



Universitat Autònoma
de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA
HOSPITAL UNIVERSITARI PARC TAULÍ

Corporació
Parc Taulí



ESTUDIO DE LA RECURRENCIA DE LA PANCREATITIS AGUDA LITIÀSICA

Dirigida por:

Xavier Rius i Cornadó
Salvador Navarro i Soto

Septiembre de 2012

Tesis doctoral presentada por el doctorando Andreu Romaguera Monzonís para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Carta Rius

Carta Navarro

*A Susana, a Celia y a Oscar
por todo lo que me han dado*

*A mis padres y hermanos
por todo lo que les debo*

AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos a todas las personas que a lo largo de mi vida me han ayudado a formarme como persona y como médico.

Al Dr. Salvador Navarro, que a pesar de sus múltiples actividades asistenciales y académicas, ha dedicado parte de su tiempo a dirigir esta tesis.

Al Prof. Xavier Rius por su colaboración como director de esta tesis.

Al Dr. Pere Rebas por su ayuda y su colaboración. Sin él, este proyecto no hubiera sido posible.

Al Dr. Francisco Javier Garcia Borobia, a la Dra. Natalia Bejarano, al Dr. Angel Corcuera y a la Dra. Neus García, compañeros de la unidad. Al resto de compañeras y compañeros del Hospital Universitario del Parc Taulí

A todos los compañeros de todos los hospitales en los que he estado, especialmente a los del Hospital General de Vic.

A Joan Carles Oliva, estadístico del Parc Taulí

A todos ellos muchas gracias

INDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	7
ÍNDICE GENERAL	9
ÍNDICE DE FIGURAS	15
ÍNDICE DE TABLAS	17
ÍNDICE DE GRÁFICOS	19
ABREVIACIONES	21
INTRODUCCIÓN	23
1. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA PA	26
1.1. Antecedentes históricos	26
1.2. Reunión de Atlanta: definición	27
1.3. Diagnóstico	27
2. ETIOLOGÍA DE LA PA	29
3. ETIOPATOGENIA DE LA PA	31
4. FISIOPATOLOGÍA DE LA PA	34
4.1. Primeros acontecimientos: activación patológica de los enzimas pancreáticos	35
4.2. El importante papel de la muerte celular	37
4.3. La respuesta inflamatoria	40
5. IMPORTANCIA SOCIO-SANITARIA DE LA PA	45
5.1. Incidencia	45
5.2. Gravedad	45
5.3. Mortalidad	48
5.4. Otros aspectos sanitarios	48

6. RECURRENCIA	49
6.1. La recurrencia en las enfermedades	49
6.2. La recurrencia en la pancreatitis aguda	49
6.3. Factores de riesgo de recurrencia de la pancreatitis aguda litíásica	50
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	51
MATERIAL Y MÉTODOS	55
1. ÁMBITO DE ESTUDIO	57
2. POBLACIÓN SELECCIONADA	57
Definición de pancreatitis aguda	57
Definición de pancreatitis aguda litíásica	57
3. VARIABLES	58
3.1. Variable principal	58
3.1.1. Paciente que presenta recurrencia	58
3.1.2. Intervalo de recurrencia	58
3.2. Otros motivos de reingreso (no pancreatitis)	59
3.2.1. Colangitis	59
3.2.2. Colecistitis aguda	60
3.2.3. Complicaciones por PA previa	60
3.2.4. Dolor abdominal inespecífico	60
3.3. Variables de riesgo de recurrencia	61
3.3.1. Tamaño de la litiasis	61
3.3.2. Edad	61
3.3.3. Sexo	61
3.3.4. Variables bioquímicas	61
3.3.5. Dilatación de la vía biliar	61

3.3.6. Levedad de la pancreatitis aguda	61
3.4. Otras variables	62
4. DISEÑO DEL ESTUDIO	63
5. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA LITIÁSICA	63
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	63
7. ASPECTOS ÉTICOS	64
RESULTADOS	65
1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	68
1.1. Distribución de la edad	68
1.2. Consumo de alcohol	68
1.3. Triglicéridos en plasma	68
1.4. Distribución del sexo	69
1.5. Tiempo de seguimiento	69
2. COLECISTECTOMÍAS Y CREPS TRAS UN EPISODIO DE PAL	70
2.1. Porcentaje de colecistectomías	70
Estudio comparativo entre la edad y el porcentaje de colecistectomías	70
2.2. Tiempo de espera hasta la colecistectomía	71
Estudio comparativo entre la gravedad de la PA y el tiempo de espera hasta la colecistectomía	72
Estudio comparativo entre la edad del paciente y el tiempo de espera hasta la colecistectomía	72
2.3. Pancreatitis aguda litiásicas no colecistectomizadas. Motivo de no intervención	73
2.4. Porcentaje de CREPs e intervalo de tiempo hasta su realización	74
2.5. Coledocolitiasis después de una PAL	74

3. RECURRENCIAS Y OTROS MOTIVOS DE REINGRESOS	75
3.1. Pacientes que presentan recurrencia	75
3.2. Intervalo de recurrencia	76
3.3. Pacientes que presentan recurrencia después de colecistectomía	76
3.4. Pacientes que presentat recurrencia después de CREP	77
3.5. Otros motivos de reingreso (no pancreatitis)	77
4. DESCRIPCIÓN DE LOS EPISODIOS DE PA	80
4.1. Distribución de la estancia hospitalaria	80
4.2. Mortalidad	80
4.3. Intervenciones quirúrgicas urgentes	81
4.4. Características de los episodios de pancreatitis aguda recurrente	82
5. FACTORES DE RIESGO DE RECURRENCIA	83
5.1. Tamaño de la litiasis	83
5.2. Edad	83
5.3. Sexo	84
5.4. Dilatación de la vía biliar	84
5.5. Variables bioquímicas	86
5.6. Gravedad de la pancreatitis aguda	88
DISCUSIÓN	89
Justificación del estudio	91
¿Por qué este tipo de estudio?	92
Aspectos descriptivos	93
Porcentaje de colecistectomías tras una PAL	95
Intervalo de colecistectomía	96
Porcentaje de recurrencia	97
Intervalo de recurrencia	101
Recurrencias post colecistectomías	103
Reingresos por colecistitis	103
Factores de riesgo de recurrencia	104

CONCLUSIONES	107
ANEXO	111
BIBLIOGRAFÍA	117

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Portada de la revista que publica la primera revisión sobre la pancreatitis aguda	26
Figura 2. Mecanismos etiopatogénicos de la pancreatitis aguda	31
Figura 3. Esquema de la disposición de las células acinares del páncreas	34
Figura 4. Esquema de la co-localización	36
Figura 5. Mecanismos intracelulares implicados en la muerte celular durante la pancreatitis aguda	39
Figura 6. Implicación de la respuesta inflamatoria en la pancreatitis aguda	40
Figura 7. Incidencia anual/100.000 hab. de nuevos episodios de PAL en diferentes países europeos y su evolución a lo largo de los años	94

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de pancreatitis aguda	28
Tabla 2. Etiología de la pancreatitis aguda según el país	30
Tabla 3. Mediadores inflamatorios	40
Tabla 4. Criterios de SIRS	42
Tabla 5. Variables utilizadas en la escala de Ranson	46
Tabla 6. Índice de Severidad de Balthazar	47
Tabla 7. Relación del IS con complicaciones y mortalidad	47
Tabla 8. Criterios diagnósticos de colangitis	59
Tabla 9. Criterios diagnósticos de colecistitis aguda	60
Tabla 10. Variables clínicas	62
Tabla 11. Distribución de la edad	68
Tabla 12. Tiempo de seguimiento	69
Tabla 13. Porcentajes de colecistectomías en función de la edad	70
Tabla 14. Modelo de regresión que compara la edad del paciente con el tiempo de espera hasta la colecistectomía	72
Tabla 15. Edad de los pacientes y motivos de no operarse	73
Tabla 16. Distribución del intervalo de recurrencia	76
Tabla 17. Detalle de las recurrencias post colecistectomía	77
Tabla 18. Intervalo de aparición de la colecistitis aguda tras un episodio de PA	78
Tabla 19. Reingresos por complicaciones de la pancreatitis previa	79
Tabla 20. Motivo de intervención quirúrgica urgente de las PA	81
Tabla 21. Características de los episodios de PA recurrente	82
Tabla 22. Comparación del tamaño de la litiasis y la recurrencia	83
Tabla 23. Comparación de la edad media y la recurrencia	83
Tabla 24. Tabla de contingencia que compara sexo y recurrencia	84
Tabla 25. Tabla de contingencia que compara la dilatación de la vía biliar y la realización de una CREP	84
Tabla 26. Tabla de contingencia que compara la dilatación de vía biliar y la recurrencia	85

Tabla 27. Resultados de los valores bioquímicos en los episodios de PAL	86
Tabla 28. Relación entre las alteraciones bioquímicas y la realización de una CREP	86
Tabla 29. Estudio comparativo entre los valores bioquímicos (en logaritmo) y la recurrencia	87
Tabla 30. Tabla de contingencia que compara la levedad de la PA y la recurrencia	88
Tabla 31. Porcentaje de colecistectomías después de una PAL	95
Tabla 32. Estudios que han analizado la recurrencia	99
Tabla 33. Resumen de trabajos que estudian el tiempo de recurrencia	102
Tabla 34. Resumen de los factores de riesgo estudiados	106

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución general de pacientes y episodios	67
Gráfico 2. Distribución del sexo	69
Gráfico 3. Porcentaje de pacientes sometidos a colecistectomía	70
Gráfico 4. Tiempo de espera hasta la colecistectomía	71
Gráfico 5. Comparativa tiempo de espera colecistectomía por la gravedad de la PA	72
Gráfico 6. Motivo de no operarse	73
Gráfico 7. Porcentaje de enfermos a los que se les ha realizado colecistectomía o CREP.	74
Gráfico 8. Porcentaje de coledocolitiasis después de un episodio de PAL	74
Gráfico 9. Porcentaje de recurrencias	75
Gráfico 10. Número de recurrencias	75
Gráfico 11. Porcentaje de recurrencias después de colecistectomía	76
Gráfico 12. Pacientes que reingresan por otros motivos	77
Gráfico 13. Otros motivos de reingreso	78
Gráfico 14: Distribución de la estancia hospitalaria	80
Gráfico 15. Porcentaje de PA leves	88
Gráfico 16. Porcentaje de colecistectomías después de una PAL	96
Gráfico 17. Porcentaje de recurrencias de los diferentes estudios	100
Gráfico 18. Intervalo de recurrencia de los diferentes trabajos	102

ABREVIACIONES

ALT	Alanino Transaminasa
APACHE	Acute Phisiology and Chronic Health Evaluation
AST	Aspartato Transaminasa
γ GT	Gamma Glutamil Transpeptidasa
CARS	Síndrome de Respuesta Anti-inflamatoria Compensatoria.
CREP	Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica
FA	Fosfatasa Alcalina
IAPs	Inhibidores de la Apoptosis
ICAM	Molécula de Adhesion Intracelular
IL	Interleukina
IS	Índice de Severidad de Balthazar
LDH	Lactado deshidrogenasa
MCP	Macrophage chemo attractant protein
MODS	Síndrome de Fallo Multiorgánico
MODs	Multiple Organ Dysfunction Score
NF-kB	Factor Nuclear-kB
PA	Pancreatitis Aguda
PAF	Factor de Activación de las Plaquetas
PAG	Pancreatitis Aguda Grave
PAL	Pancreatitis Aguda Litiásica
PARP	Poli ADP-Ribosa Polimerasa
PCR	Proteína C Reactiva
RER	Retículo Endoplasmático Rugoso
SIRS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SOFA	Sequential Organ Failure Assesment
TNF	Factor de Necrosis Tumoral

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda constituye un importante problema de sanidad pública debido fundamentalmente a su alta incidencia, su no despreciable mortalidad y al importante costo económico que lleva asociado.

Dos aspectos destacan en el tratamiento de la pancreatitis aguda:

- El tratamiento más efectivo continúa siendo puramente sintomático y no específico.
- Se trata de una enfermedad aguda pero con tendencia a recurrir, sobre todo si persisten las causas.

La litiasis biliar es la causa más frecuente de pancreatitis aguda. La colecistectomía (un procedimiento quirúrgico con un coste sanitario y económico importante), o en determinados casos la CREP (un procedimiento endoscópico agresivo que también tiene un coste sanitario y económico no despreciable), están recomendadas para evitar la recurrencia. Además, se aconseja practicar la colecistectomía de forma precoz (durante el mismo ingreso o antes de las dos semanas tras el alta). Pero, ¿de qué número de recurrencias estamos hablando? ¿en qué intervalo de tiempo aparecen? Al analizar la literatura médica para intentar dar respuesta a dichas preguntas nos encontramos con dos problemas fundamentales: no sabemos de qué porcentaje de recurrencia estamos hablando y no sabemos con seguridad el intervalo de tiempo en el que aparecen. Una sociedad que debe justificar cada vez más la adecuación de sus recursos sanitarios (en este caso, la colecistectomía y/o CREP) está obligada a conocer el estado actual de la recurrencia, tanto a nivel de su número como en cuanto al intervalo de aparición.

1. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

1.1. Antecedentes históricos.

La primera descripción clínica de una pancreatitis aguda se atribuye al anatomista holandés Nicholas Tulp en 1652.

La primera revisión sobre la pancreatitis aguda fue presentada por el patólogo americano Reginald Huber Fitz (*figura 1*) en 1889 en el Boston Medical and Surgical Journal¹. Presentó las características clínicas de 53 pacientes, distinguiendo entre las formas hemorrágicas, supurativa y gangrenosa.

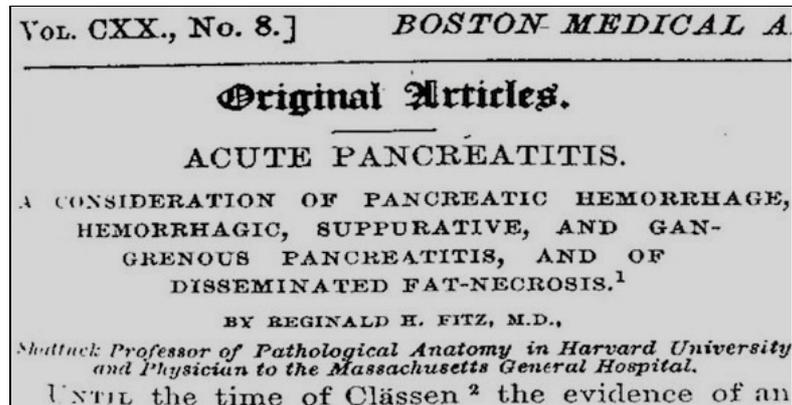


Figura 1. Portada de la revista que publica la primera revisión sobre la pancreatitis aguda

Desde entonces y hasta principios del siglo XX el diagnóstico se basaba únicamente en las manifestaciones clínicas y la laparotomía exploradora o en su defecto la autopsia confirmaban el diagnóstico.

En 1908, Julius Wohlgemuth² del Instituto de Patología de la Royal University de Berlin, introduce un método bioquímico para determinar cuantitativamente las enzimas pancreáticas en el suero. Posteriormente, en 1929, Robert Elman³ de St Louis, establece la relación entre la elevación de las enzimas pancreáticas en suero y la presencia de inflamación pancreática y queda establecido uno de los pilares fundamentales de su diagnóstico.

1.2. Reunión de Atlanta: definición

Los conceptos relacionados con la definición y el diagnóstico de la pancreatitis aguda han sido, a lo largo de la historia, dispares y han comportado confusión. Después de varios intentos de consenso no fue hasta 1992, que un grupo de expertos internacionales en enfermedades inflamatorias pancreáticas se reunió en Atlanta para unificar conceptos⁴. A partir de aquel consenso se establecieron los siguientes aspectos que hoy en día continúan siendo vigentes:

- Definición de pancreatitis aguda: la pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio del páncreas con variable afectación local y sistémica.
- Manifestaciones clínicas de la pancreatitis aguda: la pancreatitis aguda se caracteriza por la aparición de forma más o menos brusca de dolor abdominal localizado fundamentalmente en el hemiabdomen superior y que se puede acompañar de vómitos, fiebre, taquicardia, leucocitosis y elevación de las enzimas pancreáticas en sangre y/o orina.
- Hallazgos patológicos de una pancreatitis aguda: los hallazgos patológicos de una pancreatitis aguda van desde un edema microscópico intersticial de la glándula hasta una hemorragia y necrosis macroscópica de la misma o del tejido peripancreático. Estos cambios son un continuo, con el edema intersticial microscópico en un extremo y la necrosis macroscópica en otro.

1.3. Diagnóstico

Basados en estas manifestaciones clínicas y hallazgos patológicos se han establecido los criterios diagnósticos de la pancreatitis aguda (*tabla1*)⁵

Tabla 1. Criterios diagnósticos de pancreatitis aguda (*)

• Dolor abdominal agudo con defensa muscular sobre todo en hemiabdomen superior
• Aumento de tres veces o más de los enzimas pancreáticos en sangre, orina o líquido ascítico
• Hallazgos radiológicos que traduzcan las alteraciones patológicas de la pancreatitis aguda

(*) Cuando se detectan, al menos dos de los criterios anteriores, se establece el diagnóstico de pancreatitis aguda.

2. ETIOLOGÍA

La etiología de la pancreatitis aguda ha sido un tema de intensa especulación desde sus primeras descripciones. Se asoció al consumo de mercurio (Neumann KG, 1829)⁶ utilizado en aquella época para el tratamiento de la sífilis, se describió como una complicación de una úlcera gástrica perforada (Andral, 1829)⁷, se atribuyó a la migración de un parásito dentro del conducto pancreático (Shea, 1881)⁸, se interpretó como un proceso relacionado con enfermedades hepáticas (Portal, 1803)⁹. El mismo Fitz¹ atribuía su causa a una extensión a través del páncreas de procesos inflamatorios gastroduodenales.

La relación entre la litiasis biliar y la pancreatitis aguda se inicia a finales del siglo XIX. Körte¹⁰ (1899) y Oser¹¹ (1898) establecen una primera relación entre la pancreatitis y la colelitiasis, creyendo que el páncreas resultaría afectado por contigüidad de un proceso biliar. Lancereaux¹² (1899) ya habla de una obstrucción del conducto pancreático por una litiasis pero en su caso favoreciendo la penetración de microorganismos en el páncreas.

En 1901, Eugene L. Opie (1873-1971)¹³ un patólogo del Johns Hopkins Hospital, establece la relación definitiva al descubrir en la autopsia de un paciente joven que muere por una pancreatitis una litiasis enclavada en la parte distal del conducto biliar.

Desde entonces se han ido añadiendo múltiples asociaciones etiológicas^{14,15} (*anexo 1*) pero la litiasis biliar y el consumo de alcohol destacan por su frecuencia representando entre las dos el 70-80% de las causas. La distribución de las dos varía en función de las costumbres dietéticas y hábitos sociales de cada comunidad. En España, y en la mayoría de países occidentales, la litiasis biliar es la principal causa de pancreatitis aguda^{15, 16} (*tabla 2*)

Tabla 2. Etiología de la pancreatitis aguda según el país. Tomada de Sekimoto et al

17

Autor (año)	País	Litiasis (%)	Alcohol (%)	Otras (%)
Gullo et al (2002)	Hungría	24,0	60,7	15,3
	Francia	24,6	38,5	36,9
	Alemania	34,9	37,9	27,2
	Grecia	71,4	6	22,6
	Italia	60,3	13,2	26,5
Cavallini et al (2004)	Italia	50	8,5	31,5
Andersson (2004)	Suecia	35	30	35
Gislason (2004)	Noruega	47	17	36
Kim (2003)	Corea	26,6	32,5	40,9
Suazo-Barohona (1998)	Méjico	43	34	23
National Survey (1998)	Japón	24	30	46

3. ETIOPATOGENIA

Los mecanismos exactos por los que los factores etiológicos en general y la litiasis en particular desencadenan la pancreatitis aguda son actualmente desconocidos ¹⁸.

El inicio de los mecanismos etiopatogénicos vigentes en la actualidad se debe a Eugene L. Opie (1873-1971) ¹³ que plantea la hipótesis del canal común. Según él, una litiasis enclavada en la parte distal del conducto biliar provocaría un reflujo de bilis hacia el conducto pancreático que sería el factor fundamental que desencadenaría la pancreatitis. Para apoyar esta hipótesis creó un modelo experimental animal en el que infiltraba bilis dentro del conducto pancreático y producía pancreatitis hemorrágica. También postuló un mecanismo alternativo y es que las litiasis podrían obstruir el conducto pancreático, y que este hecho, por sí solo, también podría desencadenar una pancreatitis aguda (*figura 2*).

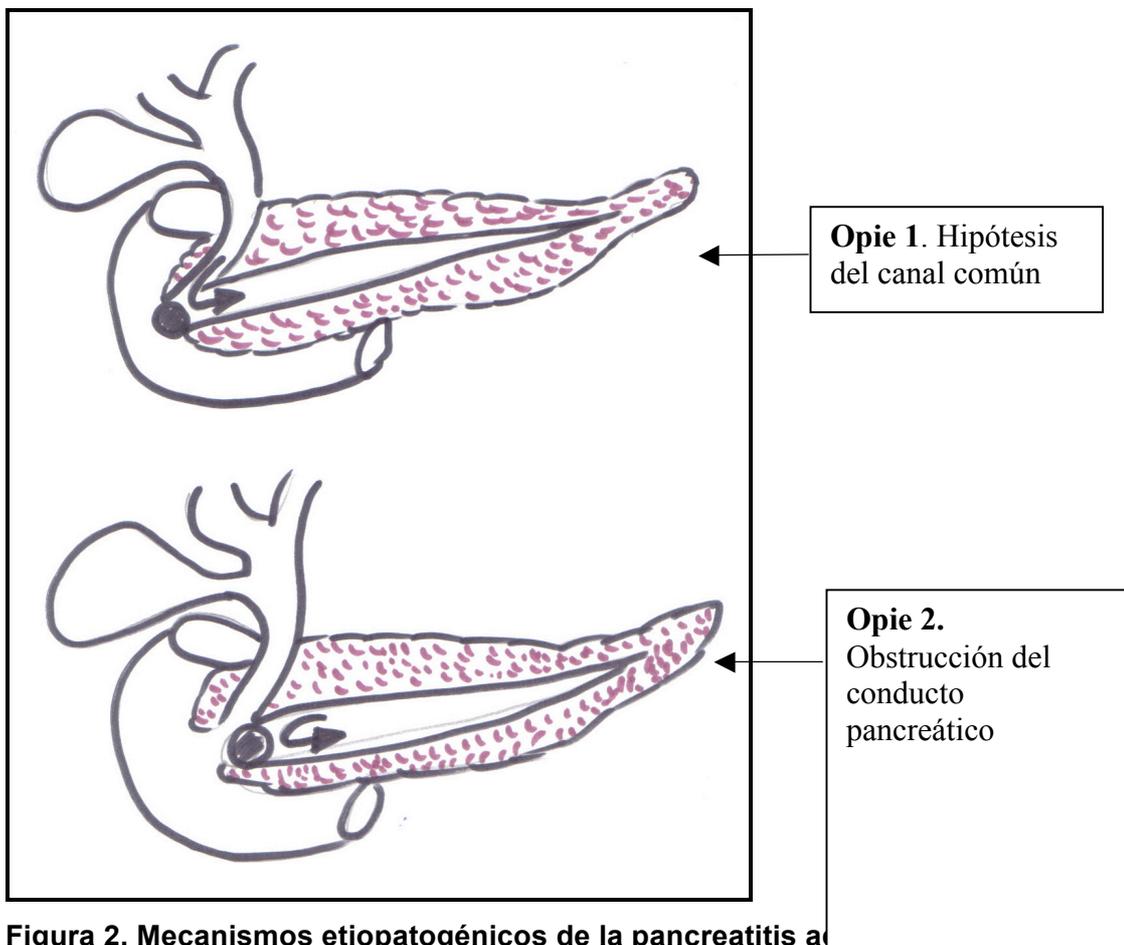


Figura 2. Mecanismos etiopatogénicos de la pancreatitis aguda

Esta hipótesis quedó un poco en el olvido y no fue aceptada hasta los trabajos de Acosta&Ledesma (1975)¹⁹ y de Kelly (1976)²⁰. Ambos grupos, trabajando por separado, identifican litiasis en las heces de enfermos que habían sufrido una pancreatitis aguda litiásica y vuelven a plantear que la pancreatitis se debe a un bloqueo de la ampolla de Vater por una litiasis. Posteriormente, en 1980, Kelly demuestra que la presencia de coledocolitiasis en pacientes operados en las primeras 72 horas tras el inicio de la pancreatitis aguda es del 63% mientras que si la intervención se realiza a los 5 ó 7 días la presencia de coledocolitiasis es de sólo el 5%. Es un argumento que apoya la idea de que la obstrucción de la ampolla de Vater es temporal²¹. Stone et al²² en 1981 también apoya la idea de que la pancreatitis se inicia por la obstrucción de la ampolla de Vater bien por la propia litiasis o por el edema que ocasiona su paso.

Para proseguir en el estudio que relaciona la litiasis biliar como desencadenante de la pancreatitis aguda se ha tenido que recurrir al estudio experimental en animales.

- Múltiples estudios en animales han demostrado que la perfusión del ducto pancreático con sales biliares causa pancreatitis²³. Las sales biliares, a través de un receptor celular específico, activarían por diferentes mecanismos aumentos intracitoplasmáticos de calcio lo que comportaría disfunción mitocondrial y necrosis celular. Los cambios en la concentración de calcio también causan inflamación mediante la activación del factor de transcripción NF-Kb que como veremos más adelante es un importante regulador de la respuesta inflamatoria²⁴.
- Los modelos animales que intentan demostrar que la obstrucción del conducto pancreático desencadena pancreatitis son más controvertidos. Un aspecto que genera controversia es que la obstrucción del conducto pancreático en ratas causa fundamentalmente apoptosis celular y atrofia pancreática con escasa o nula pancreatitis. No obstante, en otros animales (oposum) sí que desencadena fenómenos de necrosis celular y, consecuentemente pancreatitis²⁵. Por tanto, la obstrucción del conducto pancreático provoca diferentes formas de muerte celular en diferentes especies y por tanto diferentes grados de pancreatitis. El tipo de muerte

Introducción

celular que ocasiona en los humanos no está demostrado. También se ha demostrado que la obstrucción del conducto pancreático en ratas ocasiona modificaciones en las concentraciones intracelulares del calcio²⁴.

En resumen, los dos mecanismos etiopatogénicos vigentes en la actualidad que relacionan la litiasis biliar y la pancreatitis aguda (infusión de bilis en el conducto pancreático y la obstrucción del mismo) no están suficientemente demostrados en humanos.

4. FISIOPATOLOGÍA

La pancreatitis aguda es el resultado de una compleja cascada de acontecimientos que se inician en las células acinares del páncreas (*figura 3*).

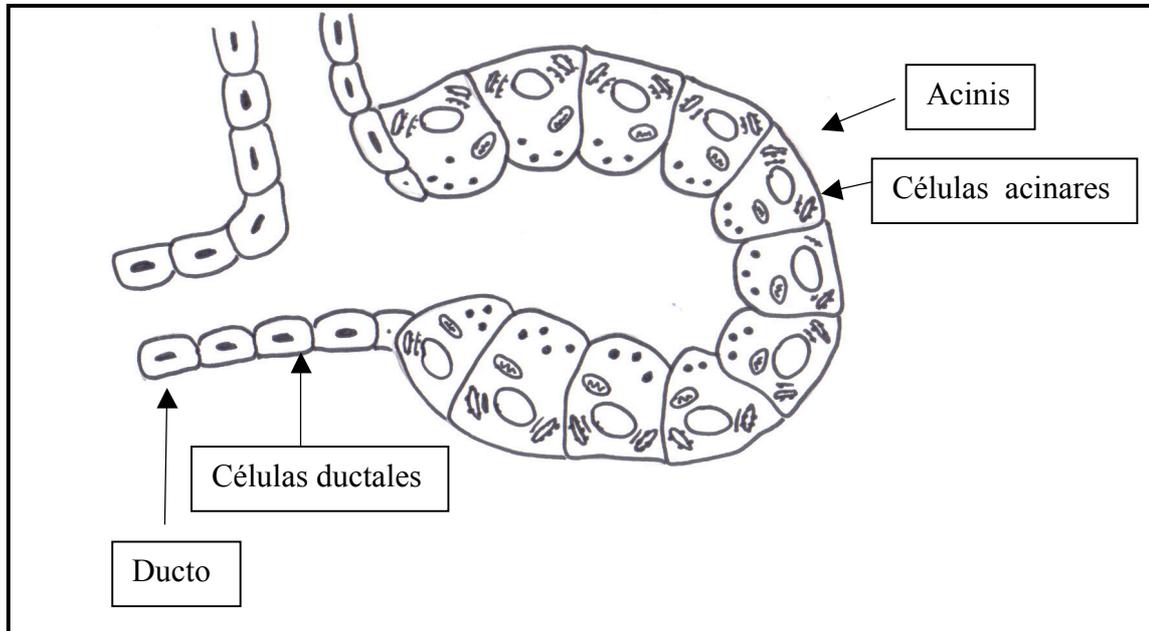


Figura 3. Esquema de la disposición de las células acinares del páncreas

En 1856, el fisiólogo francés Claude Bernard demostró, contrariamente a la creencia prevalente en aquella época (de que la digestión se llevaba a cabo exclusivamente por los jugos gástricos), el papel de las secreciones pancreáticas en la digestión de las proteínas, carbohidratos y grasas²⁶.

En 1896, el patólogo austriaco Hans Chiari, es el primer científico que implica las enzimas pancreáticas en la autodigestión pancreática como hecho fundamental en la fisiopatología de la pancreatitis aguda “*el páncreas sucumbe a sus propias capacidades digestivas*”²⁷.

El rápido curso de la enfermedad y la inaccesibilidad del páncreas han dificultado el estudio de la fisiopatología en humanos. Al igual que para el estudio de la etiopatogenia, se ha tenido que recurrir a modelos experimentales en animales. Existen varios modelos para estudiar los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados y valorar las respuestas de los ensayos terapéuticos²³.

A pesar de que continúan existiendo muchos misterios en la fisiopatología de la pancreatitis aguda los mecanismos implicados se pueden agrupar en los siguientes procesos^{24,28}.

4.1. Primeros acontecimientos: activación patológica de los enzimas pancreáticos.

Las células acinares pancreáticas elaboran diferentes enzimas pancreáticas proteolíticas (tripsina, quimotripsina y elastasa). Tras ser sintetizadas en el retículo endoplásmico son transportadas al aparato de Golgi. De ahí son secretadas en unas vacuolas de condensación que tras un período de maduración son almacenadas en forma de zimógenos (*figura 4*). Los zimógenos o proenzimas, son precursores enzimáticos inactivos (no catalizan ninguna reacción como hacen las enzimas) que precisan un cambio bioquímico en su estructura para activarse. Consiste en la escisión de una cadena de aminoácidos que se denomina péptido de activación.

En situaciones de normalidad, los zimógenos pancreáticos se activan al ser secretados al tubo digestivo. La mayoría de investigadores sostienen que la PA, independientemente del factor etiológico desencadenante, está causada por una activación patológica de dichos zimógenos dentro de la célula acinar, lo que ocasiona una autodigestión de la glándula y la consecuente respuesta inflamatoria²⁹.

Diversos son los mecanismos implicados en dicha activación, todos ellos en fase experimental. Destaca el fenómeno de la co-localización³⁰ (*figura 4*), según el cual, la activación de los zimógenos se debe a una coincidencia en el mismo compartimento intracelular con enzimas hidrolíticas lisosomales. Diferentes modelos experimentales apoyan el importante papel de las enzimas lisosomales en la activación enzimática^{31,32}. Entre las enzimas lisosomales destaca la catepsina B (CTSB) que cataliza la activación de la tripsina³³.

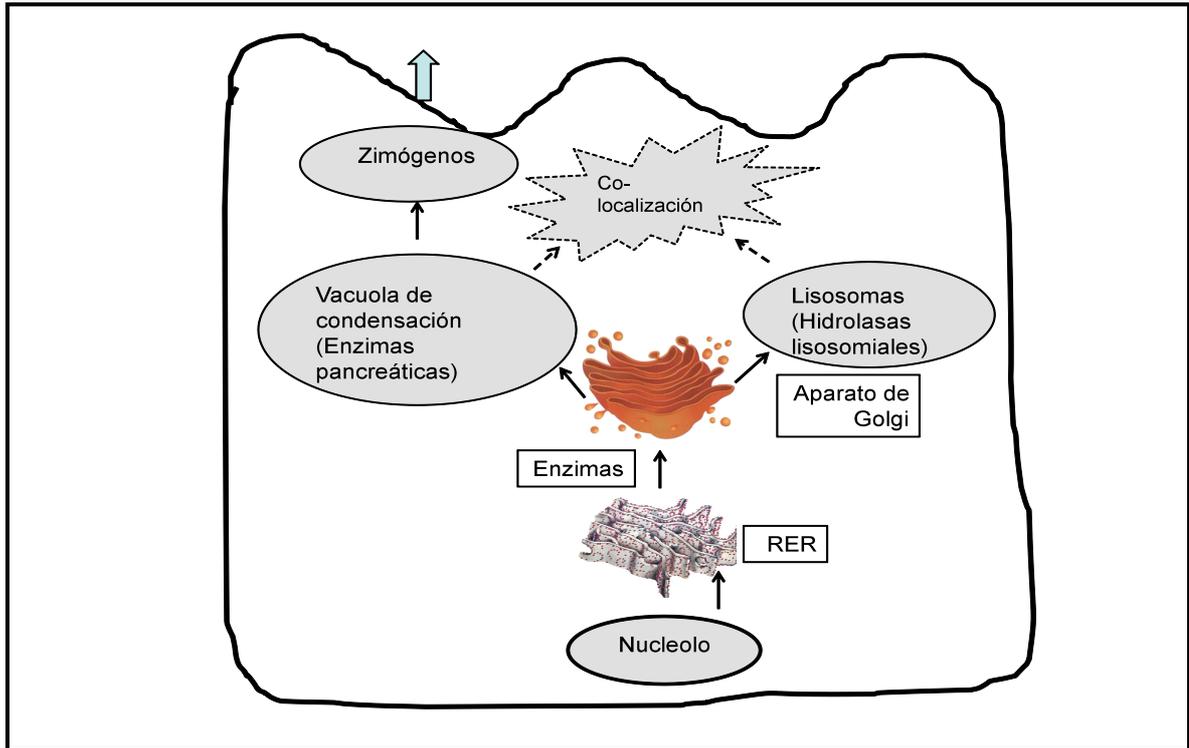


Figura 4. Esquema de la co-localización. La fusión intracelular de los precursores de los zimógenos con enzimas lisosomiales

Otros mecanismos han sido implicados en la activación patológica:

- No sólo es necesaria la activación prematura de los zimógenos sino también su retención ya activados dentro de la célula acinar³⁴.
- Las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} y los ambientes con pH bajo favorecen dicha activación³².
- Alteraciones de los mecanismos protectores intracelulares como la síntesis de inhibidores enzimáticos²⁴.
- Las Heat Shock Proteins (HSP) son una familia de proteínas que proporcionan protección celular contra diferentes agresores celulares. Su síntesis está regulada por el factor de transcripción HSF-1 (Heat Shock Factor). Se ha estudiado su efecto protector en modelos experimentales de pancreatitis³⁵.

4.2. El importante papel de la muerte celular

Estudios experimentales y en humanos han situado la muerte de la célula acinar como un hecho primordial en la fisiopatología de la pancreatitis aguda.

La muerte celular puede ser el resultado de dos procesos diferentes pero entrelazados: la apoptosis y la necrosis celular.

- La apoptosis es un fenómeno fisiológico que consiste en lo que se ha llamado “*programmed cell death*” e interviene fundamentalmente en la homeostasis de los tejidos y en la regulación del crecimiento tumoral. Gracias a su implicación en el crecimiento tumoral su estudio ha gozado de una importante expansión en los últimos años. Más recientemente se ha orientado al estudio de otras enfermedades, entre ellas la pancreatitis aguda²⁴.
- La necrosis celular es la otra forma de muerte celular. Ocurre exclusivamente en situaciones patológicas y es una respuesta celular a la agresión. En la necrosis, a diferencia de la apoptosis, hay ruptura de la membrana celular y extravasación de los componentes intracelulares al espacio extracelular lo que puede desencadenar una respuesta inflamatoria.

En la pancreatitis aguda intervienen tanto fenómenos de apoptosis como de necrosis celular. La prevalencia de la necrosis está asociada a la gravedad de la pancreatitis^{24,28,36,37}.

Existen diferentes mecanismos reguladores de la muerte celular (*figura 5*):

- Las caspasas son las principales ejecutoras de los cambios morfológicos y bioquímicos de la apoptosis. Actúan fundamentalmente a nivel mitocondrial aunque también están implicadas en otros niveles.

- En determinadas situaciones de estrés, el retículo endoplasmático, mediante la liberación de calcio también puede activar la apoptosis a través de las mitocondrias.
- Los lisosomas, mediante la liberación de catepsinas, pueden activar los zimógenos (co-localización) y favorecer la necrosis tisular.
- Las situaciones de falta de oxígeno conllevan disminuciones del ATP y necrosis celular. La PARP implicada en la reparación del DNA está activada en situaciones de stress con el consiguiente consumo de ATP favoreciendo también la necrosis celular.
- Por otro lado, la fosfatidilinositol 3-quinasa, el NF-kB y los IAPs pueden inhibir la apoptosis, un mecanismo muy importante en el cáncer y también en la pancreatitis. Este sistema inhibitorio representa una vía de la resistencia del cáncer a la muerte celular.

Existe un consenso general en que las estrategias terapéuticas encaminadas a inhibir la necrosis o a transformarla en apoptosis influirían positivamente en el curso de la pancreatitis^{24,34,38}. Todas ellas están todavía en fase experimental.

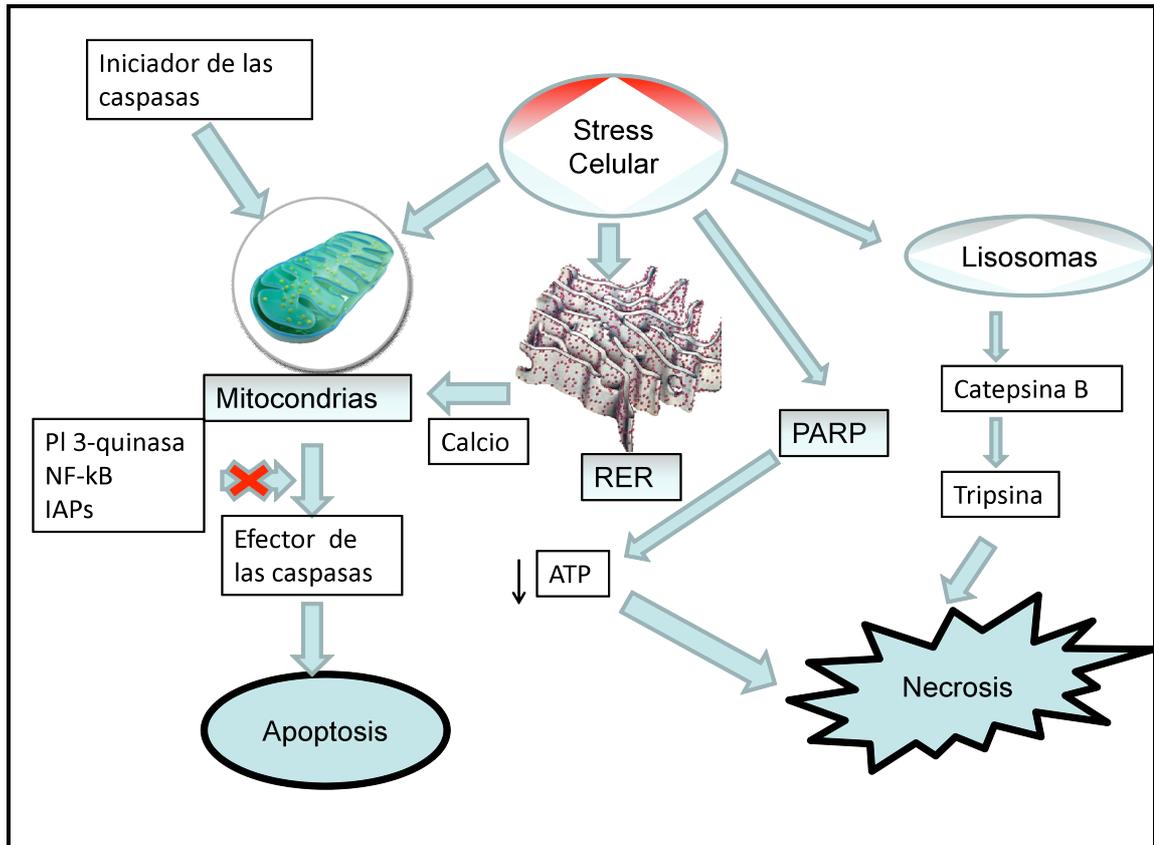


Figura 5. Mecanismos intracelulares implicados en la muerte celular durante la pancreatitis aguda. RER: retículo endoplasmático rugoso. PI3-quinasa: fosfatidilinositol 3-quinasa.

4.3. La respuesta inflamatoria

La lesión de las células acinares por los mecanismos señalados anteriormente desencadena la respuesta inflamatoria.

La respuesta inflamatoria en la pancreatitis es similar a la que ocurre en la sepsis, grandes quemados o politraumáticos (figura 6).

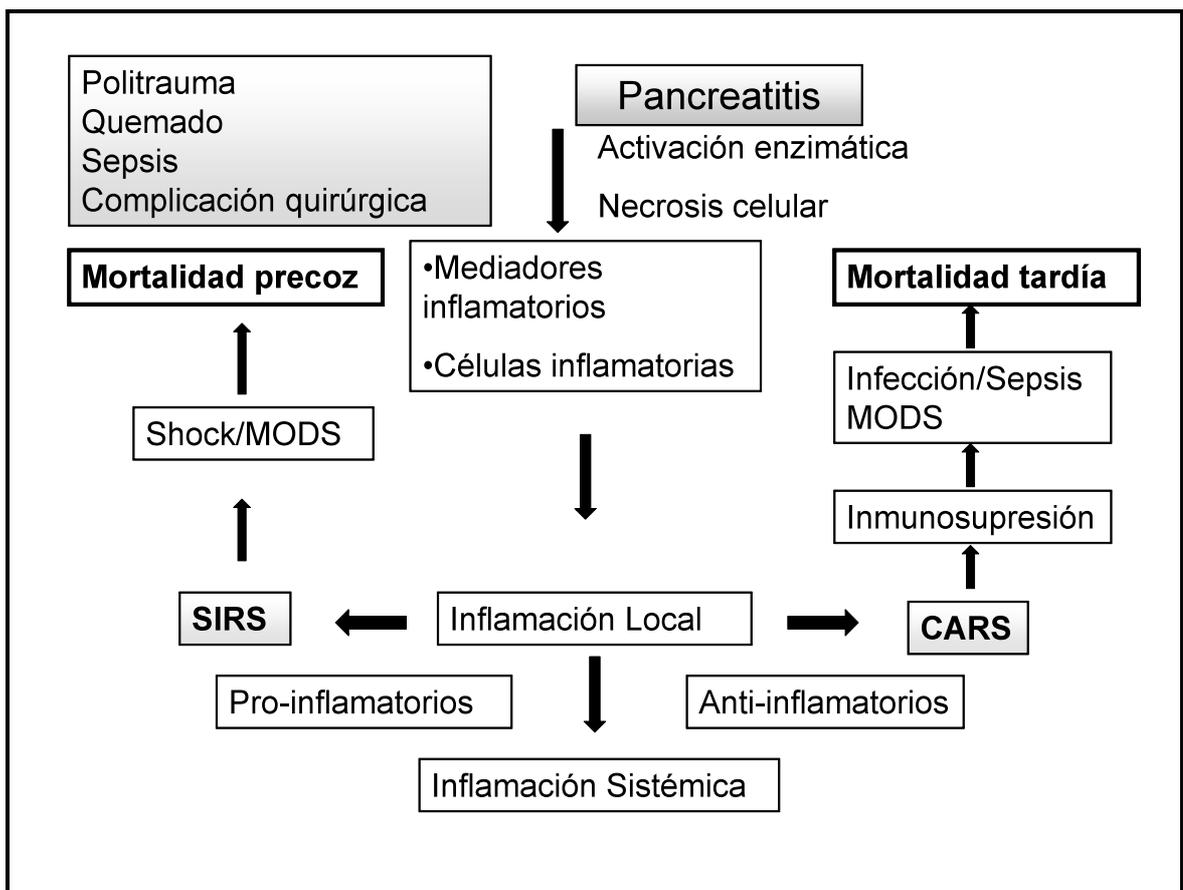


Figura 6. Implicación de la respuesta inflamatoria en la pancreatitis aguda

En el fenómeno inflamatorio están implicados mediadores inflamatorios y células inflamatorias²⁸.

- Los mediadores inflamatorios juegan un papel importante en la evolución de la pancreatitis. Las citoquinas son las proteínas implicadas en la comunicación intercelular y a las que se les atribuye el papel de ser los

mediadores inflamatorios tanto a nivel local como sistémico. Existen mediadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios (*tabla 3*)

Tabla 3. Mediadores inflamatorios

Pro-inflamatorios	Anti-inflamatorios
TNF- α	IL-10
IL-1 β	Factor de complemento C5
PAF	sTNFr (Soluble Tumor Necrosis Factor receptor)
ICAM-1	IL-1receptor antagonista
IL-8	Neutral Endopeptidasa
GRO- α /CINC (Growth-Related Oncogene-alfa/Citokine-Induced Neutrophil Chemoattractant)	
MCP-1	
Sustancia P	

En la regulación de dichos mediadores parece jugar un papel importante el factor de transcripción NF- κ b.

La sustancia P, un neuropéptido secretado por los terminales nerviosos también está implicado en la amplificación de la gravedad de la pancreatitis.

- Las células inflamatorias también juegan un papel fundamental en la evolución de la pancreatitis tanto a nivel local como sistémico. Tras la lesión de la célula acinar se inicia la migración de células inflamatorias (neutrófilos) desde el torrente circulatorio al tejido pancreático mediante fenómenos de quimiotaxis. Entran en juego fenómenos de adhesión celular entre los leucocitos y las células endoteliales y fenómenos de atracción celular. La atracción celular está mediada por un grupo especial de citoquinas, las quemoquinas^{24,28}.

El proceso inflamatorio también puede llevar a la activación del sistema de coagulación que junto con la activación de las células endoteliales pueden causar fenómenos de trombosis de pequeño y mediano vaso y llegar a desencadenar el fenómeno de coagulación intravascular diseminada (CID). La proteína C es un anticoagulante natural presente en la sangre que parece desempeñar un papel fundamental en la regulación de la coagulación asociada a la inflamación³⁹.

La gravedad del proceso dependerá de los sistemas de regulación local y sistémica. La traducción clínica de todo este proceso inflamatorio puede llegar a desencadenar el SIRS.

El término SIRS engloba el conjunto de manifestaciones secundarias a una respuesta inflamatoria sistémica y viene definido por la presencia de dos o más de los siguientes criterios (*tabla 4*):

Tabla 4. Criterios de SIRS

Temperatura central >38° ó <36°
Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto
Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto o PaCO ₂ < 32 mmHg
Leucocitosis > 12000 cels/microL o < 4000 cels ó >10% fórmulas inmaduras

Por otro lado, la respuesta inflamatoria sistémica lleva asociada la activación de mecanismos compensatorios antiinflamatorios, lo que se ha llamado el CARS. La finalidad de dichos mecanismos antiinflamatorios es conseguir la homeostasis del organismo. La activación patológica del CARS lleva a situaciones de inmunodeficiencia que facilitan infecciones secundarias.

Los dos mecanismos pueden progresar al MODS. De ahí, que en la pancreatitis se hable de dos fases en la presentación de MODS; en un primer momento consecuencia del SIRS y posteriormente consecuencia del CARS³⁹.

El MODS viene definido por la presencia de la alteración de una función orgánica en un paciente grave en el que la homeostasis no se puede mantener sin intervención médica. Normalmente están implicados dos o más sistemas orgánicos^{40,41}.

La implicación de la respuesta inflamatoria en muchas de las complicaciones y en la mala evolución de la pancreatitis ha abierto la puerta a diferentes ventanas terapéuticas con la finalidad de interrumpirla y poder mitigar el desarrollo del fallo orgánico. El papel de diferentes mediadores en la pancreatitis aguda grave están siendo investigados: TNF- α , PAF, IL-1 β , IL-6, IL-8, growth-related oncogene-alfa/citokine-induced neutrophil chemoattractant (GRO-alfa/CINC)), MCP, PAF, IL-10, proteína CD40L, factor del complemento C5a, ICAM, sustancia P y caspasas⁴².

De entre ellos destacan los siguientes, todos ellos en fase experimental:

- El TNF- α , derivado predominantemente de los macrófagos activados es un mediador fundamental en el shock y se ha observado aumentos en la concentración circulante durante episodios de pancreatitis aguda⁴³. En estudios experimentales en animales, la administración de anti TNF- α ha demostrado reducir la lesión pancreática y la mortalidad⁴⁴. Los anti-TNF- α están actualmente aceptados en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide⁴⁵ pero no está demostrada su eficacia en pacientes con PAG.
- El PAF, un potente activador de los leucocitos y de la quimioatracción presenta concentraciones elevadas en el páncreas inflamado y su administración induce pancreatitis en modelos animales⁴⁶. Los antagonistas del PAF reducen la respuesta inflamatoria en modelos animales⁴⁷. Lexipafant® es el único antagonista PAF que ha sido evaluado en estudios clínicos en pacientes con pancreatitis⁴⁸.

- La proteína C activada humana y recombinante (rh-APC) se está usando en un estudio multicéntrico para reducir la mortalidad en sepsis grave. La similitud de la respuesta inflamatoria entre la sepsis y la pancreatitis aguda abre la posibilidad de su aplicación en la PAG⁴⁹.

En resumen, a pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la pancreatitis aguda (que conlleva el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos) el tratamiento actual más efectivo de la pancreatitis aguda continua siendo puramente sintomático y no específico

5. IMPORTANCIA SOCIO-SANITARIA DE LA PANCREATITIS AGUDA

5.1. Incidencia

La incidencia de la PA es alta y está aumentando en los últimos años^{16,50,51,52}. Se sitúa entre 5 y 80 nuevos episodios por 100.000 habitantes/año.

El aumento de la incidencia detectado en los últimos años se debe fundamentalmente a dos motivos:

- Al aumento de la incidencia del principal factor etiológico: la litiasis biliar. Cabe recordar, que la incidencia de la litiasis biliar, a su vez, está relacionada con la obesidad y la edad. La población es cada vez de más edad y existe un mayor porcentaje de obesos.
- La generalización de la determinación analítica de las enzimas pancreáticas ante el dolor abdominal agudo.

5.2. Gravedad

Un 80% de las pancreatitis agudas son leves, se recuperan en 2 ó 3 días; tan sólo necesitan reposo digestivo, analgesia e hidratación endovenosa. Pero un 20% de las pancreatitis son graves, requieren un manejo intensivo y están asociadas a una considerable mortalidad.

Uno de los aspectos fundamentales del tratamiento de la PA ha consistido en poder identificar precozmente aquellos enfermos que desarrollarán una pancreatitis aguda grave. A finales del siglo pasado, la falta de un parámetro objetivo y precoz que pudiera predecir la gravedad, provocó la creación de sistemas multifactoriales basados en datos clínicos y analíticos. Desde entonces, han habido muchos, pero los más importantes y que siguen vigentes en la actualidad son el Ranson⁵³ (*tabla 5*) y el APACHE II⁵⁴.

Tabla 5. Variables utilizadas en la escala de Ranson

<i>Admisión o diagnóstico</i>	<i>Durante las primeras 48 horas</i>
<i>Edad > 70 años</i>	<i>Caída del Hto > 10 %</i>
<i>Leucocitos > 18000 / mm³</i>	<i>↑ BUN (*) > 2 mg / dL</i>
<i>Glucemia > 220 mg / dl</i>	<i>Calcio sérico < 8 mg / dl</i>
<i>LDH > 400 U l</i>	<i>Deficit de Base > - 5 mmol / L</i>
<i>GOT > 250 U l</i>	<i>Déficit estimado de fluidos > 4 L</i>
<i>(*)BUN: nitrógeno úrico en sangre</i>	

En Atlanta 1992⁴, se definió la pancreatitis aguda grave como aquella asociada a la presencia de fallo orgánico y/o complicaciones locales (como necrosis pancreática, absceso o pseudoquistes). Por otra parte, se definió la pancreatitis leve como aquella asociada a mínima disfunción orgánica, con una recuperación sin secuelas y que no presentaba los hallazgos de la grave.

Actualmente, los dos factores que determinan la gravedad de la pancreatitis aguda son:

- la presencia de necrosis pancreática o peripancreática
- la aparición de un fallo orgánico.

La necrosis pancreática aparece en un 15% de los pacientes; los pacientes que la presentan tienen una mortalidad del 17% y los que no del 3%. La mortalidad en ausencia de fallo orgánico es prácticamente nula, del 3% en presencia de un fallo y del 47% en presencia de fallo multiorgánico⁵.

Para valorar la necrosis pancreática el TC abdominal con contraste endovenoso se considera actualmente el "gold standard". La presencia de áreas de hipocaptación de contraste se correlaciona con la presencia de necrosis. Para cuantificar los hallazgos en el TC se han elaborado diferentes scores entre los

que destaca el IS^{55,56} (tabla 6). Ordena las pancreatitis en 5 grados según la presencia de colecciones pancreáticas y añade puntuación extra según el grado de necrosis.

Tabla 6. Índice de Severidad de Balthazar

Inflamación pancreática	Puntos
A. Páncreas normal	0
B. Aumento de tamaño local o difuso del páncreas	1
C. Inflamación del páncreas y/o de la grasa peripancreática	2
D. Colección peripancreática única	3
E. Dos ó más colecciones peripancreáticas y/o gas retroperitoneal	4
Necrosis pancreática	
<30%	2
30-50%	4
>50%	6

El IS se ha relacionado con las complicaciones y con la mortalidad⁵⁷ (tabla 7):

IS	Complicaciones (%)	Mortalidad(%)
0-3	8	3
4-6	35	6
7-10	92	17

Tabla 7. Relación del IS con complicaciones y mortalidad

Para valorar el fallo orgánico se han elaborado diferentes “scores”; destacan el MODs y el SOFA^{58,59}.

5.3. Mortalidad

La mortalidad de los primeros casos diagnosticados de pancreatitis aguda era la norma. En 1925, Lord Moynihan, un prestigioso cirujano inglés la definió como “... *la más terrible de todas las calamidades que pueden ocurrir en relación con las vísceras abdominales. Lo repentino de su inicio, la agonía ilimitada que la acompaña y la gran mortalidad hacen que sea la más formidable de las catástrofes...*”⁶⁰.

La introducción de la determinación enzimática en el diagnóstico de la pancreatitis aguda en 1929 supuso un cambio radical en las indicaciones de las laparotomías diagnósticas y una mejora sustancial en la supervivencia³.

Con la universalización de la determinación enzimática en el dolor abdominal agudo que permite diagnosticar los episodios leves, la identificación precoz de los casos graves y su manejo intensivo, los estándares actuales sitúan la mortalidad por debajo del 10%^{5,61}. Durante los últimos años la tasa de mortalidad ha permanecido estable. Se debe a que los pacientes con pancreatitis son cada vez de mayor edad y más obesos. Los enfermos mayores y obesos, aparte de constituir un grupo de riesgo para la presencia de colelitiasis, tienen en caso de presentar una pancreatitis, más complicaciones y una evolución más grave^{16,52}.

5.4. Otros aspectos sanitarios

En los EEUU la pancreatitis aguda es la tercera causa de ingreso hospitalario por enfermedad gastrointestinal. En el año 2003 ingresaron 226.000 enfermos con un coste total de 2.2 billones de dólares y de unos 10.000 dólares por ingreso. Los costes eran superiores en los pacientes con más edad⁶².

Los casos graves están asociados a largos períodos de hospitalización y de rehabilitación en caso de sobrevivir al episodio agudo⁶³.

6. RECURRENCIA

6.1. La recurrencia en las enfermedades

La recurrencia no es un problema sanitario asociado especialmente a la pancreatitis aguda. La recurrencia aparece asociada a una gran variedad de patologías tanto agudas como crónicas.

En EEUU, uno de los sistemas sanitarios más desarrollados del mundo, un 20% de los enfermos reingresan en los primeros 30 días después del alta; la cifra aumenta al 34% si contabilizamos los primeros 90 días⁶⁴. Los reingresos suponen un importante problema para los sistemas de salud. Desde el punto de vista económico suponen aproximadamente un 20% del presupuesto del gasto hospitalario. La disminución del porcentaje de reingresos se ha propuesto como uno de los objetivos de mejora de calidad asistencial de los sistemas sanitarios.

6.2. La recurrencia en la pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda es una enfermedad aguda pero con tendencia a recurrir, sobre todo si persisten los factores etiológicos que la desencadenan^{65,66}.

La litiasis biliar es la causa más frecuente de pancreatitis aguda en la mayoría de países. La colecistectomía (un procedimiento quirúrgico no exento de complicaciones, con un coste sanitario y económico importante), o en determinados casos la CREP (un procedimiento endoscópico complejo, con una morbilidad no despreciable y también con un coste sanitario y económico a tener en cuenta), están recomendadas para evitar la recurrencia.^{61,67,68, 69}. Pero, ¿de qué número de recurrencias estamos hablando? Al analizar la literatura médica para intentar dar respuesta a dicha pregunta nos encontramos con dos problemas importantes: no sabemos de qué porcentajes de recurrencia estamos hablando y no sabemos el intervalo de tiempo en el que aparecen^{63,70,71,72,73,74,75,76,77,78 ,79}.

El hecho de tener que plantearnos procedimientos quirúrgicos o endoscópicos complejos a pacientes cada vez de mayor edad y con más morbilidad contribuye al interés de su estudio.

6.3. Factores de riesgo de recurrencia de la pancreatitis aguda litiasica

En el estudio de la recurrencia sería interesante analizar la existencia de factores de riesgo. Al revisar la literatura pocos son los estudios que analizan los factores de riesgo de recurrencia y los pocos que existen presenta resultados contradictorios. Se han estudiado aspectos tan diversos como el tamaño de las litiasis⁸⁰, la gravedad del episodio^{81,82}, las alteraciones bioquímicas de la función hepática, la edad y la raza del enfermo. No obstante, predominan los estudios que no identifican ningún factor de riesgo^{76,82}. En los que identifican factores de riesgo de recurrencia los resultados son contradictorios: la gravedad se considera como factor de riesgo de recurrencia en un estudio⁸¹ y en otro lo contrario⁸². Lo mismo ocurre con las alteraciones de la función hepática^{76,81}.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

El porcentaje de pacientes que presentan recurrencias tras un primer episodio de pancreatitis aguda litiásica y el intervalo de aparición de las mismas pueden justificar plantearse la indicación sistemática y precoz de la colecistectomía.

OBJETIVOS

PRINCIPALES

- Calcular el porcentaje de pacientes que presentan recurrencia después de un primer episodio de pancreatitis aguda litiásica.
- Determinar el intervalo de aparición de las recurrencias.

SECUNDARIO

- Identificar la existencia de factores de riesgo de recurrencia.

MATERIAL Y MÉTODO

1. ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell, perteneciente a la XHUP (Xarxa Sanitària d'Hospital d'Utilització Pública). Está situado en la comarca del Vallés Occidental y tiene una población de referencia de 429.109 habitantes. (Datos correspondientes al año 2010. Fuente: Institut d'Estadística de Catalunya)

2. POBLACIÓN SELECCIONADA

Hemos incluido todos los pacientes ingresados de forma consecutiva entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2010 con el diagnóstico principal de pancreatitis aguda de origen litiásico

Definición de pancreatitis aguda

Hemos utilizado los criterios diagnósticos de pancreatitis aguda internacionalmente aceptados⁵ y descritos previamente en la introducción (*tabla 1*).

Definición de pancreatitis aguda litiásica

Dentro de las pancreatitis agudas la hemos clasificado de origen litiásico (pancreatitis aguda litiásica) cuando están presentes las siguientes condiciones:

1. Se demuestra por pruebas de imagen (ecografía abdominal o colangio resonancia magnética) la presencia de litiasis o barro biliar en la vesícula biliar.

El término barro biliar, es un concepto relativamente nuevo que aparece en los años 70 con la universalización de la ecografía en el estudio de la litiasis biliar y que se utiliza para describir una bilis viscosa que contiene cristales de colesterol y granulado de bilirrubinato cálcico. Se asocia a estasis biliar, ayunos prolongados, obstrucciones biliares y nutrición parenteral. La mayoría de los casos son asintomáticos pero es frecuente en pancreatitis agudas recurrentes y su manejo actual es similar a la pancreatitis de origen litiásico

2. No existe un consumo de alcohol superior a 80 gr/día
3. Las cifras de triglicéridos en sangre no superen los 500 mg/dL
4. Las otras causas, menos frecuentes, son descartadas.

No hemos incluido en el estudio pacientes que previamente al período de inclusión hubiesen ingresado por patología biliopancreática, estén colecistectomizados o se les haya realizado una CREP.

3.VARIABLES

Para la recogida de las variables se creó una base de datos específica utilizando el programa Microsoft Acces 2003 (© Microsoft Corporation)

3.1. Variable principal

3.1.1. Paciente que presenta recurrencia

Paciente que reingresa por un nuevo episodio de pancreatitis aguda (definida con los mismos criterios que para el primer episodio)⁵.

Hemos clasificado los pacientes en:

- Paciente que presenta recurrencia sin que se haya realizado colecistectomía o CREP.
- Pacientes que presentan recurrencia después de colecistectomía.
- Pacientes que presentan recurrencia después de realizar una CREP.

3.1.2. Intervalo de recurrencia

Intervalo de tiempo entre el primer episodio de pancreatitis y la aparición de la recurrencia.

3.2. Otros motivos de reingreso (no pancreatitis)

Los pacientes pueden reingresar por otros motivos (no pancreatitis) atribuible a su patología biliopancreática. Los hemos agrupado en:

- 3.2.1. Colangitis: definida por los siguientes criterios (*tabla 8*)⁸³.

Tabla 8. Criterios diagnósticos de colangitis

A. Contexto clínico y manifestaciones clínicas	1. Historia de enfermedad litiásica 2. Fiebre y/o escalofríos 3. Ictericia 4. Dolor abdominal (hemiabdomen superior o hipocondrio derecho)
B. Resultados de laboratorio	5. Evidencia de respuesta inflamatoria ^a 6. Alteración de la función hepática ^b
C. Hallazgos radiológicos	7. Dilatación de la vía biliar o evidencia de una causa (estenosis, coledocolitiasis, stent, etc)
Sospecha diagnóstica	Dos o más ítems de A
Diagnóstico definitivo	(1) Tríada de Charcot (2+3+4) (2) Dos o más ítems en A + los dos ítems B y el ítem C
^a Alteración en el recuento leucocitario, aumento de la PCR o otras alteraciones que indiquen inflamación	
^b Aumento de AST, ALT, FA, γGT	

- 3.2.2. Colecistitis aguda: definida por los siguientes criterios (*tabla 9*)⁸⁴.

Tabla 9. Criterios diagnósticos de colecistitis aguda

A. Signos locales de inflamación (1) Signo de Murphy (2) Dolor/defensa/masa en hipocondrio derecho
B. Signos sistémicos de inflamación (1) Fiebre (2) Elevación de la PCR (3) Alteración en el recuento leucocitario
C. Hallazgos radiológicos compatibles con colecistitis aguda
Diagnóstico definitivo (1) Un ítem de A y un ítem de B son positivos (2) C confirma el diagnóstico cuando existe sospecha clínica

Nota: Hepatitis aguda, colecistitis crónica y otras enfermedades abdominales han de ser excluidas

- 3.2.3. Complicaciones por pancreatitis aguda previa: reingreso por una complicación relacionada con un ingreso por una PA previa.
- 3.2.4. Dolor abdominal inespecífico: reingreso por dolor abdominal relacionado con su patología biliopancreática y no incluido en los grupos anteriores

3.3. Variables de riesgo de recurrencia

Hemos incluido en el estudio las siguientes variables como posibles factores de riesgo de recurrencia

- 3.3.1. Tamaño de las litiasis

Hemos recogido el tamaño máximo en centímetros de la litiasis que se ha obtenido de las piezas de colecistectomía. En caso de barro biliar el tamaño asignado ha sido de 0 cms.

- 3.3.2. Edad

- 3.3.3. Sexo

- 3.3.4. Variables bioquímicas:

Hemos elegido, de todos los valores determinados durante el ingreso por la pancreatitis aguda, el valor más alto de las siguientes variables:

- AST
- Bilirrubina conjugada
- Fosfatasa Alcalina

Nota: por la alteración bioquímica que provoca la nutrición parenteral hemos excluido los valores de los pacientes sometidos a nutrición parenteral.

- 3.3.5. Dilatación de la vía biliar

Definida como la presencia de dilatación de la vía biliar (diámetro superior a 7mm) en las pruebas de imagen realizadas durante el ingreso (ecografía abdominal y/o colangio-RMN)

- 3.3.6 Gravedad de la pancreatitis aguda

Hemos definido la pancreatitis aguda leve como aquella pancreatitis que presenta menos de tres criterios de Ranson en las primeras 24 horas⁵³ (*tabla 5*) o que tiene un IS inferior 3⁵⁷ (*tabla 6*)

3.4. Otras variables

El resto de variables recogidas de cada enfermo figuran en la siguiente tabla:

Tabla 10. Variables clínicas

Consumo de alcohol	<ul style="list-style-type: none">▪ No consume▪ <80gr/día▪ >80gr/día
Triglicéridos en plasma	mg/dL
Estancia hospitalaria	Días
Colecistectomía	Si/No
Tiempo de espera hasta la colecistectomía	Tiempo en días desde el primer ingreso por pancreatitis y la colecistectomía
Motivo de No colecistectomía	<ul style="list-style-type: none">▪ Contraindicación anestésica▪ Pancreatitis aguda grave en fase de recuperación o estudio▪ Pendientes de intervención▪ No quiere operarse▪ Éxitus durante el seguimiento▪ Perdidos
CREP	Si/No
Intervalo de tiempo hasta CREP	Tiempo en días desde el primer ingreso por pancreatitis y la CREP
Coledocolitiasis	Si/No (presencia de coledocolitiasis o barro biliar en la vía biliar principal)
Intervención quirúrgica urgente por la pancreatitis	Si/No Motivo
Éxitus hospitalario	Si/No
Tiempo de seguimiento	Tiempo en días desde el primer ingreso y el último control

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo observacional analítico con seguimiento.

El período de seguimiento para todos los enfermos finalizó el 28 de febrero del 2011 para dar un margen de 60 días al último paciente incluido.

5. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA LITIÁSICA

El Servicio de Cirugía General y Digestiva de nuestro hospital asume y maneja todas las pancreatitis de origen litiásico.

Todos los enfermos han sido tratados según las recomendaciones publicadas en las guías clínicas internacionales de pancreatitis aguda^{5,61}.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de las variables hemos utilizado el programa estadístico SPSS-19 *IBM SPSS Statistics (SPSS Inc. an IBM Company)*

Para la descripción de las variables cuantitativas hemos utilizado la media y la desviación estándar en distribuciones normales y la mediana y los percentiles p_{25} y p_{75} para distribuciones no normales. Los valores mínimos y máximos se han incluido si ayudan en la descripción de la distribución.

Para el análisis de la asociación bivalente entre los factores de riesgo cualitativos y la recurrencia de la pancreatitis hemos utilizado el test de la Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. La asociación entre los factores de riesgo cuantitativos y la recurrencia hemos empleado el test t de Student para variables con distribución normal. Las variables continuas con distribución no Normal se han transformado a Normales tomando sus logaritmos neperianos.

Las comparaciones entre grupos que incluyen el análisis de los tiempos de espera se han llevado a cabo con la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney.

La significación estadística se ha fijado en p-valores bilaterales $< 0,05$.

7. ASPECTOS ÉTICOS

El desarrollo del estudio no alteró en modo alguno el tratamiento médico o quirúrgico habitual de los pacientes incluidos, motivo por el que no fue necesario la realización de un consentimiento informado específico.

El estudio fue evaluado y aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell que consideró:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudiera derivarse de su participación en el estudio
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos
- El Comité acepta la realización del estudio en el Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell

RESULTADOS

Resultados

Hemos incluido en el estudio 296 pacientes que han ingresado en 386 ocasiones: 351 ingresos han sido por episodios de pancreatitis aguda litiásica (primer episodio y recurrencias) y 35 han sido por otros motivos de reingreso relacionados con su patología biliopancreática (*gráfico 1*).

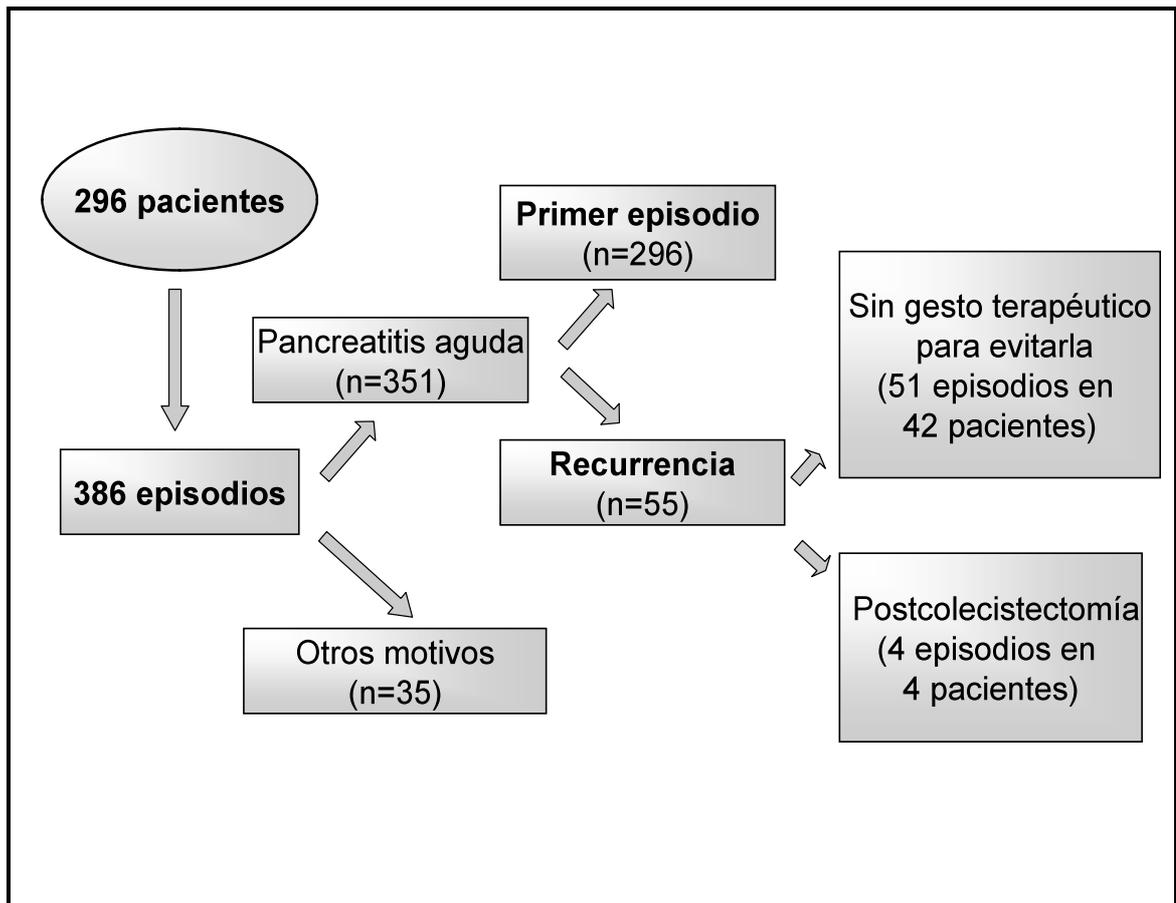


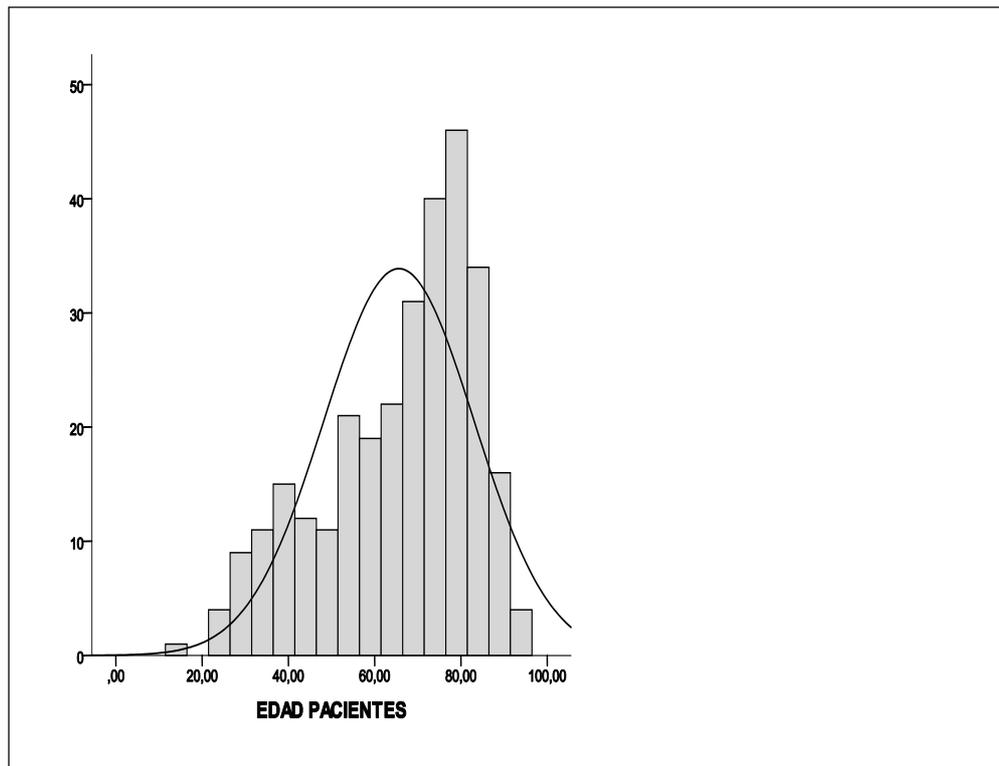
Gráfico 1. Distribución general de pacientes y episodios

1. DESCRIPCION DE LA POBLACIÓN

1.1. Distribución de la edad

La edad de nuestros pacientes ha sido de 70 años de mediana (p_{25} 54- p_{75} 79) (tabla 11)

Tabla 11. Distribución de la edad



1.2. Consumo de alcohol

Ninguno de nuestros enfermos consumía más de 80 gramos de alcohol al día

1.3 Triglicéridos en plasma

Ninguno de nuestros pacientes tenía cifras de triglicéridos superior a 500mg/dL en el ingreso

1.4. Distribución del sexo

173 (58%) han sido mujeres y 123 (42%) hombres (gráfico 2)

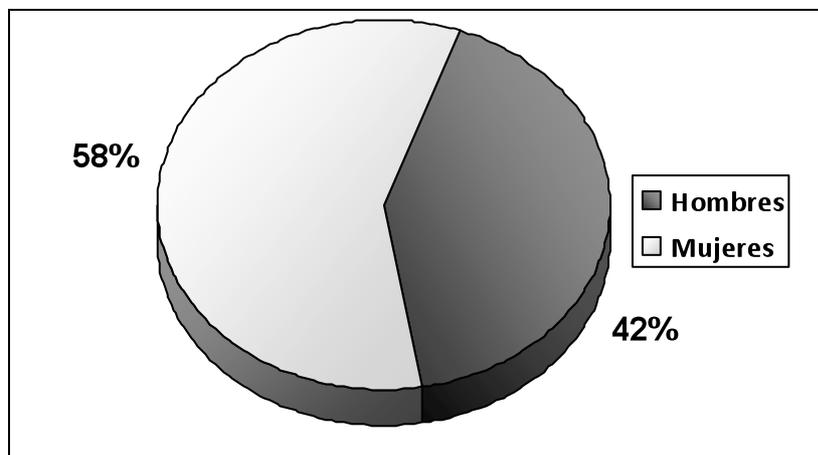
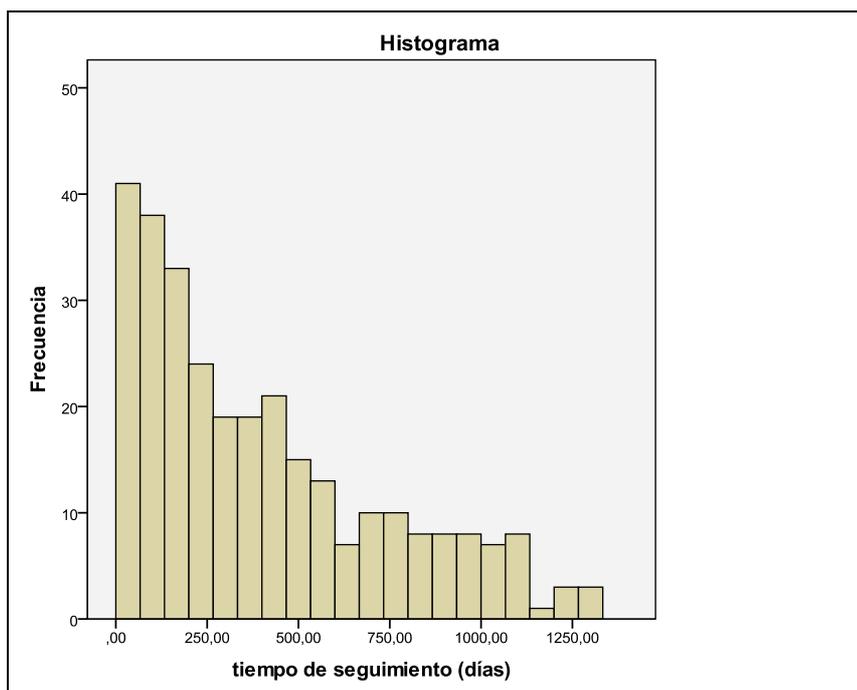


Gráfico 2. Distribución del sexo

1.5. Tiempo de seguimiento

Los enfermos se han seguido durante 309 días de mediana (p_{25} 127- p_{75} 569) (tabla 12).

Tabla 12. Tiempo de seguimiento



2. COLECISTECTOMÍAS Y COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CREP) TRAS UN EPISODIO DE PAL

2.1. Porcentaje de colecistectomías

Se ha realizado colecistectomía en 209 pacientes (70,6%) (gráfico 3)

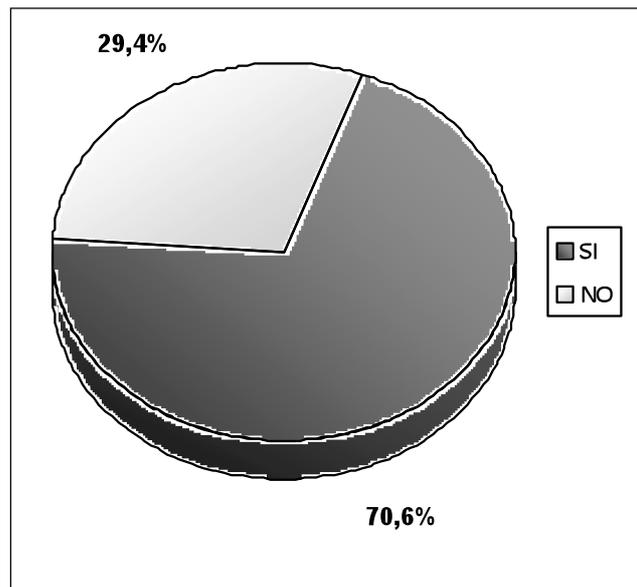


Gráfico 3. Porcentaje de pacientes sometidos a colecistectomía

Estudio comparativo entre la edad y el porcentaje de colecistectomías

Los pacientes mayores de 70 años se han operado con menor frecuencia (tabla 13)

Colecistectomía	Edad		Total
	<70	≥70	
No	25 17,6%	62 40,3%	87
Si	117 82,4%	92 59,7%	209
Total	142	154	296

p = 0,000

Tabla 13. Porcentajes de colecistectomía en función de la edad

2.2. Tiempo de espera hasta la colecistectomía

El tiempo de espera hasta la colecistectomía ha sido de 97 días de mediana (p₂₅ 60- p₇₅ 173) (gráfico 4)

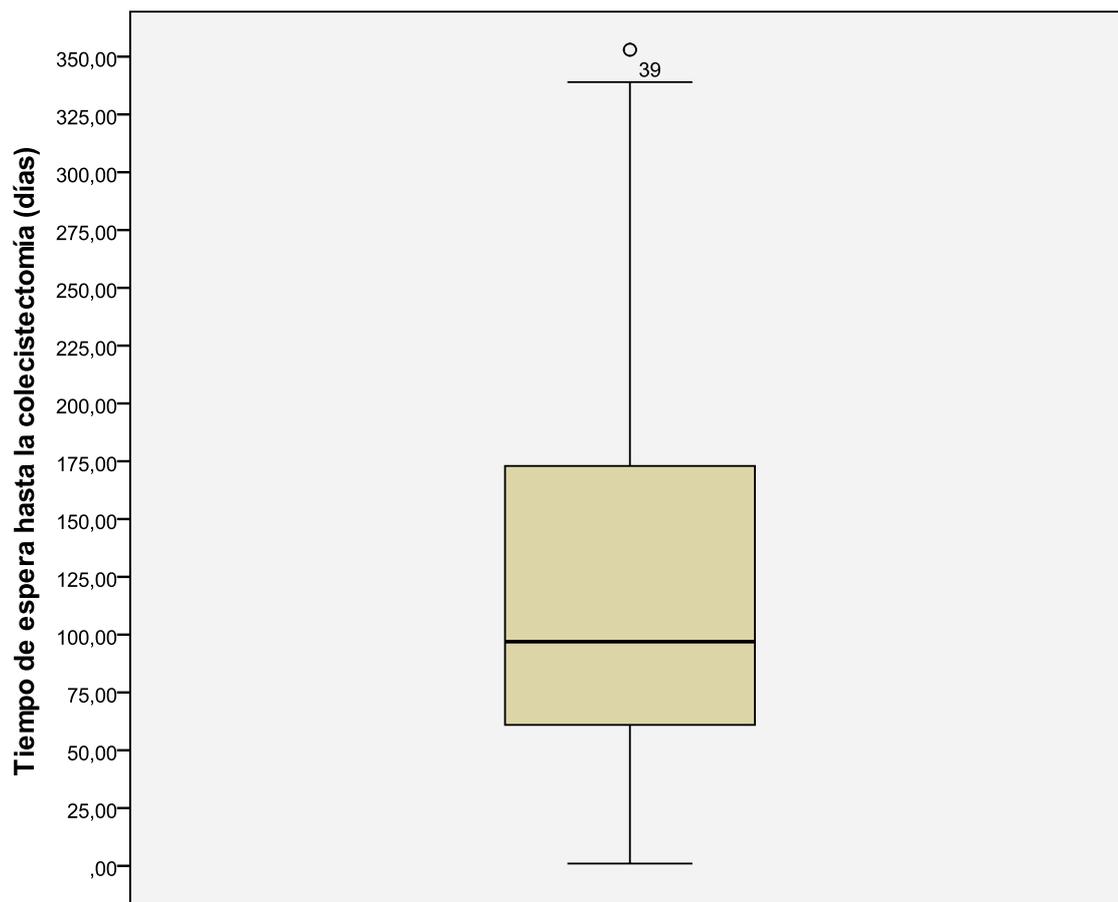


Gráfico 4. Tiempo de espera hasta la colecistectomía (se han excluído 6 casos exteriores y 7 alejados de la parte superior)

Estudio comparativo entre la gravedad de la pancreatitis y el tiempo de espera hasta la colecistectomía.

Los casos leves se han operado con 96 días de espera y las graves con 105 sin que existan diferencias significativas ($p=0,992$) (gráfico 5)

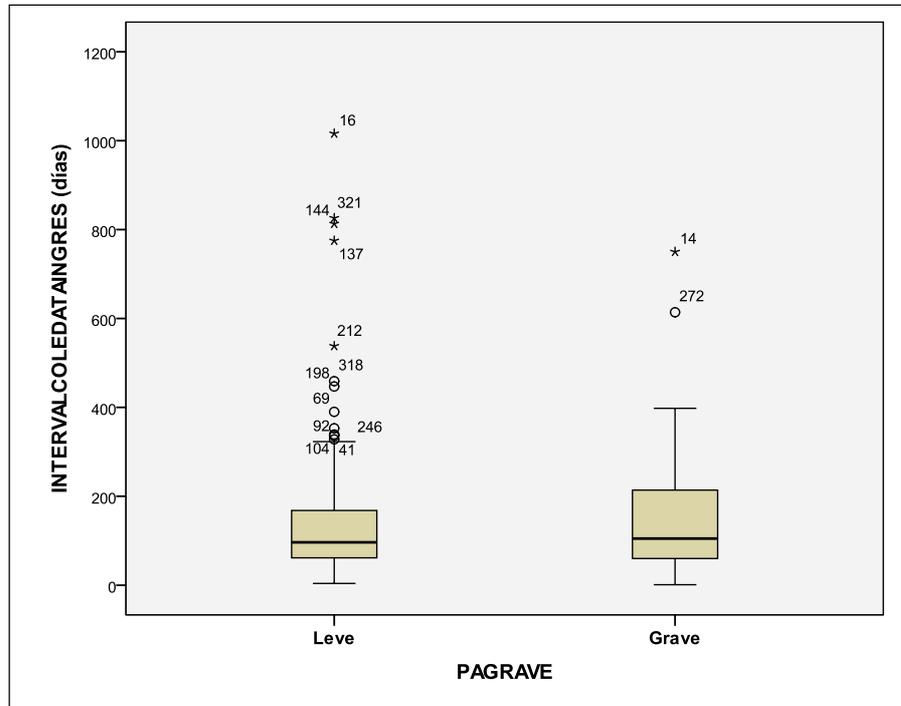


Gráfico 5. Comparativa tiempo de espera colecistectomía por la gravedad de la pancreatitis

Estudio comparativo entre la edad del paciente y el tiempo de espera hasta la colecistectomía.

Los pacientes mayores se han operado más tarde (tabla 14)

Tabla 14. Modelo de regresión que compara la edad del paciente con el tiempo de espera hasta la colecistectomía

Modelo	Coeficientes no estandarizados		
	B	Error típ	Sig
Constante	60,088	9,472	0,129
Edad	1,324	0,610	0,031

2.3. Pancreatitis aguda litiásicas no colecistectomizadas. Motivo de no intervención.

Las 87 pancreatitis aguda litiásicas (20,4%) no operadas han sido por los siguientes motivos (gráfico 6):

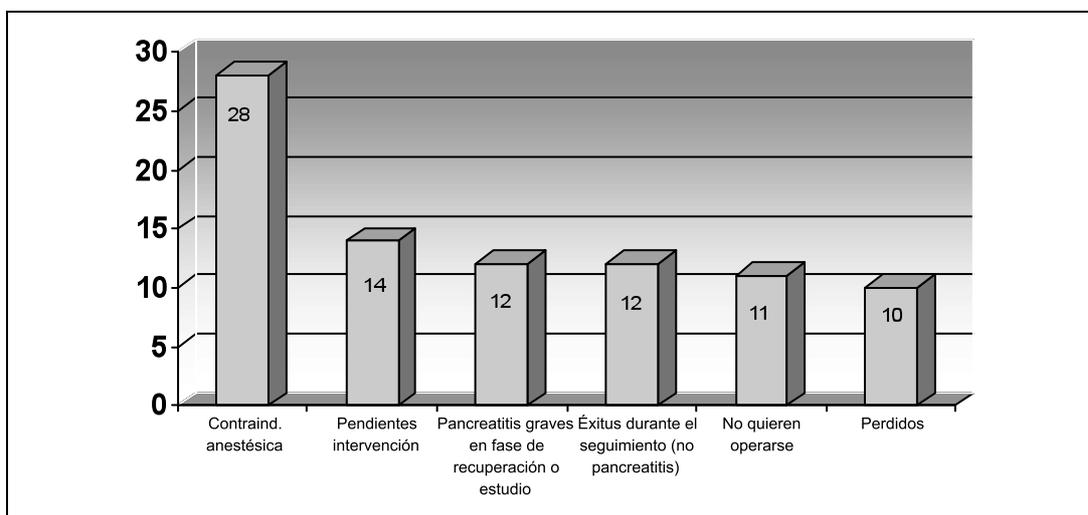


Gráfico 6. Motivo de no operarse

La edad de los pacientes en cada grupo ha sido:

Tabla 15. Edad de los pacientes y motivos de no operarse

Motivo de no colecistectomía	Edad (mediana)
Contraindicación anestésica	83
Pendientes de intervención	70
PAG en fase de recuperación o estudio	72
Éxito durante el seguimiento	79
No quieren operarse	83
Perdidos	57

2.4. Porcentaje de CREPs e intervalo de tiempo hasta su realización

Se han realizado 73 CREPs en 64 pacientes (22%). El intervalo de tiempo entre el ingreso y la realización del CREP ha sido de 10 días de mediana (p₂₅ 4- p₇₅ 65). De los 87 pacientes no operados se ha realizado CREP como único gesto terapéutico que puede influir en la recurrencia en 21 casos (24%). Por tanto, se ha realizado colecistectomía o CREP a 230 pacientes (78%) (gráfico 7)

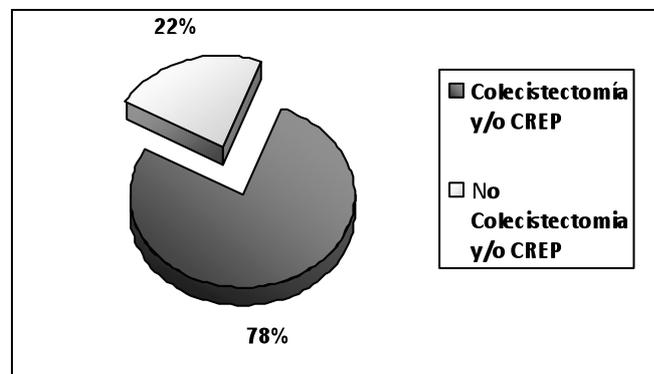


Gráfico 7. Porcentaje de enfermos a los que se les ha realizado colecistectomía o CREP

2.5. Coledocolitiasis después de una pancreatitis aguda litiásica

Se ha detectado coledocolitiasis, todas ellas mediante CREP, en 56 pacientes (19%); en más de un tercio (37,5%) ha sido en forma de barro biliar (gráfico 8)

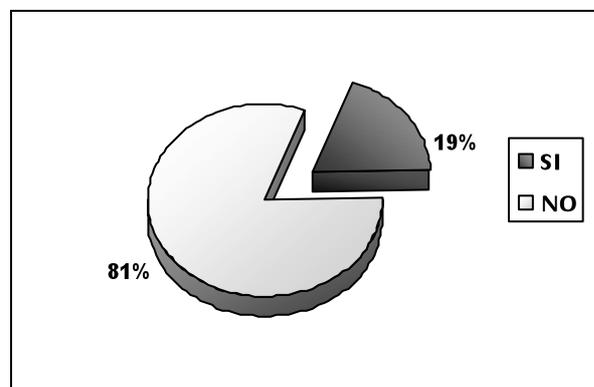


Gráfico 8. Porcentaje de coledocolitiasis después de un episodio de pancreatitis aguda litiásica

3. RECURRENCIAS Y OTROS MOTIVOS DE REINGRESO

3.1. Pacientes que presentan recurrencia

El porcentaje de pacientes que han recurrido después de un episodio de pancreatitis aguda litiásica sin que se les haya realizado colecistectomía o CREP ha sido del 14%; 42 de los 296 pacientes (*gráfico 9*)

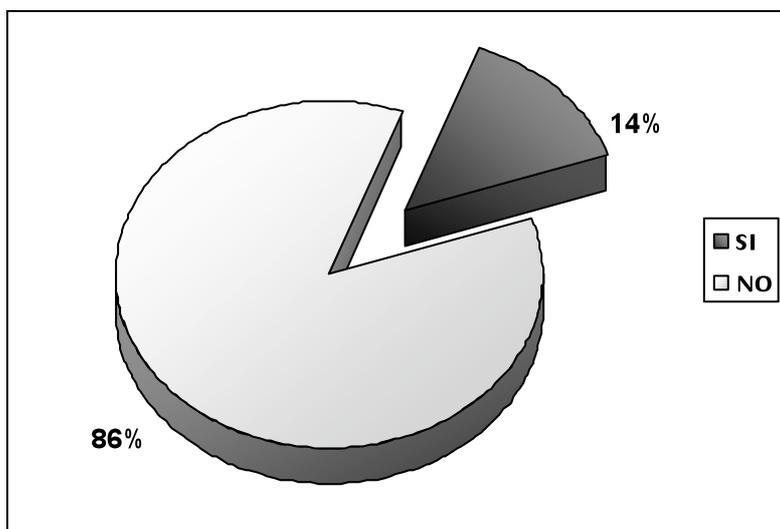


Gráfico 9. Porcentaje de recurrencias

De los 42 pacientes que han recurrido, 35 lo han hecho en una ocasión, 5 en dos y 2 en tres veces (*gráfico 10*) con lo que el total de episodios recurrentes sin colecistectomía han sido 51.

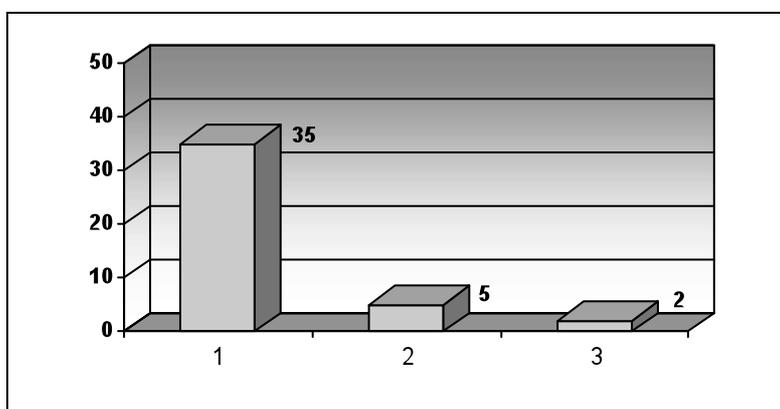


Gráfico 10. Número de recurrencias

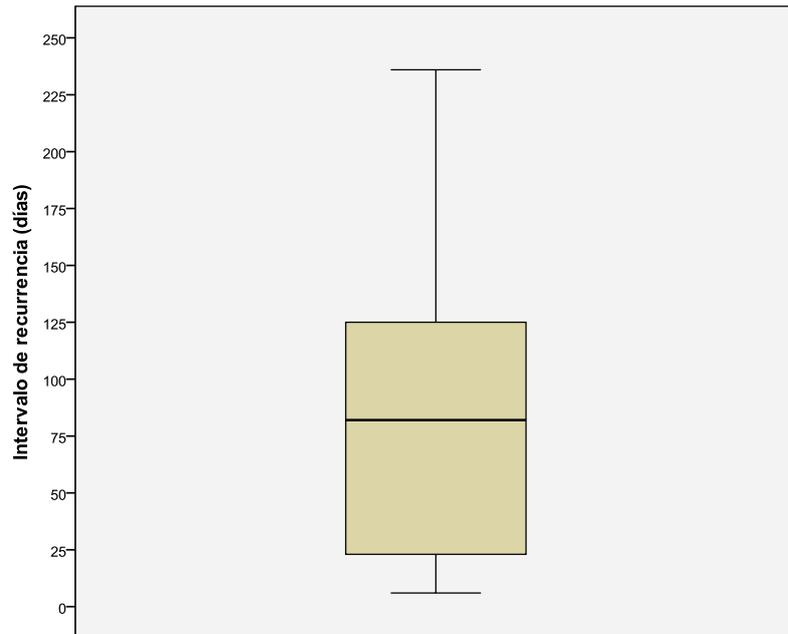
3.2. Intervalo de recurrencia

Las recurrencias de la pancreatitis aguda han aparecido en un intervalo de tiempo que tiene 82 días de mediana (p_{25} 22- p_{75} 126) (tabla 16)

Tabla 16. Distribución del intervalo de recurrencia (se han excluido los 7 casos que han recurrido más allá de 250 días: 3 externos y 4 alejados)

Mediana	82
Mínimo	6
Máximo	767
p_{25}	22
p_{75}	126

¹En días



3.3. Pacientes que presentan recurrencia después de colecistectomía

4 pacientes (2%) han presentado una recurrencia después de la colecistectomía (gráfico 11)

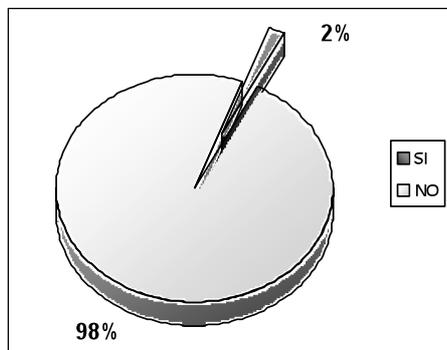


Gráfico 11. Porcentaje de recurrencias después de colecistectomía

El intervalo de tiempo de aparición de la recurrencia después de la colecistectomía y la presencia (o no) de coledocolitiasis quedan reflejados en la siguiente tabla (*tabla 17*). Tan solo en uno de los cuatro casos se detectó la presencia de coledocolitiasis.

Tabla 17. Detalle de las recurrencias post colecistectomía

Caso	Tiempo colecistectomía-recurrencia (días)	Presencia de coledocolitiasis
1	1	No
2	12	No
3	180	No
4	180	Sí

3.4. Pacientes que presentan recurrencias después de CREP

Tras la realización de una CREP (con o sin colecistectomía) no hemos observado ninguna recurrencia en el periodo de tiempo analizado.

3.5. Otros motivos de reingreso (no pancreatitis)

Después de un episodio de pancreatitis aguda 35 pacientes (9%) han reingresado por otros motivos relacionados con su patología biliopancreática pero diferente a una pancreatitis aguda (*gráfico 12*)

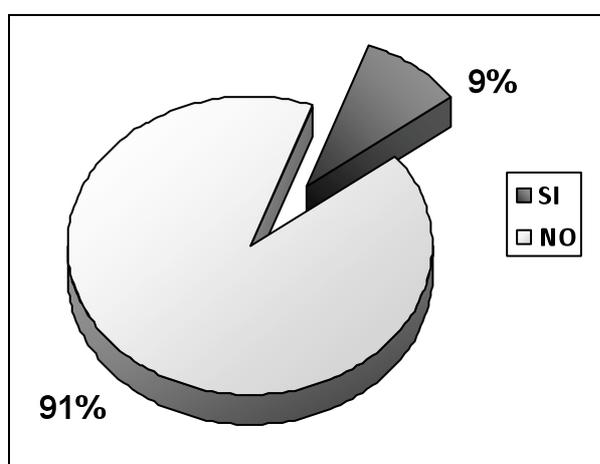


Gráfico 12. Pacientes que reingresan por otros motivos

Los otros motivos de reingresos (no pancreatitis) quedan reflejados en el siguiente gráfico (*gráfico 13*):

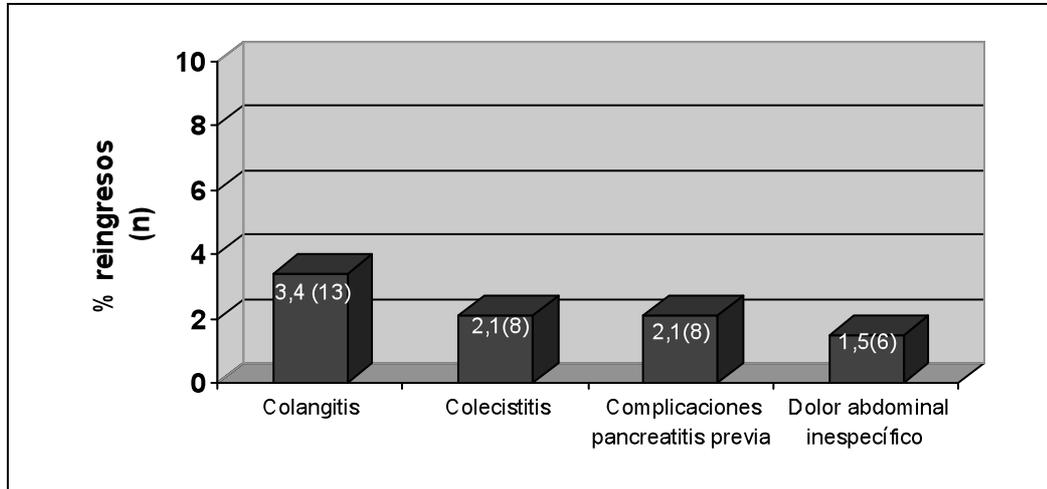


Gráfico 13. Otros motivos de reingreso

La colecistitis ha sido motivo de reingreso en 8 ocasiones (2,1%). Se han presentado con un intervalo de tiempo de 215 días de mediana (p_{25} 29 p_{75} 504) (*tabla 18*)

n	8
p_{25}	29
p_{75}	504
Mediana	215

Tabla 18. Intervalo de aparición de la colecistitis tras un episodio de pancreatitis aguda

La colangitis ha sido motivo de reingreso en 13 ocasiones (3,4%). Cinco (38%) ya tenían una CREP previa y 6 se han presentado en pacientes ya colecistectomizados.

Ocho reingresos (2,1%) han estado relacionados con complicaciones de episodios previos de pancreatitis. Las complicaciones se especifican en la siguiente tabla (*tabla 19*)

Tabla 19. Reingresos por complicaciones de la pancreatitis previa

Fiebre	2
Absceso pancreático	3
Malestar general	2
Pseudoquiste pancreático complicado	1

Seis enfermos (1,5%) han reingresado por dolor abdominal o malestar general no atribuible a ninguno de los grupos anteriores.

4. DESCRIPCIÓN DE LOS EPISODIOS DE PANCREATITIS AGUDA

4.1. Distribución de la estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria ha sido de 7 días de mediana (p_{25} 5 días, p_{75} 11 días) (gráfico 14).

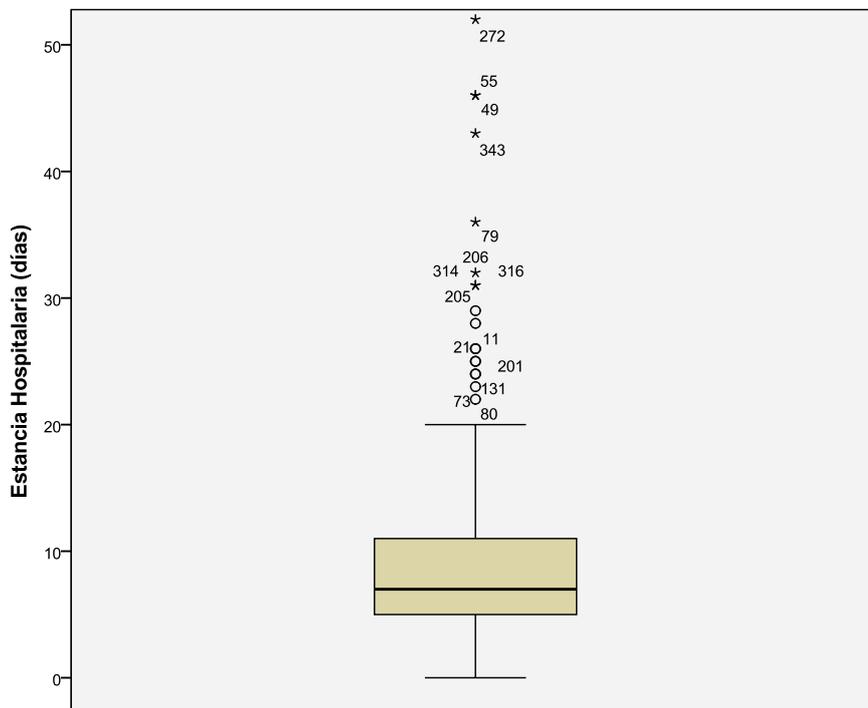


Gráfico 14. Distribución de la estancia hospitalaria (existen 5 casos alejados que superan los 50 días)

4.2. Mortalidad

Trece pacientes (3,7%) han fallecido, la mayoría (n=12) durante el primer episodio.

La mortalidad ha sido del 13% en las pancreatitis graves y del 1,4% en las leves

La edad de los pacientes fallecidos ha sido de 80 años de mediana (p_{25} 71, p_{75} 85)

4.3. Intervenciones quirúrgicas urgentes

11 (3%) pacientes han sido operados de forma urgente por pancreatitis aguda grave por los siguientes motivos (*tabla 20*). La mayoría (10) se han operado durante el primer ingreso. Se ha realizado colecistectomía en 9 de los 11

Tabla 20. Motivo de intervención quirúrgica urgente de las pancreatitis aguda

Motivo 1 ^a intervención	Motivo 2 ^a intervención	Motivo 3 ^a intervención	Motivo 4 ^a intervención
Necrosis infectada			
Necrosis infectada			
Complicación CREP	Isquemia intestinal		
Necrosis infectada			
Necrosis infectada	Necrosis infectada	Extracción malla	
Necrosis infectada			
Abdomen agudo	Isquemia intestinal		
Necrosis infectada	Isquemia intestinal	Drenaje coleperitoneo	Retirada de malla
Necrosis infectada	Perforación intestinal	Fístula pancreática	
Necrosis infectada			
Necrosis infectada			

4.4. Características de los episodios de pancreatitis aguda recurrente

Los episodios recurrentes de pancreatitis aguda han sido menos graves y han tenido menor mortalidad.

La tabla siguiente (*tabla 21*) compara la edad, la estancia, el porcentaje de casos graves y la mortalidad entre el primer episodio de pancreatitis y los episodios recurrentes.

Tabla 21. Características de los episodios de pancreatitis aguda recurrente

	1er episodio (n=296)	Recurrentes (n=55)
Edad (años)	70	73
Estancia (días)	7	7
Casos graves	22,6% (n=67)	3,6% (n=2*)
Mortalidad	4%(n=12)	1,8% (n=1**)

* Los 2 casos graves recurrentes eran ya graves en el episodio inicial

** El paciente con recurrencia de la pancreatitis aguda que falleció se trata de una paciente con una esclerosis lateral amiotrófica ELA en fase muy evolucionada

5. FACTORES DE RIESGO DE RECURRENCIA

Al analizar las variables definidas en el estudio que pudieran estar relacionadas con la recurrencia hemos obtenido los siguientes resultados:

5.1. Tamaño de la litiasis

El tamaño de la litiasis ha sido de 1,94 cms de media (DE 0,93)

El tamaño de la litiasis no ha estado relacionado con la recurrencia (*tabla 22*)

Tabla 22. Comparación del tamaño de la litiasis y la recurrencia

Tamaño (cm)	Recurrencia	
	Si	No
Media	0,873	1,091
Desviación típica	0,7823	0,9632

p=0,233

5.2. Edad

La edad del paciente no ha estado relacionada con la recurrencia. No existe relación ni por grupos de edad (mayor o menor de 70 años) ni de forma global (*tabla 25*)

Tabla 23. Comparación de la edad y la recurrencia

Edad	Recurrencia					
	<70		≥70		Global	
	Si	No	Si	No	Si	No
Media	50,8	47,6	79,3	78,6	65,7	68,3
Desviación típica	13	13,7	5,8	5,3	17,4	17,2
p	0,614		0,42		0,628	

5.3. Sexo

El sexo del paciente no ha estado relacionado con la recurrencia (*tabla 24*)

Tabla 24. Tabla de contingencia que compara sexo y recurrencia

	Sexo		Total
	Hombre	Mujer	
No recurre	123 84,8%	177 85,9%	300 85,5%
Recurre	22 15,2%	29 14,1%	51 14,5%
Total	145 100%	206 100%	351 100%

$p = 0,774$

5.4. Dilatación de la vía biliar

Cuarenta y cinco episodios (15%) han presentado dilatación de la vía biliar.

Al analizar la relación entre dilatación de la vía biliar y la recurrencia hay que tener en cuenta dos aspectos:

1. La presencia de dilatación de la vía biliar está relacionada con la realización de una CREP. Es decir, a los enfermos que presentan una dilatación de la vía biliar se les realiza más CREPs (*tabla 25*).

Tabla 25. Tabla de contingencia que compara la dilatación de la vía biliar y la realización de una CREP

	Dilatación de vía biliar		Total
	No	Si	
CREP NO	265 86,6%	22 48,9%	287 81,8%
CREP SI	41 13,4%	23 51,1%	64 18,2%
Total	306 100%	45 100%	351 100%

$p = 0,000$

Resultados

2. Existe una interacción entre la CREP y la recurrencia. En nuestro estudio, no hemos tenido ninguna recurrencia en los enfermos que tras un episodio de PAL se les ha practicado una CREP (pag 77).

A los enfermos que presentan dilatación de la vía biliar se les practican más CREP y tras el CREP no hemos tenido recurrencias. Por tanto, podríamos llegar a la falsa conclusión de que los enfermos con dilatación de la vía biliar tienen menos recurrencias. Para evitar este sesgo, al analizar la relación entre dilatación de la vía biliar y recurrencia se han excluido los pacientes a los que se les ha realizado una CREP.(pag 77)

Teniendo en cuenta dichos aspectos, la presencia de dilatación de la vía biliar durante el episodio de pancreatitis aguda no ha estado relacionada con la recurrencia (tabla 26)

Tabla 26. Tabla de contingencia que compara la dilatación de vía biliar y la recurrencia

	Dilatación de vía biliar		Total
	No	Si	
No recurre	219 82,6%	17 77,3%	236 82,2%
Recurre	46 17,4%	5 22,7%	51 17,8%
Total	265 100%	22 100%	287 100%

p = 0,527

5.5. Variables bioquímicas

Los valores máximos de AST, Bilirrubina conjugada y FA quedan reflejados en la siguiente tabla (tabla 27)

Tabla 27. Resultados de los valores bioquímicos en los episodios de PAL

	Valores referencia	mediana	p25	p75
AST	0-32 (U/L)	230	92,5	409,5
Bilirrubina conjugada	0,1-0,25 (mg/dL)	1,1	0,5	2,82
FA	35-104 (U/L)	127	96	197,5

Al igual que la dilatación de la vía biliar, las alteraciones de la AST, FA y bilirrubina conjugada están relacionadas con la realización de una CREP (tabla 28). A los enfermos que presentan dichas alteraciones se les realiza más CREPs.

Tabla 28. Relación entre las alteraciones bioquímicas y la realización de una CREP (x3: valores tres veces superior al norma)

	AST x 3		BIL x 3		FA x 3	
	NO	SI	NO	SI	NO	SI
CREP NO	114 87%	173 78,6	145 90,6%	142 74,3%	280 82,8%	7 53,8%
CREP SI	17 13%	47 21,4%	15 9,4%	49 25,7%	58 17,2%	6 46,2%
p	0,032		0,000		0,17	

Por tanto, al igual que al analizar la relación entre la dilatación de vía biliar y la recurrencia, se han excluido los pacientes a los que se les ha realizado una CREP.

Resultados

Teniendo en cuenta dichos aspectos, las alteraciones de la AST, FA y bilirrubina conjugada no han estado relacionadas con la recurrencia (*tabla 29*)

Tabla 29. Estudio comparativo valores bioquímicos (en logaritmo) y recurrencia

	n	Media	Desviación típica	p
AST (Ln)				
• No recidiva	184	5,2199	1,10338	0,771
• Recidiva	45	5,2728	1,05046	
FA (Ln)				
• No recidiva	113	4,8575	0,51709	0,966
• Recidiva	27	4,8625	0,63523	
Bilirrubina (Ln)				
• No recidiva	178	-0,0122	1,09908	0,720
• Recidiva	44	-0,0785	1,09488	

5.6. Gravedad de la pancreatitis agudas

Doscientos ochenta y dos episodios (80%) han sido clasificados como leves (gráfico 15)

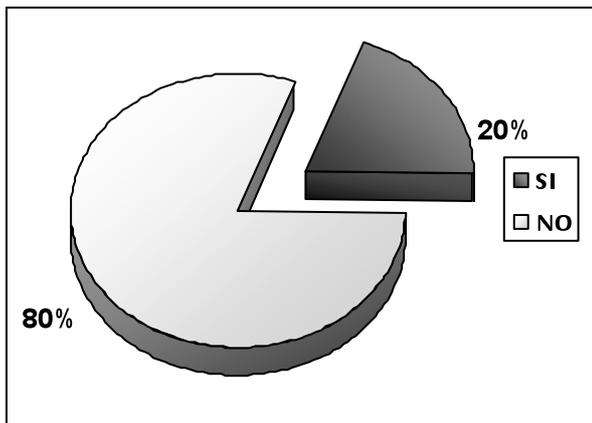


Gráfico 15. Porcentaje de pancreatitis agudas leves

La gravedad de la pancreatitis es un factor que ha estado relacionado con la recurrencia (tabla 30). Los pacientes con pancreatitis aguda leve han tenido un mayor porcentaje de recurrencia

Tabla 30. Tabla de contingencia que compara la levedad de la pancreatitis y la recurrencia

	Pancreatitis aguda		Total
	Leve	Grave	
No recurre	236 83,7%	64 92,8%	300 85,5%
Recurre	46 16,3%	5 7,2%	51 14,5%
Total	282 100%	69 100%	351 100%

p = 0,036

DISCUSIÓN

Justificación del estudio

En la introducción hemos comentado que la pancreatitis aguda es una enfermedad importante en los países desarrollados (elevada incidencia, mortalidad no despreciable e importante consumo de recursos sanitarios) en la que a pesar de los múltiples avances en el conocimiento de su fisiopatología el tratamiento más eficaz continua siendo puramente sintomático y no específico^{18,24,37}. También hemos explicado que la pancreatitis aguda tiene tendencia a recurrir sobre todo si persisten las causas que la provocaron^{65,66}.

La litiasis biliar es la causa más frecuente de pancreatitis aguda en nuestro entorno. El primer problema que se nos plantea es ¿cuándo podemos decir que la litiasis biliar es la causa de una pancreatitis y por tanto, estamos ante una pancreatitis aguda litiásica? La importancia de una clara definición de una PAL es evitar la inclusión de pacientes que presenten otros factores etiológicos asociados (fundamentalmente alcohol y hipertrigliceridemias) que pudieran influir en la recurrencia. A pesar de que no existe una norma establecida, los autores que la definen utilizan criterios similares a los nuestros^{78, 85,86, 87, 88}. Hemos establecido que la litiasis biliar es la causa de una pancreatitis aguda cuando se cumplen los siguientes criterios:

- Se confirma la presencia de litiasis o barro biliar mediante exploraciones complementarias (principalmente ecografía abdominal)
- No existe un consumo de alcohol superior a 80gr/día
- No existe una cifra de triglicéridos en sangre superior a 500 mg/dl
- Las otras causas de pancreatitis no se han demostrado.

Ante una pancreatitis aguda litiásica se han propuesto a lo largo de los años diferentes estrategias terapéuticas^{89,22} para influir en su evolución, intentando sobre todo evitar las recurrencias.

En 1978, Acosta et al⁹⁰ propuso la colecistectomía junto con la exploración de la vía biliar y esfinterotomía. Desde entonces dos hechos han marcado las

opciones terapéuticas en el manejo de la PAL. En primer lugar, la introducción de la CREP en el manejo de la coledocolitiasis asociada a la PAL⁹¹ y posteriormente la incorporación de la colecistectomía laparoscópica en pacientes que hubiesen superado un episodio de PAL⁹².

Actualmente las guías clínicas de mayor aceptación internacional^{61,67,68,69} recomiendan la colecistectomía o en determinados casos el CREP para evitar la recurrencia. La colecistectomía es un procedimiento quirúrgico con un coste económico importante y con unas complicaciones asociadas no despreciables. El coste económico de la colecistectomía laparoscópica se ha calculado en unos 3039 € (p₂₅ 2508, p₇₅ 4986)⁹³. Entre las complicaciones destacan las lesiones de la vía biliar. En 1987, la introducción del abordaje laparoscópico en la colecistectomía supuso un incremento importante de estas lesiones, con una incidencia que alcanzó cifras del 2-3%, estabilizada en la actualidad entre el 0,3-0,8%. Otras complicaciones que se han de tener en cuenta son: la perforación de víscera hueca, la hemorragia y las lesiones vasculares⁹⁴. La CREP es un procedimiento endoscópico agresivo que también tiene efectos adversos importantes entre los que destaca la pancreatitis aguda. Hiperamilasemia asintomática aparece en el 35-70% de los pacientes a los que se les practica una CREP y pancreatitis aguda en un 0.4%-1.5% de los pacientes sin esfinterotomía y en un 1.6-5.4% con esfinterotomía. Otras complicaciones asociadas al CREP son: hemorragia, perforación y colangitis^{95,96,97}.

En dicho contexto, al que hay que añadir la actual situación de crisis económica, está justificado un estudio, en nuestro medio, de la recurrencia que se intenta evitar.

Presentamos el primer trabajo que estudia la recurrencia de la pancreatitis aguda litiásica en nuestro medio y los posibles factores de riesgo asociados.

¿Por qué este tipo de estudio?

El estudio ideal para analizar las recurrencias consistiría en aquel que durante el seguimiento de los pacientes, tras un episodio de pancreatitis aguda litiásica, no

fueran sometidos a ningún gesto terapéutico que influyera en la posible recurrencia. Es decir, ni colecistectomía ni CREP. Pero, las recomendaciones actuales del tratamiento de la pancreatitis aguda litiásica no permiten, desde el punto de vista ético, ni clínico, el planteamiento de estos estudios en humanos.

Por otro lado, la situación de nuestro sistema sanitario, con largos tiempos de espera para las intervenciones quirúrgicas en general y para la colecistectomía en particular, permite el planteamiento de estudios observacionales como el nuestro.

El hecho de ser un estudio observacional es otra de las limitaciones del presente trabajo puesto que las técnicas de control de errores son más limitadas.

Aspectos descriptivos

En total hemos incluido 296 pacientes en un período de 4 años lo que supone una incidencia 17,5 de nuevos episodios de pancreatitis aguda de origen litiásico por 100.000 habitantes y año. Es la incidencia más alta encontrada en Europa ¹⁶ (*figura 7*). Es posible que ello se deba a que nuestro estudio es el más reciente; la última publicación encontrada que analiza la incidencia de pancreatitis es del año 2000 ¹⁶. La esperanza de vida ha aumentado en los últimos años (Instituto Nacional de Estadística) y la incidencia de la PAL, como hemos visto en la introducción, aumenta con la edad.^{16,52}

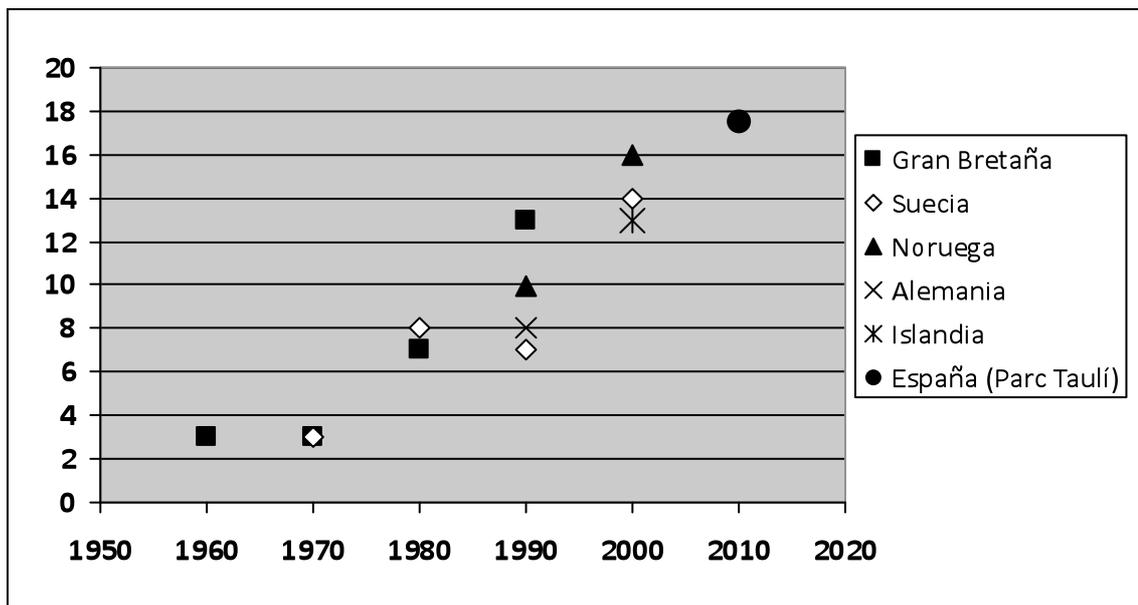


Figura 7. Incidencia anual /100.000 hab de nuevos episodios de PAL en diferentes países europeos y su evolución a lo largo de los años

En efecto, la edad de nuestros pacientes, con 70 años de mediana y un 25% de los enfermos que superan los 79 años, apoya la tendencia, ya demostrada en otros estudios^{16,63}, que los enfermos con pancreatitis aguda son cada vez de mayor edad. Es un dato que hay que tener en consideración puesto que estamos proponiendo para evitar la recurrencia procedimientos no exentos de complicaciones (colecistectomía y/o CREP) a enfermos cada vez más mayores, con más morbilidad asociada y por tanto que necesitarán más recursos sanitarios. La colecistectomía en el anciano se asocia a mayor duración de la intervención, mayor estancia hospitalaria y mayor número de complicaciones^{98,99, 100}.

En nuestro trabajo predominan los pacientes del sexo femenino (58%) debido a que tan sólo hemos incluido las pancreatitis agudas de etiología litiásica. Éstas son más frecuentes en el sexo femenino mientras que las de etiología alcohólica predominan en los hombres.

Porcentaje de colecistectomías tras un episodio de PAL

Del total de 296 pacientes incluidos en el estudio se ha practicado la colecistectomía a 209 (70,6%) a lo largo del período de seguimiento (309 días de mediana). Las guías clínicas de mayor aceptación internacional recomiendan la colecistectomía después de un episodio de pancreatitis aguda litiásica ^{61,67,68,69}. Dentro de las mismas guías clínicas existen unos estándares de referencia en el tratamiento de estos pacientes, como son una mortalidad inferior al 10% y un diagnóstico etiológico superior al 80% de los casos. Pero no hay estándares de referencia del porcentaje de enfermos que acaban siendo colecistectomizados tras un episodio de pancreatitis aguda litiásica. Al revisar la literatura, son pocos los trabajos que analizan el porcentaje de colecistectomías tras una PAL (*tabla 31*). Sandzén en Suiza ⁵⁰ presenta porcentajes de colecistectomías que van del 18.8% durante el periodo 1988-1992 al 26,9% durante el periodo 1998-2003. En Alemania, Lankisch describe porcentajes de colecistectomía que van del 23% en el 2005 ¹⁰¹ al 50% en el 2009 ¹⁰². En UK, Cameron en 2004 ⁷⁴ y Modifi en 2007¹⁰³ presentan porcentajes del 75 y del 88% respectivamente. En Holanda, Bakker en el 2011¹⁰⁴ practican la colecistectomía en un 67% de pacientes con pancreatitis aguda litiásica previa pero en su trabajo tan sólo se analizan las PAL leves.

Tabla 31. Porcentaje de colecistectomías después de una PAL

País	Año	Autor	Porcentaje de colecistectomías
Suecia	1988-1992	Sanzén	18,8%
Suecia	1998-2003	Sanzén	26,9%
Alemania	2005	Lankisch (149)	23%
Alemania	2009	Lankisch (149)	50%
Holanda	2011	Bakker (149)	67% ¹
España	2011	Romaguera	70,6%
UK	2004	Cameron (31)	75%
UK	2007	Modifi (170)	88%

¹Sólo de las leves

Nuestros resultados con un 70,6% de colecistectomías tras una PAL se sitúan en la parte alta de los datos internacionales publicados (*gráfico 16*).

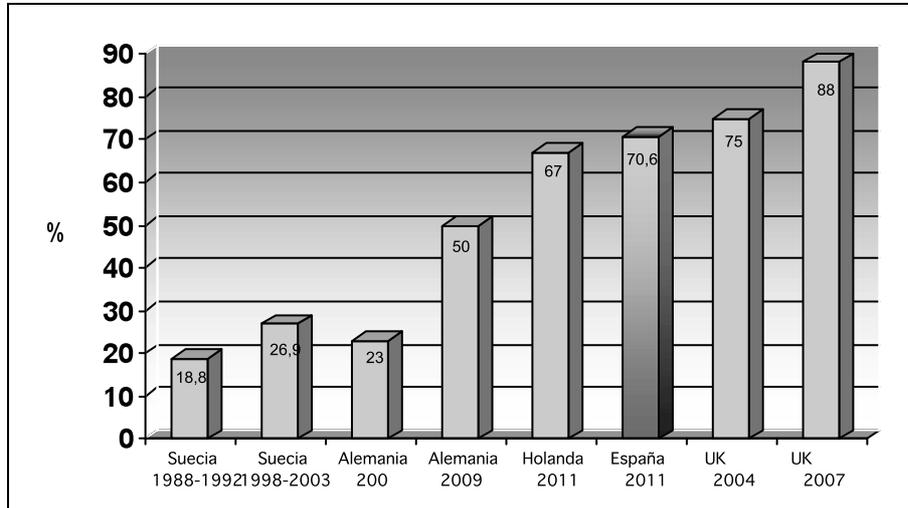


Gráfico 16. Porcentaje de colecistectomías después de una PAL

Según nuestros resultados, tenemos tendencia a operar en menor porcentaje a los pacientes de mayor edad (*tabla 13*). El motivo de ello no ha sido tema fundamental de nuestro estudio pero en la *tabla 17* se observan dos datos que pueden explicar nuestra tendencia: las edades de los pacientes que no se operan por contraindicación anestésica (87 años) o porque rechazan la intervención quirúrgica (83 años) son más altas que la de la población general que ha presentado una PAL (70 años).

Intervalo de colecistectomía

Las guías actuales recomiendan la colecistectomía precoz (durante el mismo ingreso o en un tiempo de espera no superior a 2 semanas), sobre todo en los casos leves ^{61,67, 69}. Nuestros resultados se alejan de dichas recomendaciones. La colecistectomía la realizamos en un intervalo de tiempo de 97 días de mediana desde la fecha del primer ingreso. La mayoría de enfermos los operamos entre los días 60 y 173 (*gráfico 4*). A pesar de nuestra demora, nuestro porcentaje de recurrencia no es demasiado elevado, situándose en la parte central de todos los estudios analizados (*gráfico 17*). Además, las

recurrencias no son más graves ni tienen más mortalidad que los primeros episodios de PA (*tabla 21*).

Tampoco operamos antes los casos leves (*gráfico 5*). En este aspecto puede influir que 11 pacientes con episodios de pancreatitis agudas graves se han operado de con carácter urgente por complicaciones (*tabla 20*) y a 9 se les ha asociado la colecistectomía.

La demora en la realización de la colecistectomía tras una PAL no es un problema particular nuestro. Al revisar lo publicado por otros grupos observamos que predominan los trabajos que como nosotros presentan serias dificultades en el cumplimiento de los tiempos de espera^{63,77,78, ,96,104, 105,106,107,108}.

La demora revelada en los estudios analizados es especialmente más larga en las personas de mayor edad¹⁰⁹. Nuestros resultados coinciden con ello y también presentan un tiempo de espera significativamente superior en las personas de mayor edad (*tabla 15*). Por tanto, tenemos tendencia a operar más tarde a las personas de mayor edad. .

El motivo fundamental que explica la demora es la limitación de los recursos sanitarios. La colecistectomía precoz después de un episodio de pancreatitis aguda litiásica requiere disponer de toda la infraestructura necesaria (estudios preoperatorios, valoración anestésica, disponibilidad de quirófanos, de camas hospitalarias y de cirujanos) para plantear intervenciones quirúrgicas a corto plazo (menos de dos semanas), en un número importante de casos (alta incidencia de pancreatitis) y de forma no prevista (son enfermos que provienen de urgencias). La perspectiva económica, lejos de mejorar, tiene argumentos para empeorar, por lo que el número y el tiempo de espera de los enfermos pendientes de colecistectomía después de un episodio de PAL probablemente aumentará.

Este escenario, con esta demora, nos ha permitido realizar este estudio.

Porcentaje de recurrencia

En nuestro entorno, un 14% (n=42) de los pacientes que han presentado un primer episodio de pancreatitis aguda litiásica han tenido al menos una recurrencia. Por tanto, este es el porcentaje real de recurrencia de la pancreatitis aguda litiásica sin haber practicado ningún gesto terapéutico para evitarla.

La recurrencia es la base fundamental que justifica la colecistectomía y/o CREP. Al revisar los trabajos que han estudiado los porcentajes de recurrencia destaca un aspecto fundamental: la gran disparidad de resultados. Estos oscilan entre el 3%⁷⁷ y el 61%^{72,78} de recurrencias según la literatura (*tabla 32*)

Nealon et al¹¹⁰ se sorprende de no tener ninguna recurrencia en 109 pacientes que esperan a ser operados. Dos aspectos importantes hay que tener en cuenta en su estudio. El primero es que sólo incluye pancreatitis agudas graves, y tal como hemos visto en nuestros resultados (*tabla 30*) la gravedad de la PAL está relacionada inversamente con la recurrencia. El segundo es que no especifica el tiempo de seguimiento. Por otro lado, McCullough et al⁷⁷ se sitúa en un extremo del amplio intervalo de resultados con tan sólo un 3% de recurrencias. En el otro extremo tenemos a Frei et al⁷² y Alimoglu et al⁷⁸ que presentan recurrencias del 61%.

El trabajo de Frei, publicado en 1986, junto con el 32% de recurrencia de Ranson publicado en 1979⁷⁰ y el 45% de Delorio publicado en el 1995⁸⁵ son las referencias de recurrencia utilizadas para justificar la colecistectomía en dos de las más importantes guías internacionales de manejo de la pancreatitis aguda: la IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis⁶⁹ y la JPN Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis⁶⁷.

A un nivel más próximo, las Recomendaciones del Club Español Biliopancreático para el Tratamiento de la Pancreatitis Aguda¹¹¹ sitúan la recurrencia en un 25% de los enfermos, basándose en un estudio de 1978¹¹².

Tabla 32. Estudios que han analizado la recurrencia

	Años	Tipo estudio	n	Recurrencias (%)
Paloyan⁷³	1975	Retrospectivo	64	48
Frei⁷²	1986	Retrospectivo	133	61
Sargen⁷¹	2001	Prospectivo	76	9,2
Cameron⁷⁴	2004	Retrospectivo	77	7
Mor⁷⁵	1992	Retrospectivo	72	30
Nebiker⁸⁸	2009	Retrospectivo	112	13
McCullough⁷⁷	2003	Retrospectivo	164	3
Hernandez¹¹³	2004	Prospectivo	233	18
Ranson⁷⁰	1978	Retrospectivo	80	32
Ito¹¹⁴	2008	Retrospectivo	281	13
Monkhouse⁸¹	2009	Retrospectivo	153	13,7
Burch¹¹⁵	1990	Retrospectivo	200	35
Whitlock¹¹⁶	2010	Retrospectivo	248	5
Anderson^{63 (*)}	2004	Retrospectivo	1376	21
Lund⁸²	2006	Prospectivo	155	10
Delorio⁸⁵	1995	Retrospectivo	113	45
Nealon^{110 (**)}	2004	Prospectivo	109	0
Uomo¹¹⁷	1997	Prospectivo	26	57
Bakker¹⁰⁴	2011	Prospectivo	249	9,6
Chiang^{108 (***)}	2008	Retrospectivo	101	5
Alimoglu⁷⁸	2003	Retrospectivo	26	61
Lankisch¹⁰²	2009	Prospectivo	113	16
Lee⁷⁹	2008	Retrospectivo	25	60
Van Baal¹¹⁸	2012	Revisión	515	8
Romaguera	2011	Prospectivo	296	14

(*)todas las etiologías

(**) graves

(***) leves

En mayo de 2012 se ha publicado una revisión de conjunto que analiza 9 trabajos y presentan una recurrencia del 8% (43 pacientes de 515)¹¹⁸.

Nuestro resultado en cuanto al porcentaje de recurrencias, se sitúa en una zona central dentro del amplio intervalo de datos aportados por los diferentes estudios (*gráfico 17*). Evidentemente, el argumento para indicar la colecistectomía con la finalidad de evitar la recurrencia es distinto si hablamos de recurrencias del 3% ó del 63%. Nuestros resultados justifican el plantear la colecistectomía para influir en la recurrencia. Pero, en los enfermos mayores (tendencia natural de nuestra sociedad) o en los que presentan una elevada morbilidad, un porcentaje de recurrencia en nuestro entorno que se sitúan en el 14% debe de tenerse en cuenta al indicar la colecistectomía.

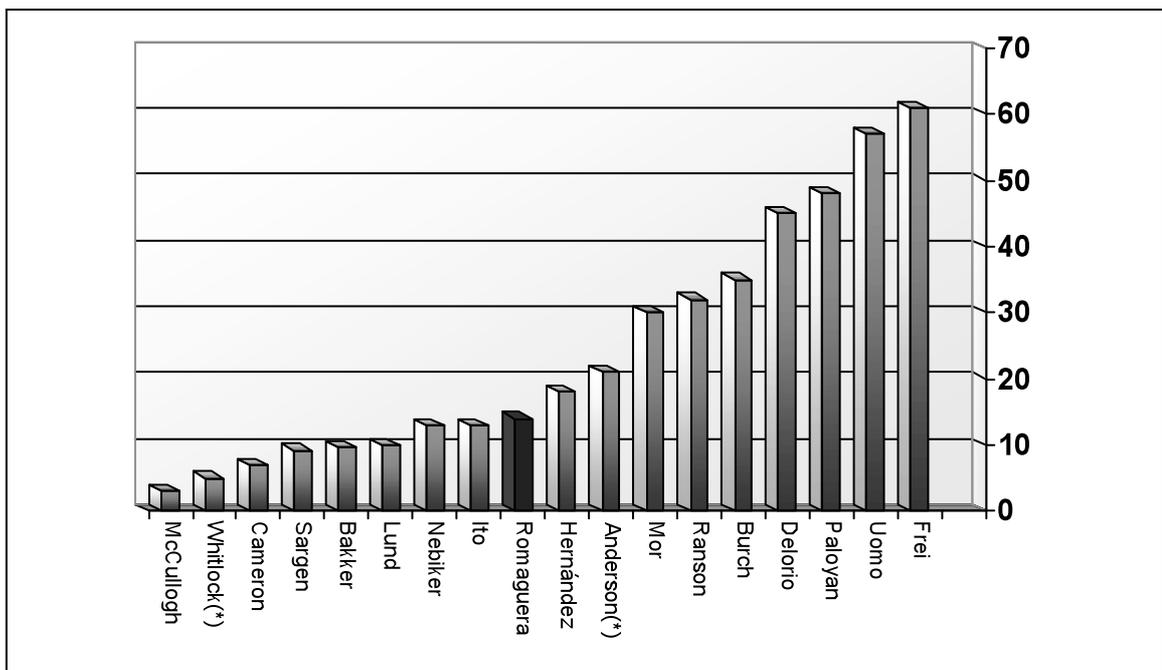


Gráfico 17. Porcentajes de recurrencia de los diferentes estudios
(*) todas las etiologías

Hay que tener en cuenta que a parte de reingresos por pancreatitis (recurrencias) los pacientes que han tenido una PAL pueden reingresar por otros motivos relacionados con su patología biliopancreática. Existen trabajos en los que incluso los otros motivos de reingreso comparten protagonismo con las recurrencias por pancreatitis^{77,81,118}. En nuestro trabajo no ocurre así y tan sólo un 9% de nuestros enfermos han reingresado por otros motivos (*gráfico 12*)

incluyendo 8 pacientes (*gráfico 13*) que reingresaron por complicaciones relacionadas con episodios de PA previos.

Entre los otros motivos, 13 reingresos (3,7%) han sido por colangitis. El porcentaje de reingresos por colangitis ha sido superior al encontrado en la literatura (0.8%)¹¹⁴. Es posible que ello se deba al elevado número de CREPs realizados en nuestro medio (hemos realizado CREP a un 22% de los enfermos con PAL). Hay que tener en cuenta que en 5 pacientes (38%) la colangitis aparece después de haberse realizado una CREP. La colangitis está descrita como complicación del CREP⁹⁷.

En cambio, nuestro porcentaje de reingresos por colecistitis (2.3%) es inferior a lo publicado (entre el 5 y el 9.1%)^{79,114}. El reingreso por colecistitis es otro motivo a tener en cuenta para plantear la colecistectomía tras un episodio de PAL.

Intervalo de recurrencia

Otro aspecto crucial es situar en el tiempo el momento de aparición de las recurrencias tras el primer episodio de PAL. Conocer el tiempo en que se producen las recurrencias es un argumento fundamental para indicar el momento más oportuno de la colecistectomía y/o CREP. Al revisar los trabajos que analizan el tiempo en el que aparecen las recurrencias también encontramos un problema importante. Presentan valores dentro de un intervalo de tiempo muy amplio: de 0 a 129 días (*tabla 33*). En un extremo, Zhang et al⁷⁶ describe que un 61% de las recurrencias ocurren antes de que el enfermo sea dado de alta del episodio de pancreatitis. Sin embargo, presenta un dato sorprendente: más de la mitad de las recurrencias que aparecen tras ser dados de alta se presentan después de un año. En el otro extremo, Hernández et al¹¹³ sitúa las recurrencias en un intervalo de 129 días. Pero el utiliza la media que no es el parámetro que mejor describa una variable que no sigue una distribución normal. Nuestros resultados, con 82 días de mediana (p₂₅ 22- p₇₅ 126), sitúan el intervalo de aparición de la recurrencia cerca de la parte más alta de todos los trabajos analizados (*gráfico 18*).

Tabla 33. Resumen de trabajos que estudian el tiempo de recurrencia

Autor	Intervalo de recurrencia
Zhang ⁷⁶	0 días de mediana (61% son antes del alta)
Whitlock ¹¹⁶	9 días de mediana (p ₂₅ 5- p ₇₅ 15)
Ito ¹¹⁴	19 días de mediana (intervalo 1-268)
Ranson ⁷⁰	Entre 14 y 330 días
Paloyan ⁷³	30 días de mediana
Bakker ¹⁰⁴	31 días de mediana *
Sargen ⁷¹	63 días de mediana.
Romaguera	82 días de mediana (p ₂₅ 22- p ₇₅ 126)
Hernandez ¹¹³	129±115.7 de media (intervalo 11-500)

(*)Reingresos

(**)Todas las etiologías

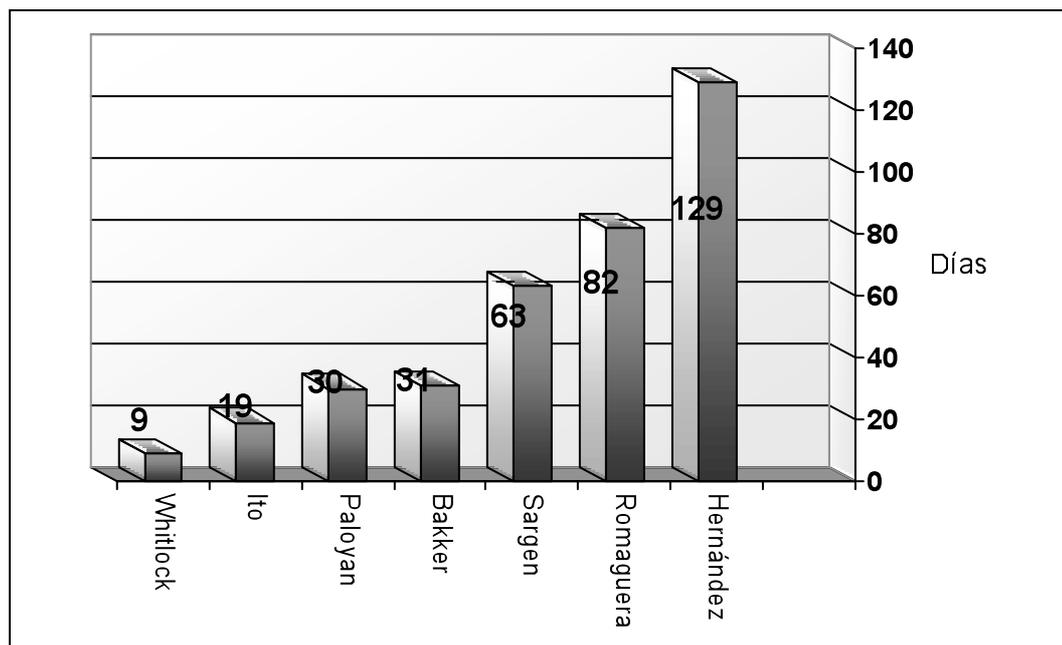


Gráfico 18. Intervalo de recurrencia de los diferentes trabajos

Los trabajos que defienden la colecistectomía precoz (durante el ingreso^{86, 87, 119} o antes de las dos semanas^{61,67,68} tras un primer episodio de pancreatitis aguda litiasica) no están claramente justificados por el intervalo en el que aparecen las recurrencias en nuestro entorno. Por otra parte, la seguridad de la colecistectomía precoz no está claramente demostrada^{120, 121 122} incluso existen trabajos que describen una mayor morbilidad y mortalidad^{21, 70,110}

Otro aspecto interesante es saber si las recurrencias son más graves que los primeros episodios. De ser así, el esfuerzo en evitarlas tendría que ser mayor. En nuestro trabajo, al igual que la literatura^{16,65}, las recurrencias tienen un porcentaje menor de casos graves (3,6%) y de mortalidad (1,8%). Además, en nuestro estudio, las dos recurrencias graves no provienen de episodios leves y el paciente fallecido durante la recurrencia se debe a su enfermedad de base, una esclerosis lateral amiotrófica en fase terminal.

Recurrencias post colecistectomía.

Moreau¹²³ afirmó en 1988 que el riesgo de recurrencia de pancreatitis después de la colecistectomía retornaba al de la población normal. En nuestros resultados, cuatro pacientes (2%) han recurrido después de la colecistectomía. Es un porcentaje muy escaso, similar a los presentados por la mayoría de autores^{102,104}. Dos trabajos describen recurrencias mucho más altas: Trna et al¹²⁴ presenta una recurrencia del 17% después de la colecistectomía y para Gloor et al¹²⁵ un 13% de las pancreatitis etiquetadas como litiásica aparecen en pacientes que ya están colecistectomizados. Algunos trabajos atribuyen las recurrencias en estos casos a coledocolitiasis residuales¹²⁵. En cambio, en nuestro caso, la coledocolitiasis residual no explica estas recurrencias puesto que en 3 de los 4 casos con recurrencias de PAL tras colecistectomía no se evidenció coledocolitiasis. (*tabla 17*)

Reingresos por colecistitis

La colecistitis tras un episodio de PAL (2,3% de casos) es el otro motivo que justifica la colecistectomía después de un episodio de pancreatitis aguda litiásica. En nuestro estudio los reingresos por colecistitis aparecen en un intervalo de tiempo de 215 días (*tabla 18*). El tiempo de aparición de la misma no justifica la colecistectomía precoz.

Factores de riesgo de recurrencia

Un aspecto fundamental de nuestro estudio ha sido identificar los posibles factores de riesgo de recurrencia con la finalidad de seleccionar enfermos en los que la colecistectomía y/o CREP estarían más justificados.

Hemos analizado variables relacionadas con aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos y de gravedad.

En los **aspectos epidemiológicos** hemos incluido la edad y el sexo. Según nuestros resultados la edad y el sexo no están relacionados con la recurrencia (tabla 23, tabla 24). Así pues, la recurrencia en las personas mayores es igual que en los jóvenes. No está justificado en términos de recurrencia, nuestra tendencia a operar menos a las personas de mayor edad. Nuestros resultados coinciden en estos aspectos con lo publicado en la literatura y ninguno de los trabajos analizados señala la edad o el sexo como factores de riesgo^{81, 76}

Basados en **aspectos etiopatogénicos** hemos analizado la dilatación de la vía biliar, las alteraciones bioquímicas y el tamaño de la litiasis. Como hemos visto en la introducción la obstrucción biliar es uno de los mecanismos fundamentales implicados en la etiopatogenia de la pancreatitis aguda litiásica^{13,25}. La obstrucción de la vía biliar conlleva la dilatación de la misma y ocasiona alteraciones en los valores plasmáticos de la AST, la FA y la bilirrubina¹²⁶. Por tanto, cabría esperar que la presencia de dilatación de la vía biliar y las alteraciones bioquímicas estuvieran relacionadas con la recurrencia.

En nuestro trabajo no existe relación entre la dilatación de la vía biliar y recurrencia ni entre las alteraciones bioquímicas y recurrencia (tabla 26, tabla 29).

Los resultados publicados en la literatura en relación a estos aspectos etiopatogénicos son contradictorios. Lee et al⁷⁹ valora la bilirrubinemia y la dilatación de la vía biliar y no las identifica como factores de riesgo de

recurrencia. Zhang et al⁷⁶ tampoco encuentra relación entre la ictericia obstructiva, la alteración de la función hepática y la recurrencia.

En cambio, Monkhouse et al⁸¹, a diferencia de todo lo previo, demuestra relación entre las alteraciones bioquímicas y los reingresos. No obstante, este trabajo presenta un problema importante: el utiliza el concepto de reingresos. Y los reingresos pueden ser por pancreatitis pero también por cualquier otro motivo relacionado con su patología biliopancreática. En dicho estudio no se especifican los motivos exactos de los reingresos (pancreatitis, colecistitis, colangitis, complicaciones de ingresos previos,...) ni evidentemente los porcentajes.

Diehl et al⁸⁰ describe que los pacientes colecistectomizados después de haber presentado una pancreatitis aguda litiásica tienen litiasis de menor tamaño que los que han sido colecistectomizados sin pancreatitis previa. Por ello, concluye que el tamaño de la litiasis es un factor de riesgo de presentar pancreatitis aguda. Nosotros también hemos valorado el tamaño de la litiasis como factor de riesgo de recurrencia y según nuestros resultados no hemos encontrado relación entre el tamaño de la litiasis y la recurrencia (tabla 22).

Hemos analizado la relación entre la gravedad de la pancreatitis y la recurrencia. Para ello hemos utilizado los criterios de Ranson por su facilidad de uso y el IS por su relativa objetividad. Teniendo en cuenta nuestros criterios y según nuestros resultados, los pacientes con pancreatitis aguda leve recurren más.

Lund et al⁸² al igual que nosotros también describe la pancreatitis leve (que el define según los criterios de Ranson) como factor de riesgo de recurrencia. Pero su efecto desaparece al incluirla en un análisis multivariable junto con la presencia de colelitiasis y el consumo abusivo de alcohol.

Monkhouse et al⁸¹ encuentra relación entre la gravedad de la pancreatitis, definida por la presencia de un APACHE ≥ 8 y los reingresos. En su estudio existe una relación positiva entre gravedad y reingresos. Como hemos comentado previamente el habla de reingresos (pancreatitis y cualquier otro

ingreso por patología biliopancreática). Es evidente que las pancreatitis agudas graves reingresan más, sobre todo por las complicaciones asociadas pero no recurren más (según nuestros resultados) y este aspecto no está aclarado en su trabajo.

Whitlock et al ¹¹⁶ también identifica unos factores de riesgo de recurrencia pero en su estudio incluye las pancreatitis de cualquier etiología. Son factores que están más relacionados con reingresos que con recurrencias. Concluye que están relacionados con los reingresos aspectos tan evidentes como: la presencia de síntomas gastrointestinales (nauseas, vómitos o diarrea) o tolerar menos que una dieta sólida al alta y el abuso del alcohol.

El resumen de todos resultados en relación a los factores de riesgo de recurrencia está representado en la siguiente tabla:

Tabla 34. Resumen de los factores de riesgo estudiados

Factor de recurrencia estudiado	Relación				
	Romaguera	Monkhouse	Zhang	Lee	Diehl
Sexo	No	No	No	-	-
Edad	No	No	No	-	-
Dilatación de la vía biliar	No	-	No	No	-
Alteraciones bioquímicas	No	Si	No	No	-
Tamaño de la litiasis	No	-	-	-	Si
Gravedad de la pancreatitis	Si	(*)	-	No	-

(*)Relación con reingresos (no es lo mismo que recurrencias) y en sentido contraria a la nuestro (a mayor gravedad mayor riesgo de reingreso)

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

La indicación de la colecistectomía tras un primer episodio de pancreatitis aguda litiásica ha de realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el porcentaje de pacientes que presentan recurrencia.

El intervalo de aparición de las recurrencias no justifica la indicación de colecistectomía precoz sistemática

La pancreatitis aguda leve es el único factor de riesgo de recurrencia

ANEXOS

Anexo 1: Etiología de la pancreatitis aguda

- Litiasis biliar
- Consumo de alcohol
- Procedimientos médicos:
 - La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CREP), especialmente si se practica esfinterotomía es una causa de pancreatitis. Hiperamilasemia asintomática aparece en el 35-70% de los pacientes a los que se les practica una CREP y pancreatitis en un 0.4%-1.5% de los pacientes sin esfinterotomía y en un 1.6-5.4% a los que se les practica esfinterotomía.
 - La manometría del esfínter de Oddi.
 - Biopsias pancreáticas
- Causas metabólicas:
 - La hipertrigliceridemia es otra causa poco frecuente. Se la relaciona aproximadamente con el 2% de las PA; precisa valores altos de triglicéridos para desencadenarla (alrededor de 1000 mg/dL)
 - La hipercalcemia es otra causa rara e inconsistente de PA.
 - Insuficiencia renal.
- Infecciones. Muchos agentes infecciosos se han asociado a PA con diferentes grados de causalidad.
 - Virus: parotiditis, Coxsackie, hepatitis B, citomegalovirus, varicela-zóster, herpes simple
 - Bacterias: Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella
 - Hongos: Aspergillus
 - Parásitos: toxoplasma, criptosporidium, áscaris
- Fármacos. Los fármacos son una rara causa de PA. Se han descrito más de 100 fármacos, pero los criterios de causalidad no quedan establecidos en todos; muchos de ellos se trata de casos aislados .

- Antimicrobianos: metronidazol, tetraciclinas, sulfonamidas, pentamidina, didanosina
 - Diuréticos: tiazidas, furosemida
 - Inmunosupresores: azatioprina, L-asparaginasa
 - Antiinflamatorios: sulindac. salicilatos, sulfazalazina, 5-ASA
 - Otros: ácido valproico, calcio, estrógenos, tamoxifeno
-
- Otros tóxicos y drogas de abuso: metanol, organofosforados, estricnina, veneno de escorpión, heroína.
-
- Enfermedades vasculares
 - Estados post isquemia-reperfusión
 - Ateroembolia
 - Vasculitis y otras enfermedades sistémicas
 - Trombopenias y púrpuras
 - Hemólisis
 - Hipotermia
-
- Traumatismos abdominales y grandes quemados: tanto pueden ser traumatismos penetrantes como cerrados.
-
- Postoperatoria: pueden aparecer en el postoperatorio de numerosos procedimientos tanto del tracto biliar como no (gastrectomías, colectomías, esplenectomías, cirugía de la obesidad, cirugía vascular, trasplantes hepáticos o renales, cirugía cardíaca).
-
- Enfermedades hereditarias del páncreas exocrino
 - Pancreatitis hereditaria: es un tipo de pancreatitis recurrente con predisposición familiar asociada la mayoría de los casos a alteraciones genéticas del gen catiónico del tripsinógeno. Este defecto favorecería la conversión del tripsinógeno a tripsina
 - Fibrosis quística
 - Déficit de alfa 1 antitripsina
 - Déficits congénitos del metabolismo

- Pancreatitis autoinmune: es una rara entidad que presenta unas alteraciones radiológicas y patológicas características. Tienen niveles de Ig G4 elevadas en suero, se suele asociar a otras enfermedades autoinmunes y su tratamiento se basa en corticoides. Su presentación clínica se parece más a una pancreatitis crónica.

- Otras causas obstructivas:
 - Obstrucciones del conducto pancreático:
 - El páncreas divisum, una variante anatómica, presente en el 7% de las autopsias, consiste en la ausencia de fusión de los sistemas ductales ventral y dorsal. Su vinculación como causa de pancreatitis todavía es controvertida.
 - Tumores: la obstrucción del sistema ductal pancreático por un tumor puede desencadenar pancreatitis.
 - Cuerpos extraños
 - Cálculos intraductales
 - Estenosis postraumáticas
 - Alteraciones duodenales y del árbol biliar
 - Divertículos y pólipos duodenales periampulares
 - Estenosis duodenales
 - Reacciones fibrosas o disfunciones del esfínter de Oddi
 - Páncreas anular

- Pancreatitis aguda idiopática: a pesar de la gran cantidad de factores etiológicos reconocidos y potenciales, la etiología no queda aclarada en un importante número de casos (5-10%). Supone el tercer grupo de etiología en relación a la causa por detrás de la litiásica y alcohólica. La mayoría de los casos que en un primer momento son etiquetadas como idiopáticas acaban siendo litiásicas al encontrar microlitiasis o barro biliar.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Fitz RH. Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis, and of disseminated fat necrosis. *Boston Med Surg J* 1989;120:181-188
- ² Wohlgemuth J. Ueber eine neue methode zur bestimmung des deastatischen fermentes [On a new method for the determination of the diastatic enzyme]. *Biochem Zschr* 1908;9:1
- ³ Elman R, Arneson N, Graham EA. Value of blood amylase estimations in the diagnosis of pancreatic disease: a clinical study. *Arch Surg* 1929;19:943-967
- ⁴ Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993;128:586-590
- ⁵ Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-2400
- ⁶ Neumann KG. Von den Krankheiten des Menschen. 1. Teil oder allgemeine Pathologie [On the Diseases of Man. First Part or General Pathology]. Berlin, Germany: Herbig; 1829
- ⁷ Andral G. Clinique Mé dicale, une choix d'observations recueillies à l'Hôpital de la charité, Clinique de M. Lerminier [Medical Clinics, A selection of observations collected in the Charity Hospital, Clinic of Mr.Lerminier]. Paris/Brussels: Gabon and Montpellier;1829-1833.
- ⁸ Shea J. Abscesses of the pancreas with large lumbricus obstructing the pancreas and the duodenum. *Lancet* 1881;2:791-792.
- ⁹ Portal A. Cours d'anatomie mé dicale ou élémens de l'anatomie de l'homme [Course in medical anatomy or elements of human anatomy]. Vol V. Paris, France: Baudoin; 1803.

-
- ¹⁰ Körte W. Die chirurgischen Krankheiten und Verletzungen des Pankreas [The Surgical Diseases and Injuries of the Pancreas]. Stuttgart, Germany: Enke; 1899.
- ¹¹ Oser L. Die Erkrankungen des Pankreas [The Diseases of the Pancreas]. Vienna, Austria: Hölder; 1898
- ¹² Lancereaux E. Traité des maladies du foie et du pancréas. Paris, France: Victor Masson et fils; 1899
- ¹³ Opie E L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 1901;121:27-43
- ¹⁴ Tonsi AF, Bacchion M, Malleo SJ, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century. World J Gastroenterol 2009;15:2945-2959
- ¹⁵ López Martin A, Mateos Hernández J, García Albert AM, Albadalejo Meroño A, Carballo Álvarez F. Pancreatitis aguda. Medicine 2008;10:477-88
- ¹⁶ Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis; a systematic review. Pancreas 2006 Nov;33(4):323-30
- ¹⁷ Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13:10–24
- ¹⁸ Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute Pancreatitis. A Historical Perspective. Pancreas 2009;38: 355-366
- ¹⁹ Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. N Eng J Med 1974;290:484-7

- ²⁰ Kelly TR. Gallstone pancreatitis; pathophysiology. *Surgery* 1976;80:488-502
- ²¹ Kelly TR, Wagner DS. Gallstone pancreatitis. A prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery* 1988;104:600-605
- ²² Stone HH, Fabian TC, Dunlop DM. Gallstone pancreatitis, biliary tract pathology in relation to time of operation. *Ann Surg* 1981;194:305-12
- ²³ De la Torre Prados MV, García-Alcántara A, Soler-García A, Fernández-García I, Luque-Fernández MM, Merino-Vega J. Pancreatitis aguda y base experimental en la respuesta fisiopatológica local y sistémica. *Med Intensiva* 2003;27:78-90
- ²⁴ Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute Pancreatitis: Bench to the Bedside. *Gastroenterology* 2007;132:1127-1151
- ²⁵ Gukovskaya AS, Perkins P, Zaninovic V, Sandoval D, Rutherford R, Fitzsimmons T, Pandol SJ, Poucell-Hatton S. Mechanisms of cell death after pancreatic duct obstruction in the opossum and the rat. *Gastroenterology* 1996;110:875–884.
- ²⁶ Bernard C. *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine*. 2 vols. Paris :Baillière, 1855-1856
- ²⁷ Chiari H. Ueber die selbstverdauung des menschlichen pankreas [On autodigestion of the human pancreas]. *Z Helik* 1896;17:1
- ²⁸ Bhatia M, Wong F L, Cao Y, Lau H Y, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005;5:132-144
- ²⁹ Frossard J L, Steer M L, Pastor C M. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371:143-52

-
- ³⁰ Van Acker GJ, Perides G, Steer ML. Co-localization hypothesis: a mechanism for the intrapancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1985-90
- ³¹ Saluja AK, Donovan EA, Yamanaka K, Yamaguchi Y, Hofbauer B, Steer ML. Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology* 1997;113:304–310.
- ³² Ward JB, Sutton R, Jenkins SA, Petersen OH. Progressive disruption of acinar cell calcium signaling is an early feature of cerulein-induced pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 1996;111:481–491
- ³³ Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, Roth W, Ruthenbueger M, Reinheckel T, Domschke W, Lippert H, Peters C, Deussing J. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2000;106:773–78
- ³⁴ Saluja AK, Saluja M, Printz H, Zavertnik A, Sengupta A, Steer ML. Experimental pancreatitis is mediated by low-affinity cholecystokinin receptors that inhibit digestive enzyme secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:8968–8971
- ³⁵ Bhagat L, van Acker GJ, Manzoor R, Singh VP, Song AM, Steer ML, Saluja AK. Targeted deletion of heat shock factor (HSF-1) exacerbates the severity of secretagogue-induced pancreatitis. *Pancreas* 2002;25:421.
- ³⁶ Bathia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am J Physiol* 2004;286:G189-G196
- ³⁷ Bathia M. et al. Inflammatory response on the pancreatic acinar cell injury. *Scand J Surg* 2005;94:97-102.

-
- ³⁸ Mareninova OA, Sung KF, Hong P, Lugea A, Pandol SJ, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis. *J Biol Chem* 2006;281:3370–3381.
- ³⁹ Kylänpää ML, Rep H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:2867-2872
- ⁴⁰ Irwin RS, Rippe JM. *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine*. 6 ed (2008). Wolters Kluwe-Lippincott Williams&Wilkins
- ⁴¹ Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-1655.
- ⁴² Nathes AB, Randall Curtis J, Beale RJ, Cook DJ, Moreno RP, Romand JA et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004;32:2524-2536
- ⁴³ Norman JG, Fink GW, Franz MG. Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor necrosis factor gene expression. *Arch Surg* 1995; 130:966-970
- ⁴⁴ Oruc N, Ozutemiz AO, Yukselen V, Nart D, Celik HA, Yuce G et al. Infliximab: A new therapeutic agent in acute pancreatitis? *Pancreas* 2004; 28:e1-8
- ⁴⁵ Nahar IK, Shojania K, Marra CA, Alamgir AH, Anis AH. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Ann Pharmacother*. 2003 Sep;37(9):1256-65
- ⁴⁶ Konturek SJ, Dembinski A, Konturek PJ, Warzecha Z, Jaworek J, Gustaw P et al.. Role of platelet activating factor in pathogenesis of acute pancreatitis in rats. *Gut*. 1992 Sep;33(9):1268-74

⁴⁷ Formela LJ, Wood LM, Whittaker M, Kingsnorth AN. Amelioration of experimental acute pancreatitis with a potent platelet-activating factor antagonist. *Br J Surg.* 1994 Dec;81(12):1783-5

⁴⁸ Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut.* 2001 Jan;48(1):62-9

⁴⁹ Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001 Mar 8;344(10):699-709.

⁵⁰ Sandzen B, Rosenmüller M, Haapamäki MM, Nilsson E, Stenlund HC, Óman M. First attack of acute pancreatitis in Sweden 1988-2003: incidence, aetiological classification, procedures and mortality. A register study. *BMC Gastroenterology* 2009;9:18

⁵¹ Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas* 2006;33:336-44

⁵² Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Current Gastroenterology Reports* 2009;11:97-103.

⁵³ Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81

⁵⁴ Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.

- ⁵⁵Balthazar EJ, Robinson DL, MD, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-336
- ⁵⁶ Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223:603-613
- ⁵⁷ Balthazar EJ, Freeny PC, van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297–306.
- ⁵⁸ Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-1652
- ⁵⁹ Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-800
- ⁶⁰ Moynihan B. Acute pancreatitis. *Ann Surg* 1925;81:132-42
- ⁶¹ UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54(Suppl III):iii1-iii9
- ⁶² Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas* 2007;35:302-307
- ⁶³ Andersson R, Andersson B, Haraldsen P, Drewsen G, Eckerwall G. Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:891–894

⁶⁴ Jencks SF, . Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare Fee-for-Service Program. *N Engl J Med* 2009;360:1418-28

⁶⁵ Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, Oláh A, Farkas G Levy P et al. An update on recurrent acute pancreatitis; data from five european countries. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1959-1962

⁶⁶ Somogui, L, Martin SP, Venkatesan T, Ulrich Ch D. Recurrent Acute Pancreatitis: An algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors *Gastroenterology* 2001;120:708-717

⁶⁷ Kimura Y, Tadada T, Kawadara Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M et al. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13:56-60

⁶⁸ AGA Institute Medical Position Statement on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2019–2021

⁶⁹ Uhl M, Warshaww A, Imrie C, Bassi C, McKay C, Lankisch PG et al. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:565-573

⁷⁰ Ranson JC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979;189:345-50

⁷¹ Sargen K, Kingsnorth AN. Management of gallstone pancreatitis: effects of desviation from clinical guidelines. *JOP* 2001;2(5):317-322

⁷² Frei GJ, Frei VT, Thirlby RC, McClelland RN. Biliary pancreatitis: clinical presentation and surgical management. *Am J Surg* 1986;151:170-175

-
- ⁷³ Paloyan D, Simonowitz D, Skinner DB. The timing of biliary tract operations in patients with pancreatitis associated with gallstones. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:737-9
- ⁷⁴ Cameron DR, Goodman AJ. Delayed cholecystectomy for gallstone pancreatitis: re-admissions and outcomes. *Ann R Coll Surg Engl* 2004;86:358-362
- ⁷⁵ Mor E, Shapira O, Merhav H, Mavor E, Pfefferman R. Delayed operation for acute pancreatitis. *Israel J Med Sci* 1992;28:779-782
- ⁷⁶ Zhang W, Shan H, Gu Y. Recurrent acute pancreatitis and its relative factors. *World J Gastroenterol* 2005;11(19):3002-3004
- ⁷⁷ McCullough LK, Sutherland FR, Preshaw R, Kim S. Gallstone pancreatitis: does discharge and readmission for cholecystectomy affect outcome? *HBP* 2003 ;5:96-99
- ⁷⁸ Alimoglu O, Ozkan OV, Sahin M, Akcakaya A, Eryilmaz R, Bas G. Timing of Cholecystectomy for Acute Biliary Pancreatitis: Outcomes of Cholecystectomy on First Admission and after Recurrent Biliary Pancreatitis. *World J Surg* 2003;27:256-9
- ⁷⁹ Jun Kyu Lee, Ji Kon Ryu, Joo Kyung Park, Won Jae Yoon, Sang Hyub Lee, Jin-Hyeok Hwang, Yong-Tae Kim, Yong Bum Yoon. Roles of Endoscopic Sphincterotomy and Cholecystectomy in Acute Biliary Pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology* 2008; 55:1981-1985
- ⁸⁰ Diehl AK, Holleman DR, Chapman JB, Schwesinger WH, Kurtin WE. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1674-78.
- ⁸¹ Monkhouse SJW, Court EL, Dash I, Coombs NJ. Two-week target for laparoscopic cholecystectomy following gallstone pancreatitis is achievable and cost neutral. *Br J Surg* 2009;96:751-755

-
- ⁸² Lund H, Tonnesen H, Hanne M, Olsen O. Long-term recurrence and death rates after acute pancreatitis. *Scand J Gastroentero* 2006;41:234-238
- ⁸³ Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria and severity assesment of acute cholangitis: Tokio Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:52-8.
- ⁸⁴ Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 78-82.
- ⁸⁵ Delorio AV, Vitale GC, Reynolds M, Larson GM. Acute biliary pancreatitis. The roles of laparoscopic cholecystectomy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 1995; 9:392-396
- ⁸⁶ Aboulian A, Chan T, Yaghoubian A, Kaji AH, Putnam B, Neville A, et al. Early cholecystectomy safely decreases hospital stay in patients with mild gallstone pancreatitis: a randomized prospective study. *Ann Surg* 2010 Apr;251(4):615-9
- ⁸⁷ Taylor E, Wong Ch. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis. *Am Surg*; 2004; 70: 971-975
- ⁸⁸ Nebiker CA, Frey DM, Hamel CT, Oertli D, Kettelhack C. Early versus delayed cholecystectomy in patients with biliary acute pancreatitis. *Surgery* 2009;145:260-4
- ⁸⁹ Rocha FG, Balakrishnan A, Ashley SW, Clancy TE. A historic perspective on the contributions of surgeons to the understanding of acute pancreatitis. *Am J Surg* 2008;196; 442-449
- ⁹⁰ Acosta JM, Rossi R, Galli DM. Early surgery for acute gallstone pancreatitis; evaluation of a systemic approach. *Surgery* 1978;83:367-71

-
- ⁹¹ Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London N, Bailey I, Fossard DP. ERCP findings and the role of endoscopic sphincterotomy in acute gallstone pancreatitis. *Br J Surg* 1988;75:954-960
- ⁹² Taylor EW, Dunham RH, Bloch JH. Laparoscopic management of gallstone pancreatitis. *J Laparoendosc Surg* 1994;4:121-5
- ⁹³ Nilsson E, Ros A, Rahmqvist K, Bäckman K, Carlsson P. Cholecystectomy: costs and health-related quality of life: a comparison of two techniques. *Int J Qual Health Care* 2004;16:473-482
- ⁹⁴ Targarona EM, Trías M. Patología de la vesícula biliar. En Parrilla P, Jaurrieta E., Moreno M. *Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos (537-543)*. Madrid (2005): Médica Panamericana, S.A.
- ⁹⁵ Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, Pilotto A, Forlano R. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102(8):1781-8
- ⁹⁶ Toh SKC, Phillips S, Johnson CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. *Gut* 2000;246:239-43
- ⁹⁷ Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Eng J Med* 1996;335:909-18
- ⁹⁸ Bueno J, Serralta A, Planells M, Rodero D. Colectomía laparoscópica en el anciano. *Cir Esp* 2002;72:205-209
- ⁹⁹ Bingener JB, Richards ML, Schewesinger WH, Strodel WE, Sirinek KR. Laparoscopic Cholecystectomy for Elderly Patients. Gold Standard for Golden Years?. *Arch Surg* 2003;138:531-536

-
- ¹⁰⁰ Savader SJ, Lillemoe KD, Prescott CA, Winick AB, Venbrux AC, Lund GB, Mitchell SE, Cameron JL, Osterman FA. Laparoscopic Cholecystectomy Related Bile Duct Injuries. A health and Financial Disaster. *Ann Surg* 1997;225:268-273
- ¹⁰¹ Lankisch PG, Weber-Dany B, Lerch MM. Clinical perspectives in pancreatology: compliance with acute pancreatitis guidelines in Germany. *Pancreatology* 2005;5:591-3
- ¹⁰² Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, Weber-Dany B, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Natural history of acute pancreatitis: a long term population based study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2797-2805
- ¹⁰³ Modifi R, Madhavan KK, Garden OJ, Parks W. An audit of the management of patients with acute pancreatitis against national standards of practice. *Br J Surg* 2007; 94:844-848
- ¹⁰⁴ Bakker OJ, Van Santvoort HC, Hagens JC, Besselink MG, Bollen TL, Gooszen HG, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. *Br J Surg*. 2011;98(10):1446-54
- ¹⁰⁵ Barnard J, Siriwardena AK. Variations in implementation of current national guidelines for the treatment of acute pancreatitis: implications for acute surgical service provision. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84: 79-81
- ¹⁰⁶ Sandzén B, Haapamäki MM, Nilsson E, Stenlund HC, Öman M. Cholecystectomy and sphincterotomy in patients with mild acute biliary pancreatitis in Sweden 1988 - 2003: a nationwide register study. *BMC Gastroenterology* 2009;9:80
- ¹⁰⁷ Sanjay P, Yeeting S, Whigham C, Judson HK, Kulli C, Polignano FM, et al. Management guidelines for gallstone pancreatitis. Are the targets achievable? *JOP* 2009;10:43-47
- ¹⁰⁸ Chiang DT, Thompson G. Management of acute gallstone pancreatitis: so the story continues. *ANZ J Surg*. 2008 Jan-Feb;78(1-2):52-4

- ¹⁰⁹ Trust MD, Sheffield KM, Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Zhang D, Townsend CM, Riall TS. Gallstone pancreatitis in older patients: are we operating enough? *Surgery* 2011;150:515-525
- ¹¹⁰ Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone. Associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2004;239:741-751
- ¹¹¹ Navarro S, Amador J, Argüello L, Ayuso C, Boadas J, de las Heras G, et al. Recomendaciones del club español biliopancreático para el tratamiento de la pancreatitis aguda. Conferencia de consenso. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31(6):366-87
- ¹¹² Elfstrom J. The timing of cholecystectomy in patients with gallstone pancreatitis. A retrospective analysis of 89 patients. *Acta Chir Scand* 1978;144:487-90
- ¹¹³ Hernandez V, Pascual I, Almela P, Añon R, Herreros B, Sanchiz V et al. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2417-2423
- ¹¹⁴ Ito K, Ito H, Whang EE. Timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis: do the data support current guidelines? *J Gastrointest Surg* 2008;12:2164-1270
- ¹¹⁵ Burch JM, Feliciano DV, Mattox KL, Jordan GL. Gallstone pancreatitis: the question of time. *Arch Surg*. 1990;125(7):853-860.
- ¹¹⁶ Whitlock TL, Repas K, Tignor A, Conwell D, Singh V, Banks PA, et al. Early readmission in acute pancreatitis: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2492–2497
- ¹¹⁷ Uomo G, Manes G, Laccetti M, Cavallera A, Rabitti PG. Endoscopic sphincterotomy and recurrence of acute pancreatitis in gallstone patients considered unfit for surgery. *Pancreas*. 1997;14(1):28-31.

¹¹⁸ Van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, Van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB et al.. Timing of Cholecystectomy After Mild Biliary Pancreatitis A Systematic Review. *Ann Surg* 2012;225:860-866

¹¹⁹ Wilson CT, De Moya MA. Cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis: early vs delayed approach. *Scand J Surg* 99:81-85, 2010

¹²⁰ Bouwense SAW, Bakker OJ, Van Santvoort HC, Boerma D, Van Ramshorst B, Gooszen HG, Besselink MG. Safety of Cholecystectomy in the First 48 hours After Admission for Gallstone Pancreatitis not yet Proven. *Ann Surg* 2011;253(5);1053

¹²¹ Petrov MS, Windsor JA. Very early cholecystectomy in patients with predicted mild acute pancreatitis. Caution advised. *Ann Surg* 2001;253:1051-1052

¹²² Isogai M, Kaneoka Y, Maeda A. Is early cholecystectomy within 48 hours of admission for mild gallstone pancreatitis classified by Ranson score appropriate? *Ann Surg* 2011;253:1052-53

¹²³ Moreau JA, MD, Zinsmeister AR, Melton III LJ, DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: A population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 1988;63:466-473, 1988

¹²⁴ Trna J, Vege SS, Pribramska V, Chari ST, Kamath PS, Kendrick ML, Farnell MB. Lack of significant liver enzyme elevation and gallstones and/or sludge on ultrasound on day 1 of acute pancreatitis is associated with recurrence after cholecystectomy: a population-based study. *Surgery* 2011: article in press

¹²⁵ Gloor B, Stahel P F, Müller CA., Worni M, Büchler MW., Uhl W. Incidence and management of biliary pancreatitis in cholecystectomized patients: results of a 7-year study. *J Gastrointest Surg* 2003;7:372-377

¹²⁶ Cugat Andorrá, E, Marco Molina C. Patología de la vía biliar.principal. En Parrilla P, Jaurrieta E., Moreno M. Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos (537-543). Madrid (2005): Médica Panamericana, S.A.