006	EE vs. EB	15	1.768	EB < sangrado 0,1% vs. 4,8% RR: 0,15
26	Zhao	2013	EE vs. EB	12	1.865	EB < sangrado RR: 0,12
27	Liao	2012	EE vs. EB	11	923	EB < sangrado RR: 0,15
37	Liu	2013	EE vs. EB	11	1.295	EB < sangrado RR: 0,10
28	Feng	2012	EE vs. EB	7	790	EB < sangrado RR: 0,67
30	Liu	2012	EE vs. EB	10	1.491	EB < sangrado 0,2% vs. 4,6%, OR: 0,14
32	Jin	2014	ES vs. EPBD	5	621	NS (1,7% vs. 2,8%)
36	Gurusamy	2011	EE-PQ vs. EE-IQ	4	532	EE-PQ no diferencia
37	Wang	2013	EE-PQ vs. EE-IQ	6	631	EE-PQ no diferencia
41	Navaneethan	2014	EP vs. IRC	7	1.039	NS, 6,2% vs. 6,7%
42	Cennamo	2010	EP vs. IRC	6	966	NS
39	Cui	2014	Prótesis no EE	3	338	Prótesis no ES < sangrado OR: 9,70
22	Yang	2013	EB vs. EB + EE	6	835	NS OR: 0,50
23	Kim	2013	EB vs. EB + EE	30	2.511	EPBD < sangrado 0,1% vs. 1,9%
31	He	2013	EE vs. EB	20	1.865	EPBD < sangrado RR: 0,12

EE: esfinterotomía; EB: esfinteroplastia con balón; RR: riesgo relativo; NS: no significativo; EP: esfinterotomía de precorte; IRC: intentos repetidos de canulación; PQ: precirugía; IQ: intraquirúrgico.

Se ha evaluado el riesgo de sangrado de la EP en dos MA: en uno de ellos (siete estudios aleatorizados con 1.039 pacientes) se ha analizado el riesgo de sangrado vinculado a la EP (6,2%) frente a los intentos repetidos de canulación (6,9%) (OR = 0,85, 95% CI: 0,51-1,41), no existiendo significación estadística (41); en otro (6 RCT, 966 pacientes) tampoco se encontraron diferencias en el riesgo de sangrado entre EE y EP (42). El riesgo de sangrado de la EP varía entre el 1,8% (12) y el 5,5% (43), algo mayor que para la EE, pero sin significación estadística. En un trabajo retrospectivo se han comparado dos técnicas de EP, la esfinterotomía pancreática y el precorte con cuchillo, no observando diferencias en el sangrado entre ambas (12), aunque en un corto trabajo de 20 enfermos la esfinterotomía transpancreática ocasionó un porcentaje de sangrado del 15% (44). Por otro lado, Katsinelos y cols. (45) han analizado en una serie retrospectiva de 274 pacientes si existe alguna diferencia entre los tres tipos de EP, detectando sangrado en cinco de 129 esfinterotomías con cuchillo (3,9%), en todas ellas durante el procedimiento; en cuatro de 78 fistulotomías con cuchillo (5,2%), siendo dos intra-procedimiento y dos diferidas; y ningún caso de sangrado en 67 esfinterotomías pancreáticas (0%). Todos los casos fueron leves.

Sí se ha analizado en un trabajo prospectivo longitudinal si el uso de una prótesis pancreática asociada al precorte capa a capa (*layer by layer method*) o el hecho de hacer el mismo directamente influye en las complicaciones, encontrándose un aumento del sangrado en este segundo caso (0/98 [0%] vs. 3/36 [8,3%] $p = 0,0036$) (46).

No se han publicado datos concretos sobre el uso de antitrombóticos y el uso de EP.

La EP no aumenta el riesgo de sangrado en ninguna de sus modalidades. Nivel de evidencia 1a. Recomendación grado A.

El uso de prótesis pancreáticas puede disminuir aún más el riesgo. No existen trabajos que analicen el impacto de los antitrombóticos. Nivel de evidencia 2b. Recomendación grado B.

La ampulectomía en sí es una técnica con un alto porcentaje de complicaciones, suponiendo el sangrado un porcentaje muy variable según las series (2-18%), aunque con una baja necesidad de cirugía y resolución endoscópica en la mayoría de los casos (47-49). El sangrado suele ser precoz más que diferido (6 vs. 1 en 28 enfermos) (49).

Con respecto a trasplantados hepáticos a los que se ha hecho CPRE se ha publicado un porcentaje de sangrado variable que oscila entre el 0% (50), el 1,7% (serie retrospectiva de 292 casos) (51) y el 8,5% (8 de 150 pacientes), aunque en este trabajo no se explica la gravedad de los sangrados ni se encuentran diferencias en cuanto a la serie general de CPRE en no trasplantados ($n = 13$ [6,9%]) (OR = 1,34, IC: 0,50-3,57, $p = 0,55$) (52). Se ha descrito en una serie corta un mayor porcentaje de sangrado diferido

aunque no del inmediato (53). La colocación y retirada de *stents* metálicos no aumenta el riesgo (1 sangrado en 22 pacientes) (54).

La colangitis esclerosante primaria no es un factor de riesgo ya que solo se detectan cuatro sangrados en 294 pacientes (0,7%) (55).

El intervencionismo pancreático parece tener un menor porcentaje de sangrado que el biliar, como lo demuestra una serie retrospectiva de 2.753 pacientes con páncreas divisum de los que solo sangró un 0,7% (56), y en una serie con esfinteroplastia con balón de la papila menor (57).

Aunque se ha definido la cirrosis hepática como un factor de riesgo para sangrado, se ha demostrado en un estudio prospectivo que la canulación normal y la punción suprapapilar tienen un riesgo de sangrado semejante (cinco en el grupo SC [7,9%] y dos en el SPP [3,2%]; $p = 0,36$; 95% CI -0,16, 0,05) (58).

La edad es un factor discutido pues, aunque se ha visto que se favorece el sangrado en mayores de 50 años (y sobre todo > 90 años) (9), en otros trabajos no parece influir (59). Tampoco se ha detectado un mayor porcentaje de sangrado en niños (60-62).

La hemodiálisis (sangrado en el 19% de las EE), sobre todo cuando es de larga evolución, aumenta el riesgo de sangrado (63). Sin embargo, este dato no se confirma cuando se hace EB (64).

Es de destacar que la inyección de adrenalina submucosa (1 cm) previa a la EE ayuda a prevenir el sangrado, aunque, curiosamente, los datos obtenidos por un estudio prospectivo (9/60 vs. 1/60, $p = 0,017$) (65) no han sido refrendados por trabajos posteriores.

Antiagregación

Con respecto a la antiagregación, dos estudios retrospectivos (66,67) han analizado dicho efecto con resultados no concluyentes, pero con un riesgo para el sangrado agudo en uno de ellos del 9,7% vs. 3,9% (aspirina [AAS] vs. control, $p < 0,001$) y para el sangrado diferido del 6,5% vs. 2,7% ($p = 0,04$) (66), lo cual sugiere que, salvo en situaciones de urgencia, es deseable la retirada al menos siete días antes de la técnica.

En un estudio prospectivo de casos-control realizado en 308 pacientes tomadores de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se detectaron hemorragias en 74 (24%), de las que solo ocho (2,6%) fueron clínicamente significativas (68).

No parecen aumentar el riesgo de sangrado la longitud de la EE, la extensión de una EE previa o el uso de AAS o AINE (20,23). El uso específico de indometacina rectal en la profilaxis de la pancreatitis post-ERCP no aumentó el sangrado en un reciente ECA analizándolo frente a placebo (8% vs. 9,4%), y tampoco se encontró diferencia de sangrado en tomadores de AAS o clopidogrel e incluso en un pequeño grupo con doble antiagregación (69).

El riesgo con el clopidogrel y otros nuevos antiagregantes es incierto (70) y no hay una clara carencia de evidencia en un sentido u otro.

En un trabajo retrospectivo se analiza a 50 pacientes a los que se les realiza una CPRE en paciente con síndrome coronario agudo en los meses previos y, por lo tanto, con un alto índice de tratamiento antiagregante. Presentaron siete hemorragias intraprocedimiento controladas (14%) (un paciente con monoterapia y cinco con terapia dual a los que se les había suspendido el clopidogrel cinco días antes) y dos hemorragias diferidas (4%) (un paciente con terapia dual) (71).

Lee y cols. (72) han analizado en un amplio y reciente estudio retrospectivo del análisis de una base de datos de 762 casos el efecto de la hemorragia post-EE en pacientes antiagregados. Se evaluaron 132 pacientes con antiagregantes, 29 con retirada de los mismos y 601 sin tratamiento. No se encontraron diferencias en ninguno de los tres grupos en cuanto al porcentaje de sangrado (9,8%, 10,3% y 10,5% respectivamente, $p = 0,977$), el sangrado precoz/diferido (3,0/6,8%, 3,4/6,9% y 3,7/6,8% respectivamente, $p = 0,998$) o el sangrado leve/moderado-grave (7,6/2,3%, 6,9/3,4% y 8,0/2,5% respectivamente, $p = 0,490$). La única diferencia hallada se estableció entre los que habían persistido con antiagregantes y aquellos que los dejaron, aunque menos de siete días antes, encontrando un menor riesgo de sangrado en estos últimos (16,3% vs. 6,0, $p = 0,071$), por lo que concluyen que el uso mantenido de antiagregantes incrementa el riesgo de sangrado.

Katsinelos y cols., en 2.715 CPRE terapéuticas con un 4,5% de episodios de sangrado ($n = 122$), no encuentran que los antiagregantes y anticoagulantes sean un factor independiente de sangrado (5).

En una corta serie retrospectiva de nueve pacientes con alto riesgo de trombosis y con patología biliar urgente (ocho colangitis y una ictericia obstructiva por una masa) se realizaron CPRE con EE bajo doble antiagregación, no presentando ningún episodio de sangrado al realizar una EE y extracción de litiasis (73).

En un trabajo de casos-controles retrospectivo no se encontró que la AAS condicionase un aumento de los casos

de sangrado (OR = 0,41, 95% CI [0,13; 1,31]). En esta serie, de los 40 casos se produjo una hemorragia inmediata en 21 pacientes (53%) y en la mitad de los casos fueron moderadas o graves. El número de casos de clopidogrel era pequeño e impedía sacar conclusiones (74).

Por lo tanto, y dada la corta y retrospectiva evidencia científica, las diferentes guías clínicas publicadas (75-80) consideran la CPRE con EE una técnica de alto riesgo y la recomendación es que se puede realizar con AAS (independientemente de la dosis), aunque no con clopidogrel u otros antiagregantes de nueva generación. Estas recomendaciones no dejan de estar basadas en una pobre evidencia, sin estudios prospectivos, aleatorizados y controlados.

El uso de AAS no ha demostrado un aumento del sangrado ante la realización de esfinterotomías endoscópicas. Nivel de evidencia 2c. Recomendación grado B.

No existe evidencia sobre el papel del clopidogrel u otras tienopiridinas en el riesgo de sangrado de las EE, aunque la tendencia es fomentar su retirada previa. Nivel de evidencia 2c. Recomendación grado B.

Anticoagulación

La CPRE sin EE, con o sin colocación de prótesis, se considera una técnica de bajo riesgo de sangrado y podría realizarse con anticoagulantes (81).

El supuesto uso protector de dosis bajas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la reducción de pancreatitis post-CPRE ha generado ensayos clínicos en los que el porcentaje de hemorragia post-EE no se ha visto incrementado (2,3% en 438 pacientes) (82). Sin embargo, en un estudio con 598 CPRE (206 EE y 88 EP) el porcentaje de sangrado en pacientes con HBPM era de un 10,3%, significativamente mayor que en los que no lo llevaban (83).

Las diferentes guías definen la anticoagulación como claro factor de riesgo para el sangrado post-EE y fomentan su retirada y protección con HBPM, planteando como pauta estándar el dar la última dosis de HBPM

Tabla IV. CPRE y fármacos antitrombóticos

N.º	Autor	Año	PIR	AL/NA	n	Nº sangrados	Características
66	Hui	2002	R	NA			ASA > sangrado, NS
74	Hussain	2007	R	NA	126	40	Caso-control con AG
69	Onal	2012	R	NA	308	74	Con AINE > sangrado, pero leve
73	Abdel-Samie	2013	R	NA	8	0	Doble antiagregante
69	Patai	2014	P	AL	637	50	Indometacina rectal no > sangrado
71	Koh	2014	R	NA	50	9	AC y AG, NS
72	Lee	2014	R	NA	762	77	AG > sangrado
5	Katsinelos	2014	R	NA	2.715	122	AC y AG, NS

AC: anticoagulantes; AG: antiagregantes; AAS: aspirina; NS: no significativo; P: prospectivo; R: retrospectivo; AL: aleatorizado; NA: no aleatorizado.

24 horas antes del procedimiento (1,76,77,80,84), manteniendo su uso como terapia puente en pacientes de alto riesgo trombótico (80,85). Sin embargo, existen dudas sobre el efecto protector de la HBPM en la prevención de la trombosis, aunque se ha demostrado un aumento del riesgo hemorrágico general en un MA que no maneja específicamente la CPRE sino procedimientos endoscópicos y no endoscópicos (86). En la tabla IV se resumen los trabajos que manejan la CPRE y los fármacos antitrombóticos.

Los anticoagulantes aumentan el riesgo de sangrado postesfinterotomía. Nivel de evidencia 1c. Recomendación grado A.

En pacientes con alto riesgo trombótico se realizará terapia puente con HBPM previamente a la ES, con retirada de los anticoagulantes. Nivel de evidencia 4. Recomendación grado D.

BIBLIOGRAFÍA

- Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:775 DOI: 10.1016/S0016-5107(02)70402-1
- Cancer therapy evaluation program: Common Terminology Criteria for Adverse Events. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: An attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37:383-93. DOI: 10.1016/S0016-5107(91)70740-2
- Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, et al. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: An analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Ann Gastroenterol* 2014;27(1):65-72.
- Anderson MA, Fisher L, Jain R, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2012;75(3):467-73. DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.010
- Mergener K. Complications of endoscopic and radiologic investigation of biliary tract disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:173-81. DOI: 10.1007/s11894-011-0179-7
- Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: A prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10. DOI: 10.1016/S0016-5107(98)70121-X
- Glomsaker T, Hoff G, Kvaløy JT, et al; Norwegian Gastronet ERCP Group. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Br J Surg* 2013;100(3):373-80. DOI: 10.1002/bjs.8992. E-pub: 6 Dic 2012.
- Huibregtse K, Katon RM, Tytgat GN. Precut papillotomy via fine-needle knife papillotome: A safe and effective technique. *Gastrointest Endosc* 1986;32:403-5. DOI: 10.1016/S0016-5107(86)71921-4
- Freeman ML. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Avoidance and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:567-86. DOI: 10.1016/j.giec.2012.05.001
- Jamry A. Comparative analysis of endoscopic precut conventional and needle knife sphincterotomy. *World J Gastroenterol* 2013;19(14):2227-33. DOI: 10.3748/wjg.v19.i14.2227
- Balmadrid B, Kozarek R. Prevention and management of adverse events of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013;23(2):385-403. DOI: 10.1016/j.giec.2012.12.007
- Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-18. DOI: 10.1056/NEJM199609263351301
- Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S273-82. DOI: 10.1067/mge.2002.129028
- Ferreira LE, Fatima J, Baron TH. Clinically significant delayed postsphincterotomy bleeding: A twelve year single center experience. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007;53:215-23.
- Kapral C, Duller C, Wewalka F, et al. Case volume and outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Results of a nationwide Austrian benchmarking project. *Endoscopy* 2008;40(8):625-30. DOI: 10.1055/s-2008-1077461
- Kim KH, Kim TN. Endoscopic papillary large balloon dilation in patients with periampullary diverticula. *World J Gastroenterol* 2013;19(41):7168-76. DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7168. Disponible en URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i41/7168.htm>
- Zippi M, Traversa G, Pica R, et al. Efficacy and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) performed in patients with periampullary duodenal diverticula (PAD). *Clin Ter* 2014;165(4):e291-4. DOI: 10.7417/CT.2014.1745
- Park SJ, Kim JH, Hwang JC, et al. Factors predictive of adverse events following endoscopic papillary large balloon dilation: Results from a multicenter series. *Dig Dis Sci* 2013;58(4):1100-9. DOI: 10.1007/s10620-012-2494-8. E-pub: 8 Dic 2012.
- Tanaka Y, Sato K, Tsuchida H, et al. A prospective randomized controlled study of endoscopic sphincterotomy with the endocut mode or conventional blended cut mode. *Clin Gastroenterol* 2015;49(2):127-31. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000096
- Yang XM, Hu B. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation vs. endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19(48):9453-60. DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9453
- Kim JH, Yang MJ, Hwang JC, et al. Endoscopic papillary large balloon dilation for the removal of bile duct stones. *World J Gastroenterol* 2013;19(46):8580-94. DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8580
- Baron TH, Harewood GC. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP: A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1455-60. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30151.x
- Weinberg B, Shindy W, Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004890.
- Zhao HC, He L, Zhou DC, et al. Meta-analysis comparison of endoscopic papillary balloon dilatation and endoscopic sphincterotomy. *World J Gastroenterol* 2013;19(24):3883-91. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3883
- Liao WC, Tu YK, Wu MS, 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(10):1101-9. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.017. E-pub: 27 Mayo 2012.
- Liu Y, Su P, Lin Y, et al. Endoscopic sphincterotomy plus balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(6):937-45. DOI: 10.1111/jgh.12192
- Feng Y, Zhu H, Chen X, 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(6):655-63. DOI: 10.1007/s00535-012-0528-9. E-pub: 24 Feb 2012.
- Liu Y, Su P, Lin S, et al. Endoscopic papillary balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy in the treatment for choledocholithiasis: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(3):464-71. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06912.x
- He L, Geng XP, Zhao HC, et al. Endoscopic papillary balloon dilatation vs endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones: A meta-analysis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2013;51(6):556-61.
- Jin PP, Cheng JF, Liu D, et al. Endoscopic papillary large balloon dilation vs. endoscopic sphincterotomy for retrieval of common bile duct stones: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20(18):5548-56. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5548
- Paspatis GA, Konstantinidis K, Tribonias G, et al. Sixty versus thirty seconds papillary balloon dilation after sphincterotomy for the treatment of large bile duct stones: A randomized controlled trial. *Dig Liver Dis* 2013;45(4):301-4. DOI: 10.1016/j.dld.2012.10.015. E-pub: 26 Nov 2012.

33. Liao WC, Lee CT, Chang CY, et al. Randomized trial of 1-minute versus 5-minute endoscopic balloon dilation for extraction of bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2010;72(6):1154-62. DOI: 10.1016/j.gie.2010.07.009. E-pub: 25 Sep 2010.
34. Tsai TJ, Lai KH, Lin CK, et al. Role of endoscopic papillary balloon dilation in patients with recurrent bile duct stones after endoscopic sphincterotomy. *J Chin Med Assoc* 2014;pii:S1726-4901(14)00208-1. DOI: 10.1016/j.jcma.2014.08.004
35. Gurusamy K, Sahay SJ, Burroughs AK, et al. Systematic review and meta-analysis of intraoperative versus preoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones. *Br J Surg* 2011;98(7):908-16. DOI: 10.1002/bjs.7460. E-pub: 7 Abr 2011.
36. Wang B, Guo Z, Liu Z, et al. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones: System review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013;27(7):2454-65. DOI: 10.1007/s00464-012-2757-7. E-pub: 26 Ene 2013.
37. Hammerle CW, Haider S, Chung M, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications in the era of cholangioscopy: Is there an increased risk? *Dig Liver Dis* 2012;44(9):754-8. DOI: 10.1016/j.dld.2012.04.024. E-pub: 21 Jun 2012.
38. Cui PJ, Yao J, Zhao YJ, et al. Biliary stenting with or without sphincterotomy for malignant biliary obstruction: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20(38):14033-9. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.14033
39. Canena J, Liberato M, Horta D, et al. Short-term stenting using fully covered self-expandable metal stents for treatment of refractory biliary leaks, postsphincterotomy bleeding, and perforations. *Surg Endosc* 2013;27(1):313-24. DOI: 10.1007/s00464-012-2368-3. E-pub: 18 Jul 2012.
40. Navaneethan U, Konjeti R, Venkatesh PGK, et al. Early precut sphincterotomy and the risk of endoscopic retrograde cholangiopancreatography related complications: An updated meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6(5):200-8. DOI: 10.4253/wjge.v6.i5.200
41. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* 2010;42(5):381-8. DOI: 10.1055/s-0029-1243992. E-pub: 19 Mar 2010.
42. Bruins Slot W, Schoeman MN, Disario JA, et al. Needle-knife sphincterotomy as a precut procedure: A retrospective evaluation of efficacy and complications. *Endoscopy* 1996;28:334-9. DOI: 10.1055/s-2007-1005476
43. Lin LF. Transpancreatic precut sphincterotomy for biliary access: The relation of sphincterotomy size to immediate success rate of biliary cannulation. *Diagn Ther Endosc* 2014;2014:864082. DOI: 10.1155/2014/864082. E-pub: 10 Mar 2014.
44. Katsinelos P, Gkagkalis S, Chatzimavroudis G, et al. Comparison of three types of precut technique to achieve common bile duct cannulation: A retrospective analysis of 274 cases. *Dig Dis Sci* 2012;57(12):3286-92. DOI: 10.1007/s10620-012-2271-8. E-pub: 20 Jun 2012.
45. Kubota K, Sato T, Kato S, Watanabe S, et al. Needle-knife precut papillotomy with a small incision over a pancreatic stent improves the success rate and reduces the complication rate in difficult biliary cannulations. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20(3):382-8. DOI: 10.1007/s00534-012-0552-4
46. Ismail S, Marianne U, Heikki J, et al. Endoscopic papillectomy, single-centre experience. *Surg Endosc* 2014;28(11):3234-9. DOI: 10.1007/s00464-014-3596-5. E-pub: 14 Jun 2014.
47. De Palma GD. Endoscopic papillectomy: Indications, techniques, and results. *World J Gastroenterol* 2014;20(6):1537-43. DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1537
48. Ito K, Fujita N, Noda Y, et al. Impact of technical modification of endoscopic papillectomy for ampullary neoplasm on the occurrence of complications. *Dig Endosc* 2012;24(1):30-5. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01161.x. E-pub: 1 Jun 2011.
49. Torres V, Martínez N, Lee G, et al. How do we manage post-OLT redundant bile duct? *World J Gastroenterol* 2013;19(16):2501-6. DOI: 10.3748/wjg.v19.i16.2501
50. Ambrus RB, Svendsen LB, Hillingsø JG, et al. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications in liver transplanted patients, a single-center experience. *Scand J Surg* 2014. DOI: 10.1177/1457496914529274
51. Sanna C, Giordano C, Giono I, 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;5:328-34. DOI: 10.5009/gnl.2011.5.3.328
52. Tenca A, Pugliese D, Consonni D, et al. Bleeding after sphincterotomy in liver transplanted patients with biliary complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(9):778-81. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834928e8
53. García-Pajares F, Sánchez-Antolín G, Pelayo SL, et al. Covered metal stents for the treatment of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Transpl Proceed* 2010;42:2966-9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.07.084
54. Navaneethan U, Jegadeesan R, Nayak S, al. ERCP-related adverse events in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2014;pii:S0016-5107(14)01878-1. DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.030
55. Yamamoto N, Isayama H, Sasahira N, et al. Endoscopic minor papilla balloon dilation for the treatment of symptomatic pancreas divisum. *Pancreas* 2014;43(6):927-30. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000148
56. Moffatt DC, Coté GA, Avula H, et al. Risk factors for ERCP-related complications in patients with pancreas divisum: A retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2011;73(5):963-70. DOI: 10.1016/j.gie.2010.12.035. E-pub: 9 Mar 2011.
57. Artifon EL, Da Silveira EB, Aparicio D, 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(6):1904-11. DOI: 10.1007/s10620-011-1593-2. E-pub: 12 Feb 2011.
58. Yun DY, Han J, Oh JS, et al. Is endoscopic retrograde cholangiopancreatography safe in patients 90 years of age and older? *Gut Liver* 2014;8(5):552-6. DOI: 10.5009/gnl13310. E-pub: 24 Feb 2014.
59. Troendle DM, Barth BA. ERCP can be safely and effectively performed by a pediatric gastroenterologist for choledocholithiasis in a pediatric facility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(5):655-8. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000124
60. Lü T, Zhang XF. Analysis of clinical application of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the pancreatic diseases in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2013;51(5):367-70.
61. Cerezo-Ruiz A, Casáis-Juanena LL, Naranjo-Rodríguez A, et al. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en pacientes menores de 18 años: nuestra experiencia. *Gastroenterol y Hepatol* 2008;31(08):490-3. DOI: 10.1157/13127090
62. Hori Y, Naitoh I, Nakazawa T, et al. Feasibility of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related procedures in hemodialysis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(3):648-52. DOI: 10.1111/jgh.12336
63. Takahara N, Isayama H, Sasaki T, et al. Endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol* 2012;47(8):918-23. DOI: 10.1007/s00535-012-0551-x. E-pub: 22 Feb 2012
64. Matsushita M, Takakuwa H, Shimeno N, et al. Prophylactic injection of hypertonic saline-epinephrine oral to the papilla for prevention of postsphincterotomy bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(8):e167-70. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e5ceca
65. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, et al. Does withholding aspirin for one week reduce the risk of post-sphincterotomy bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:929-36.
66. Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: Risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:283-7. DOI: 10.1097/00004836-199412000-00004
67. Onal IK, Parlak E, Akdogan M, et al. Do aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of post-sphincterotomy hemorrhage: A case-control study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(2):171-6. DOI: 10.1016/j.clinre.2012.04.010. E-pub: 5 Jun 2012.
68. Patai A, Solymosi N, Patai AV. Does rectal indomethacin given for prevention of post-ERCP pancreatitis increase bleeding after biliary endoscopic sphincterotomy or cardiovascular mortality?: Post hoc analysis using prospective clinical trial data. *Med* 2014;93(26):e159. DOI: 10.1097/MD.0000000000000015

69. Rustagi T, Jamidar PA. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related adverse events: General overview. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25(1):97-106. DOI: 10.1016/j.giec.2014.09.005
70. Koh HR, Park CH, Chung MW, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with previous acute coronary syndrome. *Gut Liver* 2014;8(6):674-9. DOI: 10.5009/gnl13301. E-pub: 15 Nov 2014.
71. Lee MG, Kim J, Lee SH, et al. Effect of sustained use of platelet aggregation inhibitors on post-endoscopic sphincterotomy bleeding. *Dig Endosc* 2014;26(6):737-44. DOI: 10.1111/den.12271. E-pub: 27 Mar 2014.
72. Abdel Samie AA, Sun R, Vöhringer U, et al. Safety of endoscopic sphincterotomy in patients under dual antiplatelet therapy. *Hepato-gastroenterol* 2013;60(124):659-61. DOI: 10.5754/hge12356. E-pub: 28 Dic 2012.
73. Hussain N, Alsulaiman R, Burtin P, et al. The safety of endoscopic sphincterotomy in patients receiving antiplatelet agents: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:579-84. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03225.x
74. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al. ESGE Guideline: Endoscopy and antiplatelet agents. *Endoscopy* 2011;43:445-58. DOI: 10.1055/s-0030-1256317
75. Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG, et al. ASGE guideline: The management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2005;61(2):189-94. DOI: 10.1016/S0016-5107(04)02392-2
76. Alberca-de-las-Parras F. Clinical practice guidelines for managing coagulation in patients undergoing endoscopic procedures. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102(2):124-38. DOI: 10.4321/S1130-01082010000200007
77. Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, et al. Guidelines for the management of anticoagulant endoscopic procedures and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008;57:1322-9. DOI: 10.1136/gut.2007.142497
78. Becker RC, Scheiman J, Dauerman HL, et al; American College of Cardiology and the American College of Gastroenterology. Management of platelet-directed pharmacotherapy in patients with atherosclerotic coronary artery disease undergoing elective endoscopic gastrointestinal procedures. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2903-17. DOI: 10.1038/ajg.2009.667
79. Alberca de las Parras F, Marín F, Roldán Schilling V, et al. Manejo de los fármacos antitrombóticos asociados a los procedimientos endoscópicos. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:289-306.
80. Hittlet A, Devière J. Management of anticoagulants before and after endoscopy. *Can J Gastroenterol* 2003;17(5):329-32. DOI: 10.1155/2003/182398
81. Rabenstein T, Schneider HT, Bulling D, et al. Analysis of the risk factors associated with endoscopic sphincterotomy techniques: Preliminary results of a prospective study, with emphasis on the reduced risk of acute pancreatitis with low-dose anticoagulation treatment. *Endoscopy* 2000;32(1):10-9. DOI: 10.1055/s-2000-138
82. Oren A, Breumelhof R, Timmer R, et al. Abnormal clotting parameters before therapeutic ERCP: Do they predict major bleeding? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1093-7. DOI: 10.1097/00042737-199912000-00086
83. Ross I Baker, Paul B Coaughlin, Alex S Gallus, et al; the Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: Consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Trombosis and Haemostasis. *Med J Australia* 2004;181(9):492-7.
84. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:3-16. DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.035
85. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists. *Circulation* 2012;126:1630-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105221
86. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists. *Circulation* 2012;126:1630-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105221