

Sandra Milena Pantoja

Katherine Freire

**COLECISTECTOMIA TEMPRANA COMPARADA CON TARDIA EN
PANCREATITIS SEVERA DE ORIGEN BILIAR EN LA FUNDACIÓN
SALUD BOSQUE 2011 – 2017**

PRESENTADO POR:

Sandra Milena Pantoja

Katherine Marianita Freire

Trabajo de grado para optar el título de Especialistas en Cirugía General

Universidad El Bosque

División de Postgrados

Especialización en Cirugía General

Bogotá, Febrero 2018

Colecistectomía temprana vs. tardía en pancreatitis severa de origen biliar
en la Fundación Salud Bosque 2011 – 2017

Sandra Milena Pantoja

Médico Cirujano Universidad El Bosque
Estudiante Especialización Cirugía General
Universidad El Bosque
email: sandrapantojab@gmail.com

Katherine Marianita Freire

Médico Cirujano Universidad El Bosque
Estudiante Especialización Cirugía General
Universidad El Bosque
email: kfreire@unbosque.edu.co

Asesor clínico

Dr. Felipe Cabrera

Asesor metodológico

Dr. José Elías Delgado

Asesor estadístico

Dr. Carlos Gómez

Sandra Milena Pantoja

Katherine Freire

Página de aprobación

Colecistectomía temprana vs. tardía en pancreatitis severa de origen biliar

en la Fundación Salud Bosque 2011 – 2017

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Sandra Milena Pantoja

Katherine Freire

Dedicatoria

Dedico este trabajo A mi familia quienes son mi soporte y mi guía en todo momento y han hecho posible lo imposible.

Sandra

Dedico este trabajo a mi familia, profesores y tutores que sin su ayuda no hubiera sido posible

Katherine

Agradecimientos

Este proyecto se llevó a cabo gracias a la colaboración de nuestros asesores, el Doctor Felipe Cabrera y el Doctor José Elías Delgado, que con su dedicación y empeño logramos obtener la información y enseñanzas requeridas para la realización de este trabajo.

Gracias a la Universidad el Bosque por permitirnos aprender sobre el ámbito de investigación, lo cual nos permite fortalecer nuestro conocimiento en cirugía general de una manera práctica y científica.

Finalmente, agradecemos a nuestras familias quienes fueron nuestro motor incondicional en esta larga y bonita travesía y a esos amigos que hasta el final nos dieron su mano para sacar este proyecto adelante.

Tabla de Contenido

1. <i>Introducción</i>	13
2. <i>Estado del arte</i>	14
2.1. <i>Estado del arte</i>	14
3. <i>Marco teórico</i>	17
3.1. <i>Generalidades</i>	17
3.2. <i>Epidemiología</i>	17
3.3. <i>Etiología</i>	18
3.3.1. <i>Cálculos Biliares</i>	19
3.3.2. <i>Alcohol</i>	19
3.3.3. <i>Fumar</i>	20
3.3.4. <i>Hipertrigliceridemia</i>	20
3.3.5. <i>Hipercalcemia</i>	20
3.3.6. <i>Post ERCP</i>	21
3.4. <i>Clasificación</i>	21
3.5. <i>Diagnóstico</i>	22
3.5.1. <i>Examen de Laboratorio</i>	22
3.5.2. <i>Imágenes Diagnósticas y Terapéuticas</i>	22
3.6. <i>Predictores de severidad</i>	23
3.6.1. <i>Puntaje de APACHE II</i>	23

3.6.1.	<i>Escala BISAP</i>	25
3.7.	<i>Definición de falla orgánica en pancreatitis aguda</i>	26
3.8.	<i>Tratamiento Pancreatitis aguda</i>	27
3.8.1.	<i>Monitoreo</i>	27
3.8.2.	<i>Hidratación intravenosa agresiva temprana</i>	28
3.8.3.	<i>Nutrición</i>	28
3.8.4.	<i>Medicaciones</i>	29
3.9.	<i>Cirugía en pancreatitis (AP)</i>	29
3.9.1.	<i>AP leve</i>	30
3.9.2.	<i>AP Biliar necrotizante y/o severa</i>	30
3.10.	<i>Colecistectomía</i>	30
4.	<i>Problema en estudio</i>	31
5.	<i>Justificación</i>	32
6.	<i>Objetivos</i>	34
6.1.	<i>Objetivo general</i>	34
6.2.	<i>Objetivos específicos</i>	34
7.	<i>Propósito</i>	35
8.	<i>Metodología</i>	36
8.1	<i>Tipo y diseño general de estudio</i>	36
8.2	<i>Diagrama</i>	36

8.3	<i>Población y muestra</i>	36
8.3.5	<i>Unidad de análisis y observación</i>	38
8.4	<i>Criterios de selección</i>	38
8.4.1	<i>Criterios de inclusión</i>	38
8.4.2	<i>Criterios de exclusión</i>	38
8.5.	<i>Variables</i>	40
8.6.	<i>Formulación de hipótesis</i>	44
8.7.	<i>Procedimiento para la recolección de la información</i>	44
8.7.1.	<i>Planes de reclutamiento</i>	45
8.7.2.	<i>Instrumentos a utilizar</i>	45
8.7.3.	<i>Métodos y asignación a los grupos de estudio</i>	45
8.8.	<i>Métodos para el control de los datos</i>	45
9.	<i>Materiales y métodos</i>	46
10.	<i>Plan de análisis estadístico de los datos</i>	48
10.1.	<i>Métodos y modelos de análisis de los datos según el tipo de variables</i>	48
10.2.	<i>Programas estadísticos</i>	48
11.	<i>Consideraciones éticas</i>	49
12.	<i>Resultados</i>	50
12.1.	<i>Características de los sujetos incluidos en el estudio</i>	50
13.	<i>Discusión</i>	59

14.	<i>Conclusiones</i>	63
15.	<i>Referencias</i>	64
16.	<i>Anexos</i>	72
16.1.	<i>Anexo 1. Instrumento de recolección de datos</i>	72
16.2.	<i>Anexo 2. Fórmula del cálculo de la muestral</i>	73
16.3.	<i>Anexo 3. Artículo para publicación</i>	73

Lista de cuadros

<i>Cuadro 1. Clasificación de causas de Pancreatitis Aguda(28)</i>	18
<i>Cuadro 2. Revisión de la clasificación de Atlanta 2012 (40)</i>	21

Lista de tablas

<i>Tabla 1. Puntaje Apache(42)</i>	24
<i>Tabla 2. Escala BISAP</i>	25
<i>Tabla 3. Puntaje de Marshall modificado(46)</i>	26
<i>Tabla 4. Matriz de Variables</i>	41
<i>Tabla 5. Características clínicas preoperatorias de las cohortes en estudio (n=105)</i>	50
<i>Tabla 6. Relación de características intraoperatorias de la población en estudio por grupos</i> ...	54
<i>Tabla 7. Relación del desarrollo de complicaciones</i>	55
<i>Tabla 8. Asociaciones de riesgo para desarrollar complicaciones</i>	57

Lista de figuras

<i>Figura 1. Diagrama del ensamble de la cohorte</i>	36
<i>Figura 2. Cálculo de la muestra en el programa Epidat</i>	38
<i>Figura 3. Relación de severidad según TAC por grupos</i>	53

Siglas

AP	Pancreatitis aguda
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BISAP	Índice para gravedad de pancreatitis aguda
BUN	Nitrógeno Ureico en Sangre
CBD	Conducto Biliar Común
CP	Pancreatitis crónica
CPRE	Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada
CPRM	Colangiopancreatografía por resonancia magnética
ERCP	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
TC	Tomografía computarizada

1. Introducción

La pancreatitis aguda de origen biliar es una de las enfermedades más comunes del tracto gastrointestinal(1), la cual según el compromiso sistémico del paciente se puede clasificar en leve, moderadamente-severa, y severa, presentando esta última una tasa del 30% considerable de morbimortalidad (2), por lo cual el manejo oportuno y tratamiento de las causas es el pilar más importante.

La colecistectomía es uno de los pilares más relevantes en el manejo, sin embargo, actualmente existen discernimientos en cuanto al tiempo de realización, antes o posterior al proceso inflamatorio pancreático, según los beneficios para el paciente. Existen corrientes que están a favor de realizar la colecistectomía durante la estancia hospitalaria, previa estabilización hemodinámica del paciente, mientras que existe otra corriente que considera que es mejor esperar a que resuelva parcialmente el proceso inflamatorio pancreático, y hacer la colecistectomía en óptimas condiciones (hasta 8 semanas después)(2).

La incidencia de esta patología se ha incrementado, presentando además una tasa de mortalidad global del 5% que puede ser tan alta hasta un del 30% en los casos más graves(3).; a nivel mundial la pancreatitis ha aumentado paulatinamente de 13 a 24,2 casos por cada 100.000 habitantes (4–7).

Se pretende, por lo tanto, determinar si la colecistectomía tardía, comparada con la colecistectomía temprana, es la mejor opción en términos de estancia hospitalaria y desarrollo de complicaciones, para el tratamiento de la pancreatitis severa de origen biliar en la Fundación Salud Bosque en el periodo comprendido entre enero 2011 a diciembre de 2017.

2. Estado del arte

2.1. Estado del arte

En pacientes con pancreatitis asociada a cálculos biliares, la colecistectomía dentro de las 48 horas de la presentación puede acortar la duración de la estancia hospitalaria (8); según guías de Atlanta 2012 este procedimiento debe realizarse durante la estancia hospitalaria en pacientes con pancreatitis aguda leve y debe retrasarse hasta la resolución clínica en pacientes con pancreatitis aguda grave (9); pero si la colecistectomía está contraindicada debido a comorbilidades médicas, se debe considerar la CPRE y la esfinterotomía antes del alta hospitalaria en pacientes con pancreatitis aguda por cálculos biliares y diferir la realización de la colecistectomía. (10)

Desde el 2004 un grupo de investigadores de Corea (11) decidió determinar los factores de riesgo para las complicaciones pancreatobiliares recurrentes y comparar los resultados entre la colecistectomía temprana (dentro de las 2 semanas después del inicio de la pancreatitis) y la colecistectomía tardía en pacientes con pancreatitis biliar aguda. El estudio se realizó hasta el 2016 haciendo una revisión retrospectiva. Se analizaron los siguientes factores de riesgo: características demográficas, datos de laboratorio, tamaño y número de cálculos biliares, severidad de la pancreatitis, esfinterotomía endoscópica. De un total de 290 pacientes con pancreatitis biliar aguda 56 (19,3%) desarrollaron complicaciones pancreáticas recurrentes, de los cuales 35 casos fueron pancreatitis aguda, 11 casos fueron colecistitis aguda, y 10 casos fueron colangitis. La colecistectomía se realizó en 95 (32,8%) pacientes. La edad, el sexo, el IMC, la diabetes, el número de cálculos, la gravedad de la pancreatitis y los datos de laboratorio se correlacionaron con complicaciones pancreatobiliar recurrentes. El riesgo de complicaciones pancreatobiliares recurrentes aumentó significativamente en el grupo de colecistectomía tardía en comparación con el grupo de colecistectomía temprana (45.5 vs. 5.0%, $p 0.001$). La incidencia de complicaciones

pancreatobiliares recurrentes fue del 19,3% y aumentó significativamente en pacientes con un tamaño de cálculos biliares menor o igual a 5 mm y en aquellos que se sometieron a colecistectomía tardía.

En el año 2013 El grupo IAP/APA(12) concluyeron que las altas tasas de complicaciones y mortalidad después de la colecistectomía temprana en pacientes con pancreatitis severa han dado lugar a pautas que recomiendan retrasar la colecistectomía hasta que todos los signos de inflamación se hayan resuelto (es decir, la colecistectomía a intervalos). En el 2015 se concluyó que los pacientes con pancreatitis biliar severa, generalmente se acepta realizar una colecistectomía de intervalo(13).

De los pocos estudios que hacen una comparación de beneficios y daños entre la colecistectomía laparoscópica temprana versus la tardía en pacientes con pancreatitis biliar se encontraron varios que llegan a la misma conclusión, en donde la colecistectomía temprana se debe realizar dentro de los tres días posteriores al inicio de los síntomas (2,8,11).Y donde se considera que todas las colecistectomías que se realizan después de los tres días son procedimientos tardíos.

En un estudio presentado por Gurusamy y colaboradores realizado en pacientes con (2) en pancreatitis aguda severa, la colecistectomía laparoscópica se considerado como "temprana" cuando era realizada dentro de las estancia hospitalaria , mientras que las colecistectomías tardías son las que se hicieron en un ingreso posterior. A su vez, concluyen que no hay evidencia de un mayor riesgo de complicaciones después de la colecistectomía laparoscópica temprana. Según los resultados de este estudio, la colecistectomía laparoscópica temprana puede acortar la estancia hospitalaria total en personas con pancreatitis aguda leve. Si se dispone de instalaciones y experiencia adecuadas, la colecistectomía laparoscópica temprana parece preferible a la colecistectomía laparoscópica tardía en aquellos con pancreatitis aguda leve. Actualmente no hay

Colecistectomía temprana vs. tardía en pancreatitis severa de origen biliar

en la Fundación Salud Bosque 2011 – 2017

evidencia para apoyar o refutar la colecistectomía laparoscópica temprana en personas con pancreatitis aguda severa. (2) Recomiendan que se necesitan ensayos controlados aleatorios adicionales con bajo riesgo de sesgo en personas con pancreatitis aguda leve y pancreatitis aguda grave(2).

3. Marco teórico

3.1. Generalidades

El páncreas es una glándula lobulada color rosa grisáceo, de 12 a 15 cm de longitud, que se extiende en sentido casi transversal sobre la pared abdominal posterior, desde el duodeno hasta el bazo, por detrás del estómago(14,15). Tiene funciones digestivas y hormonales:

- Las enzimas que secreta el tejido exocrino del páncreas participan en la degradación de carbohidratos, grasas, proteínas y en la neutralización de ácidos en el duodeno. Estas enzimas se transportan por el conducto pancreático hacia el conducto biliar en forma inactiva. Cuando entran en el duodeno se vuelven activas. El tejido exocrino también secreta bicarbonato para neutralizar el ácido del estómago en el duodeno.
- Las hormonas que secreta el tejido endocrino del páncreas son la insulina y el glucagón (que regulan la glucosa en la sangre) y la somatostatina (que previene la liberación de las otras dos hormonas).

La pancreatitis es definida como un proceso inflamatorio que puede limitarse no solo al páncreas sino afectar a los tejidos circundantes o causar una disfunción del sistema orgánico remoto (16). Es una enfermedad común del tracto gastrointestinal, generando una carga importante a nivel psicológico, físico y financiero de la población mundial(17).

3.2. Epidemiología

La incidencia ha venido en aumento y puede llegar al 30% en casos graves (3); a nivel mundial la pancreatitis ha aumentado paulatinamente de 13 a 24,2 casos por cada 100.000 habitantes(4). La mayoría de población que reporta esta enfermedad está en Estados Unidos, Europa y Japón, teniendo incidencias anuales de Pancreatitis Aguda (AP) en rangos desde 13 a 45 casos por cada 100.000 habitantes (18–20). Un gran incremento en la incidencia de AP y un pequeño incremento

Colecistectomía temprana vs. tardía en pancreatitis severa de origen biliar

en la Fundación Salud Bosque 2011 – 2017

en la incidencia de Pancreatitis crónica (CP) ha sido reportada en varios estudios (21)(18). La mayoría de pacientes solo tendrán un episodio de pancreatitis aguda, mientras que del 15% al 30% tendrán al menos una recurrencia (22–24).

3.3. Etiología

La causa principal de esta patología es la colelitiasis la cual se presenta entre un 35% a 60% de los casos(25), y sus principales factores de riesgos para el desarrollo de esta enfermedad son: edad, sexo, obesidad, embarazo, genética e historia familiar, ayuno y pérdida de peso rápida, y estasis de la vesícula biliar, entre otros (26,27)(27). En el cuadro 1 se encuentran las posibles causas de esta enfermedad.

Cuadro 1. Clasificación de causas de Pancreatitis Aguda(28)

OBSTRUCTIVA
Cálculos biliares
Microlitiasis
Tumores
Paracitos
Páncreas Divisum
Disfunción del esfínter de Oddi
Páncreas anular
ALCOHOL, TOXINAS, DROGAS
DESORDENES METABOLICOS
Hipertrigliceridemia
Hipercalcemia

POST CPRE
TRAUMA
ISQUEMIA VASCULAR
HEREDITARIO
MISCELLANEO

Fuente: T. Ratia Gimenez, A. G. Calvo, and J. G. Vicent, "Etiology of acute pancreatitis," *Cent. Eur. J. Med.*, vol. 9, no. 4, pp. 530–542, 2014. Traducido por Sandra Pantoja y Katherine Freire 2017

3.3.1. Cálculos Biliares

Los cálculos biliares son la causa más común (18). La migración de los cálculos biliares genera una obstrucción transitoria del conducto pancreático, un mecanismo compartido por otras causas reconocidas (por disfunción del páncreas divisum y/o el esfínter de Oddi)(29).

3.3.2. Alcohol

El alcohol es el responsable de aproximadamente el 30% de los casos de AP en los Estados Unidos (30,31). Es la segunda causa más común de AP. Se requiere el uso prolongado de alcohol (cuatro a cinco bebidas diarias por un periodo de más de cinco años) para tener pancreatitis asociada por alcohol (32). El riesgo de por vida de pancreatitis entre los bebedores es del 2 al 5%. El riesgo es mayor para los hombres que las mujeres, tal vez reflejando diferencias en el consumo de alcohol o antecedentes genéticos (33). Los mecanismos por los cuales el alcohol causa la pancreatitis aguda son complejos e incluyen tanto toxicidad directa como mecanismos inmunológicos (34).

3.3.3. Fumar

Existe suficiente evidencia experimental para respaldar el hallazgo clínico de que fumar es un factor de riesgo para AP. Los dos metabolitos principales del humo del cigarrillo, la nicotina y el NNK, pueden inducir cambios funcionales e histológicos dentro del páncreas que conllevan a AP. Los principales mecanismos implicados incluyen su acción sobre las células acinares y la secreción de zimógeno a través de vías que incluyen CCK y los receptores nicotínicos preganglionares. Los efectos sobre la microvasculatura pancreática pueden estar mediados a través de la vía del óxido nítrico o a través de la endotelina-1 (35).

3.3.4. Hipertrigliceridemia

La hipertrigliceridemia es una causa rara de pancreatitis aguda, especialmente en pacientes no alcohólicos, no obesos y no diabéticos (36). Las concentraciones séricas de triglicéridos por encima de 1000 mg / dL (11 mmol / L) pueden precipitar los episodios de pancreatitis aguda. Aunque algunos pacientes han desarrollado AP a niveles más bajos. El riesgo de desarrollar pancreatitis aguda es de aproximadamente 5 por ciento con TG > 1000 mg / dL y de 10 a 20 por ciento con TG > 2000 mg / dL (37).

3.3.5. Hipercalcemia

La hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario es una causa rara de pancreatitis aguda, con una prevalencia de 1.5-8%. La pérdida del mecanismo regulador de paratohormona y la hipercalcemia favorecen el depósito de calcio en los conductos pancreáticos y la activación de las enzimas pancreáticas, que pueden ser el principal factor de riesgo para desarrollar pancreatitis aguda(38).

3.3.6. *Post ERCP*

El diagnóstico de pancreatitis post-ERCP generalmente se establece si la hiperamilasemia se acompaña de un dolor persistente en el epigastrio, náuseas y vómitos. La pancreatitis aguda ocurre en aproximadamente el 3 por ciento de los pacientes sometidos a ERCP diagnóstica, el 5 por ciento a ERCP terapéutica y hasta 25 por ciento por estudios manométricos del esfínter de Oddi(39).

3.4. *Clasificación*

Por otra parte, cabe resaltar que según el compromiso sistémico del paciente la clasificación de Atlanta la dividió en tres categorías (ver cuadro 2):

- *Pancreatitis aguda leve* : pacientes con episodio de pancreatitis sin presencia de falla orgánica y ni presencia de complicaciones locales o regionales (4) .
- *Pancreatitis aguda moderadamente -severa*: caracterizada por complicaciones locales con falla orgánica que resuelve en menos de 48 horas del episodio y es asociada con baja mortalidad(4).
- *Pancreatitis aguda severa* : Caracterizada por persistencia de falla orgánica , definida por los Scores Marshall o APACHE(4). Existe un riesgo de mortalidad entre el 20 al 30%.

Cuadro 2. *Revisión de la clasificación de Atlanta 2012 (40).*

Pancreatitis aguda leve

No falla orgánica

No complicaciones locales o sistémicas

Pancreatitis aguda moderada a severa

Falla orgánica que resuelve en 48 horas (Falla orgánica transitoria) y/o

Complicaciones locales o sistémicas sin falla orgánica persistente

Pancreatitis aguda severa: Falla orgánica persistente (>48 horas)

Falla orgánica simple (único órgano)

Falla orgánica múltiple

Fuente: The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study, B U Wu. GUT, Volumen 57, Número 12, junio 2008. Traducido por Sandra Pantoja y Katherine Freire 2017

3.5. Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad se debe tener en cuenta tres criterios importantes que son: Dolor reciente en hemiabdomen superior, presentar en exámenes de laboratorio la amilasa o lipasa más de tres veces por encima del límite normal y encontrar en imágenes como ecografía, tac abdominal o resonancia magnética hallazgos compatibles con pancreatitis aguda (4,10,41).

3.5.1. Examen de Laboratorio

Prueba de Lipasa en suero: Se debe realizar en todos los pacientes con sospecha de pancreatitis aguda. Se requiere una elevación de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad para hacer el diagnóstico de pancreatitis aguda(4,9).

3.5.2. Imágenes Diagnósticas y Terapéuticas

Ecografía: Se debe realizar en todos los pacientes al inicio del estudio para evaluar el vía biliar y, en particular, para determinar si el paciente tiene cálculos en la vesícula y/o cálculos en el conducto biliar común (CBD)(9)

Colangiorensonancia: La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) se recomienda solo en pacientes en los que existe elevación de las enzimas hepáticas y en los que el CDB no se visualiza adecuadamente o se encuentra normal en el ultrasonido(9).

Tomografía Computarizada: debe realizarse selectivamente cuando:

- Se requiere evaluar un diagnóstico diferencial diferente a la pancreatitis aguda.
- Se sospecha complicaciones locales de pancreatitis aguda (p. Ej., Peritonitis, signos de shock, hallazgos en ultrasonido).

La tomografía computarizada para la evaluación de las complicaciones locales es más útil después de 48-72 horas de la aparición de los síntomas del paciente. A menos que esté contraindicado (p. Ej., Disfunción renal), se debe administrar contraste intravenoso para evaluar la necrosis pancreática una vez que los pacientes se reaniman adecuadamente y se restablece la volemia (9).

Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada: la ERCP debe realizarse temprano (dentro de las 24-48h) en pacientes con pancreatitis aguda por cálculos biliares asociada con obstrucción del conducto biliar o colangitis. En pacientes inestables con pancreatitis aguda severa por cálculos biliares y obstrucción del conducto biliar asociada a colangitis, se debe considerar la colocación de un tubo de drenaje percutáneo transhepático si la CPRE no es factible (9).

3.6. Predictores de severidad

3.6.1. Puntaje de APACHE II

Es un sistema de valoración pronóstico de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos ponen en riesgo la vida del paciente. Esta valoración se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad, siendo este índice válido para un amplio rango de diagnósticos(41,42). Debe ser mayor o igual a 8 para pancreatitis aguda severa. En la *Tabla I* se puede encontrar la variables fisiológicas que se analizan para hace un puntaje de APACHE II.(40)

Hematocrito (%)									
Leucocitos (total/mm ³ en miles)									
Escala de Glasgow									
Puntuación= 15- Glasgow actual									
A. APS total: suma de 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad ($\leq 44 = 0$ puntos; $45-54 = 2$ puntos; $55-64 = 3$ puntos; $65-74 = 4$ puntos; $>75 = 6$ puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica: a. Pacientes sin operatorios o emergencia postoperatoria = 5 puntos b. Pacientes por postoperatorios electivos = 2 puntos									
Puntuación= suma A + B + C									

Fuente: APACHE II: A severity of disease Classification, William A. Knaus. Critical Care Medicine, Volumen 13, Number 10, Pages 818-829. Traducción propia, 2017.

3.6.1. Escala BISAP

En el 2008, se propuso un puntaje para el reconocimiento precoz de los pacientes con riesgo de mortalidad. Este sistema de puntuación de 5 puntos se compone de cinco variables (43,44).

Tabla 2. Escala BISAP

Nivel de nitrógeno ureico en sangre	>25 mg/dl
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)	1. Frecuencia cardiaca > 90 lpm 2. Temperatura > 38°C o <36 °C

	3. Frecuencia respiratoria > 20rpm o PaCO ₂ < 32 mmHg
	4. Leucocitos > 12.000 o < 4.000
Edad	>60 años
Estado Mental	Alteración de la conciencia
Derrame Pleural	Presencia de Derrame pleura en Rx Tórax

Fuente: The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study, B U Wu. GUT, Volumen 57, Número 12, Junio 2008. Traducido por Sandra Pantoja y Katherine Freire 2017

3.7. Definición de falla orgánica en pancreatitis aguda

Para definir falla orgánica en pancreatitis aguda debe haber compromiso cardiovascular, respiratorio o renal. Un puntaje de 2 o más en la clasificación modificada de Marshall (*Tabla 3*), define falla orgánica (44,45).

La evaluación del compromiso de órgano blanco se evalúa con el puntaje de Marshall modificado:

Tabla 3. Puntaje de Marshall modificado(46).

Sistema de órganos	Puntaje				
	0	1	2	3	4
Respiratorio	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal					
Creatinina sérica, μmol/l	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
Creatinina sérica, mg/dl	<1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9

Cardiovascular (presión sistólica, mm Hg)	>90	<90	<90	no	<90	<90
		sensible	sensible		pH<7.3	pH<7.2
		fluido	fluido			

Para pacientes no ventilados, el FiO₂ puede ser estimado con lo siguiente:

Oxígeno suplemental (l/min)	FiO ₂ (%)
Aire habitación	21
2	25
4	30
6-8	40
9-10	50

Fuente: Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus, Peter A. Banks. Gut, Volume 63, Number 1, Pages 102-111. Traducido por Sandra Pantoja y Katherine Freire 2017.

3.8. Tratamiento Pancreatitis aguda

El manejo de AP requiere un monitoreo rápido, cuidado de apoyo, hidratación agresiva temprana, control del dolor, manejo de complicaciones y prevención de recurrencia y progresión a CP(47).

3.8.1. Monitoreo

El monitoreo es esencial durante las primeras 48 a 72 horas de los síntomas. Los pacientes en riesgo de AP severa (*Cuadro 2*) deben ser manejados en unidades de cuidados intensivos. Además de los signos vitales, el gasto urinario y la saturación de oxígeno se deben controlar cada 1 a 2 horas y el examen físico se repite cada 4 a 8 horas. Los valores de laboratorio, incluidos los recuentos sanguíneos, calcio, glucosa, magnesio y nitrógeno ureico en sangre (BUN), deben revisarse cada 6 a 12 horas(7).

Colecistectomía temprana vs. tardía en pancreatitis severa de origen biliar

en la Fundación Salud Bosque 2011 – 2017

Las imágenes deben realizarse para indicaciones de desarrollo de complicaciones como necrosis pancreática. Se prefieren las modalidades no invasivas, pero la ERCP temprana puede ser beneficiosa en pacientes con sepsis biliar(4). Los médicos deben estar preparados para responder rápidamente a las complicaciones en desarrollo y para transferir rápidamente a los pacientes con AP a niveles de alta complejidad de atención si está indicado.

3.8.2. Hidratación intravenosa agresiva temprana

El concepto básico del manejo de AP es la reanimación agresiva temprana con líquidos por vía intravenosa. Esto tiene como objetivo prevenir los cambios microangiopáticos y la hipovolemia que inician la cascada patológica, lo que lleva a la insuficiencia orgánica. Las soluciones de cristaloides isotónicos se deben administrar a dosis de 250 a 500 ml por hora durante las primeras 12 a 24 horas y según sea necesario. La repleción de líquidos más agresiva puede estar indicada en pacientes hipovolémicos.

Por el contrario, se recomienda una terapia menos agresiva y una monitorización más cuidadosa para pacientes ancianos y aquellos con afecciones cardíacas, enfermedad renal u otro riesgo de sobrecarga (4,40,48).

3.8.3. Nutrición

Anteriormente, los pacientes estaban en ayunas hasta una reducción del dolor y/o la mejora de niveles enzimáticos. Las guías actuales recomiendan una dieta oral baja en grasa y baja en residuos para AP leve una vez que la mejora sea evidente. La dieta blanda proporciona más calorías y puede reducir la estancia hospitalaria en comparación con la dieta líquida(4,49)(49). En casos más severos, se recomienda la nutrición enteral mediante administración nasogástrica o nasoyeyunal para evitar translocación bacteriana. Se debe evitar la nutrición parenteral total(4).

3.8.4. Medicaciones

Ningún analgésico parece tener una eficacia específica en AP(48). Los opiáceos se usan con frecuencia. Antieméticos y otros agentes pueden aliviar los síntomas. El papel de los antibióticos es controvertido. La terapia antibiótica temprana no reduce las tasas de infección, pancreatitis necrotizante infectada ni mortalidad (4,48).

Las guías actuales recomiendan no tomar antibióticos profilácticos de rutina, incluso en AP severa pero sí apoyan el uso de antibióticos dirigidos a infecciones extrapancreáticas o necrosis pancreática infectada. La selección del antibiótico debe ser impulsada por los resultados del cultivo. Para la necrosis pancreática infectada, los agentes deben penetrar el tejido diana (carbapenémicos, quinolonas, metronidazol, dosis altas de cefalosporinas). Los probióticos no proporcionan ningún beneficio en AP grave y pueden aumentar la mortalidad(4,48).

3.9. Cirugía en pancreatitis (AP)

Los pseudoquistes asintomáticos y la necrosis pancreática y/o extrapancreática no justifican la intervención por el tamaño, la ubicación y/o la extensión (recomendación moderada) (4).

En pacientes estables con necrosis no infectada, el drenaje endoscópico, radiológico o quirúrgico se debe realizar 4 semanas después del proceso inflamatorio para permitir licuefacción de los tejidos y el desarrollo de una pared fibrosa alrededor de la necrosis (wall-off necrosis) (recomendación fuerte) (4).

En pacientes sintomáticos con necrosis infectada, se prefieren los métodos mínimamente invasivos de necrosectomía o drenaje de colección (recomendación fuerte)(4).

3.9.1. AP leve

En pacientes con AP leve, que tienen cálculos biliares en la vesícula biliar, se debe realizar un colecistectomía antes del alta del paciente para evitar una recurrencia de AP(4).

3.9.2. AP Biliar necrotizante y/o severa

En un paciente con AP biliar necrotizante, para prevenir la infección, la colecistectomía debe diferirse hasta que la inflamación activa disminuya y las colecciones de líquidos se resuelvan o se estabilicen (recomendación fuerte, evidencia moderada)(4).

3.10. Colecistectomía

La colecistectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos abdominales más comúnmente realizados, y en los países desarrollados, muchos se realizan por vía laparoscópica. Como ejemplo, el 90 por ciento de las colecistectomías en los Estados Unidos se realizan por vía laparoscópica(50).

La colecistectomía laparoscópica se considera el "estándar de oro" para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de cálculos biliares. Este procedimiento produce menos dolor postoperatorio, mejor estética, estancias hospitalarias más cortas y discapacidad laboral que la colecistectomía abierta.

4. Problema en estudio

La pancreatitis es una enfermedad del tracto gastrointestinal que ha venido en ascenso, su causa más importante es la colelitiasis, aproximadamente entre un 35% a 60% de los casos. Alrededor del 15% - 20% de los pacientes que sufren pancreatitis aguda severa tienen una alta tasa de mortalidad, por lo cual el manejo oportuno y las acciones subsecuentes después del proceso inflamatorio son de gran importancia para la reducción de estas tasas(51).

Una de las acciones más importantes para evitar la recurrencia de pancreatitis es la realización de colecistectomía, sin embargo todavía existe controversia sobre el momento ideal para su realización, temprana o tardía, debido a las consecuencias infecciosas que pueden presentarse, si se hace en el momento agudo de la enfermedad, los tejidos son friables, edematizados y pueden progresar a la formación de colecciones o abscesos o inclusive generar dificultad en el momento del procedimiento quirúrgico por cambio de la arquitectura anatómica debido a la inflamación(2), por tal motivo el presente trabajo se encamina en comparar cuál de estas opciones de tratamiento quirúrgico es el óptimo para pacientes con pancreatitis aguda severa, mediante un estudio de comparación tipo cohorte que nos permita establecer si existen diferencias significativas en el desarrollo de complicaciones con ambos procedimientos. Actualmente no hay suficientes estudios sobre este tema. En el presente trabajo se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Es la colecistectomía tardía, comparada con la colecistectomía temprana, la mejor opción en términos de complicaciones para el tratamiento de la causa de la pancreatitis severa de origen biliar en la Fundación Salud Bosque en el periodo de diciembre 2011 hasta diciembre de 2017?

5. Justificación

Anteriormente pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar severa o aguda se hospitalizaban, se iniciaba manejo médico y durante la misma estancia hospitalaria eran llevados a cirugía, encontrando un proceso inflamatorio severo con adherencias lo cual dificultaba la disección de las estructuras importantes, aumentando el riesgo de lesión de vía biliar y otras complicaciones como colecciones y abscesos , hasta hace unos años por protocolos y guías de manejo era lo que rutinariamente se hacía, viendo incremento en las complicaciones que esto derivaba.

En el último consenso se ha propuesto que los pacientes con pancreatitis severa tienen indicación de colecistectomía tardía y es lo que evaluaremos en el presente estudio , teniendo en cuenta ciertas variables y complicaciones que derivan en realizar colecistectomía temprana en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar severa, en contraste con los pacientes que presentan pancreatitis leve con indicación de colecistectomía temprana y menor riesgo de lesión de vía biliar y complicaciones.

Según los resultados del presente estudio se podrá estandarizar un protocolo en la institución para pacientes con diagnóstico de pancreatitis severa, iniciando manejo médico con manejo de dolor, y repleción de líquidos hasta resolución de dolor abdominal y tolerancia al a vía oral, con el fin de darles egreso y posteriormente programar la realización de colecistectomía tardía, cuando la calidad de los tejidos sea mejor y no esté presente la inflamación de estos , lo cual condicionaría a un menor riesgo de complicaciones como colecciones intrabdominales.

Conocer los resultados clínicos para dilucidar esta controversia permitirá crear impacto en la población afectada, ofreciendo un manejo oportuno en aras de mejorar de manera óptima la salud del paciente que llegue a la institución con pancreatitis de origen biliar, una patología con alta morbimortalidad.

6. Objetivos

6.1. Objetivo general

Determinar si la colecistectomía tardía, comparada con la colecistectomía temprana, es la mejor opción en términos de estancia hospitalaria y desarrollo de complicaciones, para el tratamiento de la pancreatitis severa de origen biliar en la Fundación Salud Bosque en el periodo comprendido entre diciembre 2011 a diciembre de 2017.

6.2. Objetivos específicos

- Describir las variables basales y sociodemográficas de los individuos pertenecientes a la cohorte de expuestos y no expuestos
- Comparar las características clínicas preoperatorias y las intraquirúrgicas de ambos grupos, identificando similitudes y diferencias.
- Estimar la frecuencia de complicaciones tales como: presencia de colecciones, necrosis pancreática, formación de pseudoquistes pancreáticos en pacientes con pancreatitis llevados a colecistectomía en ambos grupos.
- Comparar el resultado en términos de estancia hospitalaria, necesidad de UCI en pancreatitis aguda severa.

7. Propósito

La presente investigación tiene como propósito determinar cuál es el mejor tratamiento para los pacientes con pancreatitis aguda severa de origen biliar, colecistectomía temprana vs tardía, con el fin de ayudar a mejorar los porcentajes de complicaciones, estancia hospitalaria en la Fundación Salud El Bosque y ofrecer un manejo oportuno en aras de mejorar de manera óptima la salud del paciente que llegue a la institución con pancreatitis de origen biliar severa, una patología con alta morbimortalidad.

Por otra parte, esta investigación tiene como fin reforzar el manejo actual de las últimas guías para pacientes con pancreatitis severa de origen biliar y colecistectomía tardía, reduciendo el porcentaje de complicaciones y morbilidad que se maneja en estos pacientes, por tratarse de una patología común en nuestra sociedad.

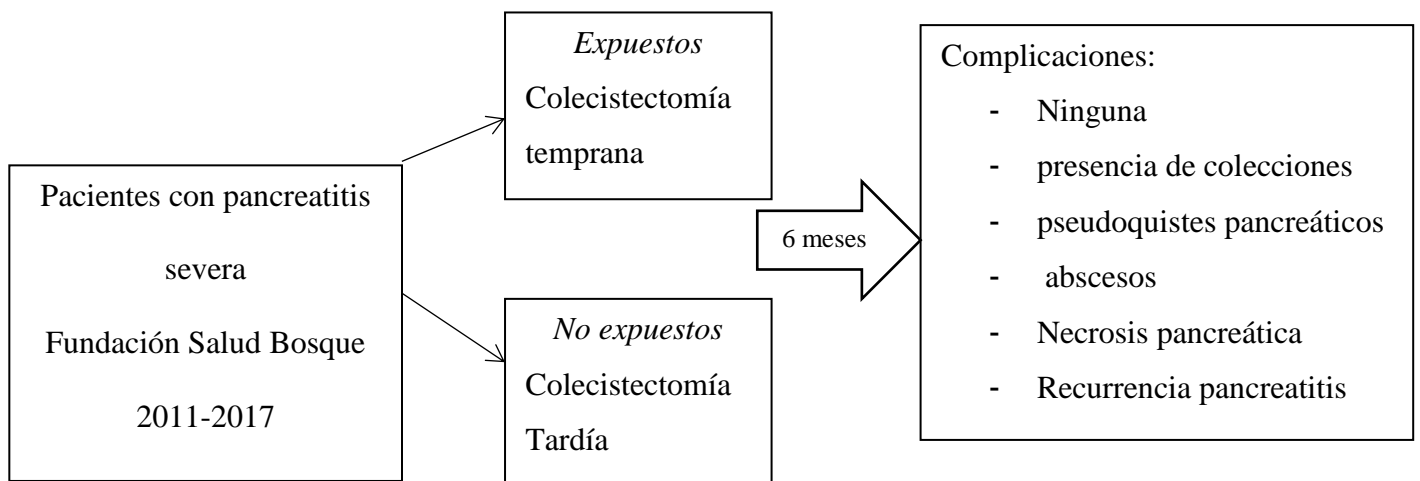
8. Metodología

8.1 Tipo y diseño general de estudio

Estudio observacional tipo cohorte analítico-histórica(52,53) con recolección de información retrospectivo en el cual se incluyeron todos los pacientes que ingresaron a la institución con diagnóstico de pancreatitis aguda severa y que recibieron manejo quirúrgico, en la Fundación Salud Bosque comprendidos entre diciembre de 2011 y diciembre del 2017. Se tomaron como grupo de expuestos pacientes llevados a colecistectomía de forma temprana (durante la misma hospitalización por pancreatitis) y grupo no expuestos pacientes llevados a colecistectomía de forma tardía (posterior a 4 semanas del egreso del paciente con pancreatitis severa) en una relación de 1:1 en la población. Se realizó un seguimiento durante 6 meses posteriores a la realización del procedimiento. Se registraron las variables de interés para su posterior análisis y presentación.

8.2 Diagrama

Figura 1.Diagrama del ensamble de la cohorte



8.3 Población y muestra

8.3.1 Universo

Pacientes con diagnóstico confirmado de pancreatitis aguda severa-de origen biliar y que hayan recibido tratamiento médico y quirúrgico atendidos en la Fundación El Bosque.

8.3.2 *Población en estudio*

Pacientes con diagnóstico confirmado de pancreatitis aguda severa de origen biliar y que hayan sido sometidos a colecistectomía (temprana y tardía) atendidos en la Fundación El Bosque entre el periodo de diciembre del 2011 a diciembre del 2017.

8.3.3 *Selección y tamaño de muestra*

El tipo de muestreo fue probabilístico de tipo aleatorio simple, con el programa Epidat de la Organización Panamericana de la Salud. (ver figura 2). Los pasos son: Métodos, Muestreo, Selección muestral, muestreo simple aleatorio.

El marco muestral para tener en cuenta proviene de los siguientes datos: En la institución se atienden un promedio de 10-12 pacientes con pancreatitis de origen biliar al mes- en la estadística salen de 4 a 6 por mes, de los cuales el 90% son llevados a colecistectomía en la institución.

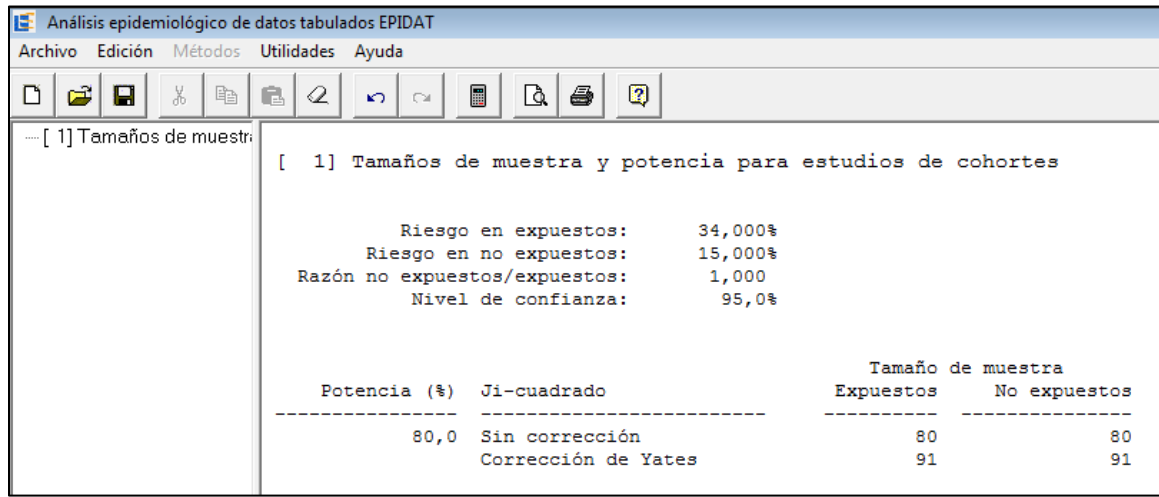
8.3.4 *Cálculo de la muestra*

Mediante el programa Epidat (de la Organización Panamericana de la Salud), el cálculo de la muestra se obtuvo así (52): Con una confiabilidad de 95%, una potencia de 80%, un riesgo de complicaciones en pacientes llevados a colecistectomía temprana de 34% (54) y (expuestos) y un riesgo de complicaciones en pacientes llevados a colecistectomía tardía de 15%(54), en una relación de 1:1 en expuestos y no expuestos, según fórmula de Fleiss, será de 60 pacientes en cada grupo, para un total de 120 pacientes con pancreatitis de origen biliar llevados a colecistectomía. Calculando 10% adicional por pérdidas (según corrección de Yates) el total de sujetos a reclutar será 91 en cada grupo. (ver fórmula completa en anexos).

Colecistectomía temprana vs. tardía en pancreatitis severa de origen biliar

en la Fundación Salud Bosque 2011 – 2017

Figura 2. Cálculo de la muestra en el programa Epidat



The screenshot shows the EPIDAT software interface with the following data:

[1] Tamaños de muestra y potencia para estudios de cohortes			
Riesgo en expuestos:	34,000%		
Riesgo en no expuestos:	15,000%		
Razón no expuestos/expuestos:	1,000		
Nivel de confianza:	95,0%		
		Tamaño de muestra	
Potencia (%)	Ji-cuadrado	Expuestos	No expuestos
80,0	Sin corrección	80	80
	Corrección de Yates	91	91

8.3.5 Unidad de análisis y observación

La unidad de análisis fueron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico confirmado de pancreatitis aguda de origen biliar, que fueron llevados a colecistectomía en la institución durante el periodo comprendido entre diciembre de 2011 y diciembre de 2017.

8.4 Criterios de selección

8.4.1 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 16 años a quienes se les realizó colecistectomía asociada pancreatitis aguda severa de origen biliar en Fundación Salud Bosque en el periodo comprendido entre el 2011 y el 2017.

8.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con pancreatitis aguda con puntaje de APACHE menor de 8
- Paciente con antecedentes de colecistectomía por laparoscopia previo al episodio de

pancreatitis

- Pacientes con colangitis confirmada.

8.4.2.1 Selección de los individuos de la cohorte de expuestos.

La cohorte de expuestos estuvo conformada por individuos adultos (mayores de 16 años) pertenecientes a servicios de hospitalización de cirugía general Fundación Salud Bosque (incluido UCI) a quienes se les realizó colecistectomía temprana como pilar de tratamiento para pancreatitis aguda severa y que cumplían con los criterios de selección establecidos dentro del protocolo de investigación, seleccionándose así de manera retrospectiva por medio de la revisión de historias clínicas. Como el presente estudio es de cohorte de característica cerrada, los pacientes se ingresaron al estudio durante la fase de recolección de datos hasta completar el tamaño muestral estimado en el estudio.

8.4.2.2 Selección de los individuos de la cohorte de no expuestos.

La cohorte de expuestos estuvo conformada por individuos adultos (mayores de 16 años) pertenecientes a servicios de hospitalización de cirugía general Fundación Salud Bosque (incluido UCI) a quienes se les realizó colecistectomía tardía como pilar de tratamiento para pancreatitis aguda severa y que cumplían con los criterios de selección establecidos dentro del protocolo de investigación, seleccionándose así de manera retrospectiva por medio de la revisión de historias clínicas. Como el presente estudio es de cohorte de característica cerrada, los pacientes se ingresaron al estudio durante la fase de recolección de datos hasta completar el tamaño muestral estimado en el estudio.

8.5. Variables

Las variables a tener en cuenta se dividen en: sociodemográficas, clínicas, paraclínicas y de seguimiento.

Se tuvieron en cuenta las siguientes definiciones operacionales. Se considerará la variable exposición la colecistectomía temprana y colecistectomía tardía.

- *Pancreatitis aguda:* Es definida como un proceso inflamatorio del páncreas que puede afectar los tejidos circundantes o causar una disfunción del sistema orgánico remoto (15).
- *Colecistectomía:* Procedimiento quirúrgico abdominal que consiste en extracción de la vesícula biliar y cálculos biliares bien por vías laparoscópica o abierta (50).
- *Colecistectomía temprana:* Procedimiento quirúrgico para extracción de la vesícula biliar en la misma hospitalización del cuadro de pancreatitis aguda(2)
- *Colecistectomía tardía:* Procedimiento quirúrgico para extracción de la vesícula biliar en la una hospitalización diferente posterior al cuadro de pancreatitis aguda(2).

Las variables desenlace fueron:

- *Colección pancreática:* Acumulación de líquido peri pancreático no organizado producido por edema tisular, se presenta durante las primeras 4 semanas del proceso inflamatorio inicial (4).
- *Pseudoquistes pancreáticos:* colección de líquido peri pancreático que contiene altas concentraciones de enzimas pancreáticas dentro de una pared fibrosa definida y que carece de un revestimiento epitelial, se produce después de la 4 semanas del proceso inflamatorio inicial(4).
- *Absceso pancreático:* Es un pseudoquiste infectado (4).

- *Necrosis pancreática*: Colección necrótica aguda en la que existe una cantidad variable de líquido y necrosis. Alrededor de las 4 semanas, puede formarse una necrosis pancreática amurallada, en la que la colección se define por una pared fibrótica e inflamatoria (4).
- *Recurrencia de pancreatitis*: inflamación de páncreas con antecedente previo de pancreatitis (4).

Tabla 4. *Matriz de Variables*

Tipo de variable	Variable	Definición	Codificación	Tipo y naturaleza de la variable
Sociodemográfica	Sexo	Es la caracterización por género del paciente	Mujeres Hombres	Cualitativa nominal dicotómica
	Edad	Edad en años cumplidos al día del ingreso con pancreatitis	Años cumplidos	Cuantitativa razón
Clínicas	Comorbilidades	Antecedentes de paciente para lo cual recibe medicamento de forma permanente	HTA Diabetes Hipotiroidismo EAP Enfermedad coronaria Cáncer	Cualitativa nominal Politómica

Colecistectomía temprana vs. tardía en pancreatitis severa de origen biliar

en la Fundación Salud Bosque 2011 – 2017

	Días de dolor	Cantidad de días que el paciente tuvo con dolor antes del ingreso	Menor a 3 días 3-10 días Más de 10 días	Cualitativa ordinal
	Tipo de colecistectomía	Colecistectomía procedimiento por el cual se extrae la vesícula biliar	Laparoscópica Abierta	Cualitativa nominal dicotómica
	Tiempo de realización de colecistectomía	Hace referencia si la colecistectomía se realizó en el mismo tiempo de hospitalización en que ocurrió la pancreatitis aguda severa o posterior a la resolución del cuadro	Temprana Tardía	Cualitativa nominal dicotómica
	Tiempo quirúrgico	Duración en minutos de la cirugía	Min	Cuantitativa de Razón
	Nutrición parenteral	Es la necesidad de nutrición parenteral durante la hospitalización	Si No	Cualitativa nominal dicotómica

	Manejo antibiótico	Necesidad de cubrimiento antibiótico	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
De seguimiento	Complicaciones	Es la presencia de complicaciones posteriores proceso inflamatorio pancreático	<ul style="list-style-type: none"> - Ninguna - Presencia de colecciones - Pseudoquistes pancreáticos - abscesos - Necrosis pancreática - Recurrencia pancreatitis 	Cualitativa nominal politómica
	Sangrado	Perdida estimada de sangre durante la cirugía	CC.	Cuantitativa de Razón
	Mortalidad	Pacientes que fallecieron posterior a procedimiento quirúrgico y asociación con pancreatitis aguda severa	Si No	Cualitativa nominal dicotómica

	Necesidad de UCI	Traslado a UCI por comorbilidades o complicación quirúrgica	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
	Dolor después del procedimiento	Es la presencia o ausencia de dolor	Si o NO	Cualitativa nominal dicotómica

8.6. Formulación de hipótesis

Los autores responden a la pregunta de investigación planteando las siguientes hipótesis:

Hipótesis nula

No existen diferencias en el comportamiento de complicaciones en el tratamiento de la pancreatitis severa de origen biliar, en la Fundación Salud Bosque en el periodo comprendido entre diciembre de 2011 y diciembre de 2017.

Hipótesis alterna

Existen diferencias significativas en el comportamiento de complicaciones en el tratamiento de la pancreatitis severa de origen biliar, en la Fundación Salud Bosque en el periodo comprendido entre diciembre de 2011 y diciembre de 2017

El análisis se hará con base en la hipótesis alterna, a una cola.

8.7. Procedimiento para la recolección de la información

Inicialmente se solicitó al departamento de estadística institucional, una lista de todos los pacientes que hubieran ingresado con diagnóstico de pancreatitis (sospecha o confirmado), con su número

de historia clínica en el periodo descrito. Posteriormente se revisaron las historias clínicas y el libro de estadística de cirugía los pacientes sometidos a colecistectomía que ingresaron con diagnóstico de pancreatitis.

8.7.1. Planes de reclutamiento

Al ser un análisis con recolección retrospectiva, se incluyeron la totalidad de pacientes llevados a colecistectomía, por pancreatitis aguda severa de origen biliar en la institución en el periodo descrito, asegurando la muestra estadística mínima según el cálculo de la muestra.

8.7.2. Instrumentos a utilizar

Ver instrumento de recolección de datos en anexos (anexo 1)

8.7.3. Métodos y asignación a los grupos de estudio

La asignación a los grupos de estudio se hizo de acuerdo al momento de la realización del procedimiento (temprano o tardía), teniendo en cuenta que temprano es durante la misma hospitalización por pancreatitis aguda, y tardía, (cuatro semanas o más) después del egreso hospitalario por pancreatitis.

8.8. Métodos para el control de los datos

Para tener un control de calidad en la investigación sólo los datos recolectados en la historia clínica de los pacientes a quienes se le realizaron colecistectomía por laparoscópica y tuvieran - patología de pancreatitis aguda de origen biliar severo fueron permitidos para el estudio a los investigadores del proyecto y a los tutores del mismo.

Se controló el sesgo de selección por medio de la realización de un muestreo aleatorio, se considera que no existe sesgo de información debido a que las historias contienen la totalidad de la información que se propone como datos de interés para su análisis.

9. Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohorte analítico retrospectivo, en el cual se tomaron pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar que ingresaron a la Fundación Salud Bosque desde diciembre del 2011 hasta diciembre del 2017.

Los pacientes fueron seleccionados a partir de la base de datos recolectada en el servicio de cirugía general de la Fundación Salud El Bosque posterior a una revisión exhaustiva de las historias clínicas y se incluyeron pacientes mayores de 18 años a quienes se les realizaron colecistectomía asociada a pancreatitis aguda severa de origen biliar, la cual fue estandarizada según la severidad. Se excluyeron los pacientes con puntaje de APACHE menor a 8, así como también las embarazadas y pacientes con antecedente de colecistectomía por laparoscopia previa a la hospitalización o colangitis confirmada.

Los pacientes fueron asignados en dos grupos: pacientes con pancreatitis aguda severa de origen biliar con colecistectomía temprana y pacientes a quien se les defirió el procedimiento quirúrgico en la primera hospitalización, en una relación 1:1. Las variables que se evaluaron son sociodemográficas: sexo y edad; clínicas: presencia de comorbilidades, clasificación de severidad por APACHE II, tipo colecistectomía, tiempo de realización de colecistectomía, tiempo quirúrgico, nutrición parenteral, manejo antibiótico, y variables de seguimiento: complicaciones, sangrado, mortalidad, necesidad de UCI y dolor después del procedimiento.

Posteriormente los datos se analizaron con el programa estadístico STATA(55) con licencia gratuita de la Organización Panamericana de Salud para obtener los resultados esperados y/o SPSS licencia universitaria Universidad El Bosque, versión 14.

Los materiales que se utilizaron fueron:

1. Guías de pancreatitis aguda, así como artículos y libros relacionados
2. Historias clínicas de pacientes con pancreatitis aguda severa de origen biliar de la fundación salud el bosque
3. Procedimiento quirúrgico colecistectomía por laparoscopia: Utilización de trocares de 12 mm, uno de 10 mm, dos de 5mm, grasper, merilan, tijeras laparoscópicas, electrobisturí laparoscópico, endoclips, suturas vicryl 1.0 y prolene 3.0
4. 2 computadores para realización de base de datos
5. Programa estadístico Epidat para cálculo de la muestra.

10. Plan de análisis estadístico de los datos

10.1. Métodos y modelos de análisis de los datos según el tipo de variables

Inicialmente se hizo la tabulación de la información en una hoja de cálculo de Ms Excel según la tabla de variables escogidas para su análisis (ver tabla 4). Posteriormente estos datos fueron exportados al programa STATA para la realización del muestreo aleatorio y poder iniciar el análisis estadístico. Se hizo prueba de normalidad mediante kolmogorov smirnov ($n > 50$).

Posteriormente se hizo un análisis descriptivo con las variables cuantitativas calculando promedio, desviación estándar e intervalo de confianza. En todos los casos se informarán los valores mínimo y máximo. En caso de variables cualitativas se obtendrán frecuencias absolutas y porcentajes con sus respectivo grafico

Finalmente se calcularon los riesgos relativos (RR) para las variables expuestas y se observó el valor p para la significancia.

10.2. Programas estadísticos

El análisis se hará con el programa estadístico STATA y/o programa estadístico SPSS versión 21 con licencia universitaria Universidad El Bosque.

11. Consideraciones éticas

Según la Resolución 8430/1993 (56) por la cual se establecen las normas de investigación en Colombia se considera como un estudio sin riesgo (*artículo 11*) por ser documental. Se veló por el estricto cumplimiento de los cuatro principios bioéticos, establecidos en la Declaración de Belmont (57): principio no maleficencia, justicia, principio de autonomía, principio beneficencia; adicionalmente se mantuvo confidencialidad de los datos, al mantener los nombres como anónimos en todo momento y garantizando que solo las dos autoras tendrán acceso a los datos completos de las historias clínicas para completar la base de datos.

Se siguen los principios de la Declaración de Helsinki (58).

Se consideró que no se requiere consentimiento informado por ser un estudio de revisión de historias clínicas, y que contara con la aprobación de comité de la institución antes de recolección de datos.

Los resultados serán socializados en la institución sin excluir ningún resultado favorable/ no favorable en pro de la Academia. Se tomaron las conductas respectivas para el mejoramiento de los procesos institucionales en caso de encontrar irregularidades o la decisión de que un procedimiento es mejor que el otro.

12. Resultados

12.1. Características de los sujetos incluidos en el estudio

En el periodo comprendido entre 2011 y 2017 se atendieron un total de 105 pacientes con pancreatitis severa. Se tomó como grupo de expuestos pacientes llevados a colecistectomía temprana y no expuestos pacientes llevados a colecistectomía tardía, en una relación de 1:1.

El promedio de edad en el grupo de expuestos fue 54.1 DE 18.8, con una edad mínima de 16 años y máxima de 93 el promedio de edad en el grupo de los no expuestos fue 61.03 DE 16.6; con una edad mínima de 22 años y edad máxima de 91 años. No se encontraron diferencias significativas entre los sujetos en estudio en la corte de expuestos y no expuestos con respecto a la edad y al sexo (p 0.96). La mayoría de los pacientes fueron de sexo femenino 70.0% (n=35) en expuestos y 65.45% (n=36) en no expuestos. Ambas poblaciones son homogéneas para su comparación.

Tabla 5. Características clínicas preoperatorias de las cohortes en estudio (n=105)

Características	Codificación	Cohorte		Valor P
		Colecistectomía	Colecistectomía	
		Temprana (n=50) % (n)	Tardía (n=55) % (n)	
Características personales				
Sexo	Mujer	70.0 (35)	65.45 (36)	0.31
	Hombre	30.0 (15)	34.55 (19)	
Edad	Años	54.1 ±18.8 años	61.03±16.6 años	0.96
Características clínicas				

Comorbilidades	HTA	34.0 (17)	41.8 (23)	0.57
	EAP	6.0 (3)	5.45 (3)	
	Diabetes	8.0 (4)	12.7 (7)	
	mellitus	18.0 (9)	16.3 (9)	
	Hipotiroidismo	4.0 (2)	5.45 (3)	
	Cáncer			
	(cualquier	4.0 (2)	10.9 (6)	
	órgano)	40.0 (20)	21.8 (12)	
	Enfermedad			
	coronaria			
Ninguno				
Dolor abdominal	Menor a 3 días	38.0 (19)	38.1 (21)	0.94
	Entre 3-10 días	62.0 (31)	58.1 (32)	
	Mayor a 10 días	0.00 (0)	3.6 (2)	
Amilasa	Promedio DE	1420.0 DE 954	1656.7 DE 901	0.06
	Mínimo	mg	393 mg	
	Máximo	299 mg	3850 mg	
		3961 mg		
APACHE II	6	2.0 (1)	0.00 (0)	0.003
	8	54.0 (27)	34.5 (19)	
	9	8.0 (4)	25.45 (14)	
	10	8.0 (4)	14.5 (8)	
	11	19.0 (8)	1.8 (1)	
	12	2.0 (1)	5.45 (3)	

Colecistectomía temprana vs. tardía en pancreatitis severa de origen biliar

en la Fundación Salud Bosque 2011 – 2017

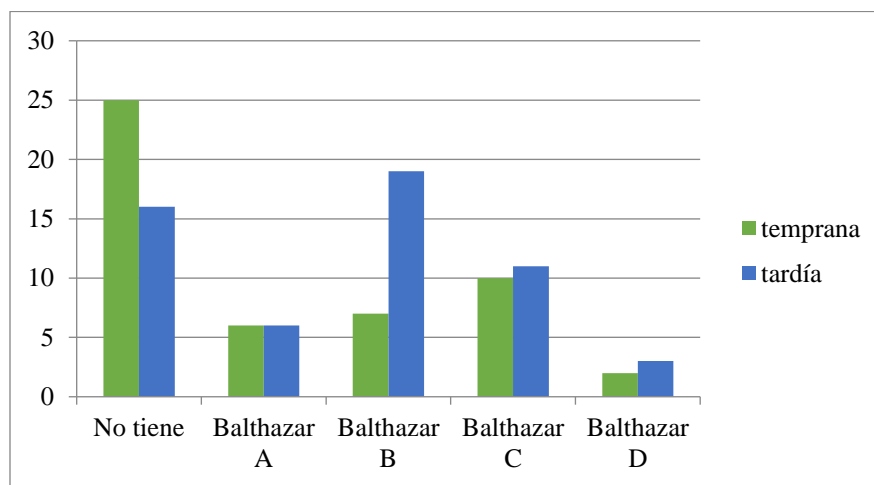
	13	2.0 (1)	5.45 (3)	
	14	2.0 (1)	7.2 (4)	
	15	0.00 (0)	1.8 (1)	
	17	2.0 (1)	1.8 (1)	
	18	2.0 (1)	1.8 (1)	
	29	0.00 (0)	0.00 (0)	
RNM	Si	6.0 (3)	1.8 (1)	0.11
	No	94 (47)	98.1 (54)	
Necesidad de Nutrición enteral	Si	36.0 (18)	36.3 (20)	0.95
Antibiótico	Si	34.0 (17)	27.2 (15)	0.71
Necesidad de UCI (al ingreso)	Si	60.0 (30)	72.7 (40)	0.05
Días de estancia hospitalaria (antes de la cirugía)	Promedio	12.7 DE 9.4	11.9 DE 10.1	0.48
	Mínimo	3	4 días	
	Máximo	81 días	77 días	

Se observó una mayor frecuencia de pancreatitis aguda severa en las mujeres, tanto en pacientes llevados a colecistectomía temprana como en tardía, con un porcentaje del 70 % frente a 30% hombres. En los pacientes analizados se encontró que la comorbilidad que más prevalece es HTA y en menor porcentaje pacientes con cáncer. En cuanto a la presencia de dolor antes del ingreso a la institución no hubo diferencia en la cantidad de días de presentación de la sintomatología en los dos grupos. El 36.0% (n=18) de los expuestos y 36.3 (n=20) de los no expuestos se les administró nutrición enteral antes de la cirugía, igualmente el 34.0% (n=17) y 27.2% (n=15) de los no expuestos se les administró antibiótico. Se considera que la necesidad de nutrición parenteral fue

baja, al igual que la necesidad de antibioticoterapia, la cual fue menor al 30 % en los dos grupos analizados.

Para el diagnóstico institucional de pancreatitis se usa la presencia de dolor abdominal, valor elevado de amilasa y TAC abdominal como pilar para el mismo. En los pacientes en quienes se realizó TAC abdominal se evidenció que la mayoría fueron clasificados como Balthazar B y C; por otro lado, la realización de resonancia magnética de abdomen no tuvo mayor impacto en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con pancreatitis aguda severa, se realizó en un porcentaje menor del 3% tanto en pacientes con colecistectomía temprana como tardía y se realizó en los casos que era necesario descartar posible coledocolitiasis asociada.

Figura 3. Relación de severidad según TAC por grupos



Según la clasificación de los pacientes por severidad (clasificación de Balthazar) la mayoría de los pacientes ingresaron como B y C, y entre los grupos de estudio, el que más porcentaje de pacientes

Colecistectomía temprana vs. tardía en pancreatitis severa de origen biliar

en la Fundación Salud Bosque 2011 – 2017

tuvo esta clasificación fue el grupo no expuestos. los otros tipos de clasificación de severidad presentaron el mismo porcentaje sin ninguna variación.

En cuanto a la estancia hospitalaria preoperatoria, tuvo un promedio de 9.4 días en los pacientes expuestos comparado con 10 días en los pacientes no expuestos, no hubo diferencia entre los dos grupos.

Tabla 6. Relación de características intraoperatorias de la población en estudio por grupos

Características	Codificación	Colecistectomía	Colecistectomía	p
		temprana (n=50)	tardía (n=55)	
		% (n)	% (n)	
Tipo de abordaje	Abierta	18.0(9)	0.00 (0)	0.03
	Laparoscopia	38.0 (39)	100.0 (55)	
	No hay datos	4.0 (2)		
Tiempo quirúrgico	Promedio DE	49.79 DE 23.0 min	38.18 DE	0.61
	Mínimo	20 min	12.59min	
	Máximo	120 min	20 min 60 min	
Sangrado intraoperatorio	Promedio DEç	320.4 cc DE 475	25.4 cc DE 13	0.00
	-Mínimo	30	5 cc	
	Máximo	2.000 cc	80 cc	

Con relación a las características intraoperatorias que se analizaron se encontró que en el grupo de no expuestos la vía de abordaje fue por vía laparoscópica en el 100% de los casos, mientras que en el grupo de expuestos existió un porcentaje mínimo de pacientes que requirieron conversión a

cirugía abierta por hallazgos intraoperatorios tales como: necrosis pancreática, colección intrabdominal. Con respecto al tiempo quirúrgico, fue similar en ambos grupos 49.7 versus 38.1 minutos en grupos temprana versus tardía respectivamente.

Hubo una diferencia significativa entre los dos grupos con respecto al sangrado intraoperatorio, el cual fue mayor en pacientes con colecistectomía temprana, (p 0.000), debido posiblemente a la inclusión de los casos de colecistectomía por vía abierta (o conversión a abierta).

La mediana de estancia hospitalaria en pacientes sometidos a colecistectomía tardía fue 2 días, con un valor mínimo de 1 día y un valor máximo de 10 días.

15.2 Frecuencia de complicaciones

Con respecto a las complicaciones, se evaluó la frecuencia de la presencia de colecciones, necrosis pancreática, formación de pseudoquistes pancreático con pancreatitis llevados a colecistectomía se encontró lo siguiente:

Tabla 7. *Relación del desarrollo de complicaciones*

Características	Colecistectomía temprana (n=50) % (n)	Colecistectomía tardía (n=55) % (n)	p
Complicaciones	14.0 (7)	1.8 (1)	0.04
Dolor POP	44.0 (22)	20.0 (11)	0.01
Infección	8.0 (4)	5.45 (3)	0.89
Operatorio			

Colección pancreática	18.0 (9)	1.8 (1)	0.01
Formación de pseudoquistes	0.00 (0)	0.00 (0)	0.97
Absceso pancreático	0.00 (0)	1.8 (1)	0.96
Necrosis pancreática	20.0 (10)	0.00 (0)	0.00
UCI POP	8.0 (4)	9.0 (5)	0.88
Mortalidad	18.0 (9)	0.00 (0)	0.003

Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, los pacientes llevados a colecistectomía temprana presentaron significativamente mayor cantidad de complicaciones, mayor dolor, mayor frecuencia de colecciones pancreáticas, necrosis pancreática y mortalidad ($p < 0.05$)

Los pacientes presentaron mayor frecuencia de dolor posoperatorio en colecistectomía temprana (44% vs 20%), el requerimiento de uci posoperatorio, la frecuencia de infección de sitio operatorio y formación de pseudoquistes fue equivalente en los dos grupos.

En cuanto a la evaluación de las complicaciones que se analizaron, se observó que el grupo de colecistectomía temprana presentó un mayor porcentaje de complicaciones comparado con el grupo de colecistectomía tardía (14% - 1.8% respectivamente), específicamente las complicaciones más relevantes fueron necrosis pancreática (20%) y colección pancreática (18%). No se presentó la formación de quistes pancreáticos.

15.3 Estimación del riesgo para desarrollar complicaciones

Tabla 8. *Asociaciones de riesgo para desarrollar complicaciones*

	RR	IC95%	p
Temprana vs tardía	0.11	0.1 – 0.93	0.01
Género femenino	0.43	0.10 – 1.85	0.44
Edad mayor de 80 años	1.04	0.12 – 1.54	0.15
Estancia hospitalaria prolongada (15 días o más)	1.13	0.46-2.75	0.47
APACHE mayor de 8	2.17	0.93-5.06	0.09
APACHE mayor de 17	1.10	0.14 – 8.14	0.65
Uci preoperatoria	9.5	0.54 - 175	0.13
Balthazar AB vs CD	1.65	0.59-4.44	0.48

No se encontraron factores estadísticamente significativos que predispongan al desarrollo de complicaciones entre los pacientes con pancreatitis aguda, sometidos a cirugía temprana vs tardía. La colecistectomía tardía es un factor protector para el desarrollo de complicaciones con resultados estadísticamente significativos (RR 0.11 IC95% 0.1-0.93).

El resto de los factores no muestran asociación significativa con el desarrollo de complicaciones. El género femenino muestra una tendencia a ser factor protector sin resultados significativos, mientras que la edad mayor de 80 años, estancia hospitalaria prolongada (previo al procedimiento), APACHE mayor de 8, APACHE mayor de 17, UCI preoperatoria y Balthazar C y D muestra una tendencia al riesgo sin resultados significativos.

Colecistectomía temprana vs. tardía en pancreatitis severa de origen biliar

en la Fundación Salud Bosque 2011 – 2017

Después de un seguimiento hasta de 6 meses consecutivos se encontró que el 68% y 87.2% tuvieron una evolución satisfactoria, en ambos grupos respectivamente.

13. Discusión

La pancreatitis aguda de origen biliar es una de las enfermedades más comunes del tracto gastrointestinal (1,4,6), la cual según el compromiso sistémico del paciente se puede clasificar en leve, moderadamente severa, y severa, presentando esta última una tasa considerable de morbimortalidad, por lo cual el manejo oportuno y tratamiento de las causas es el pilar más importante(1, 10). La colecistectomía es uno de los pilares más relevantes en el manejo, sin embargo, actualmente existen discernimientos en cuanto al tiempo de realización, antes o posterior al proceso inflamatorio pancreático, según los beneficios para el paciente; existen corrientes que están a favor de realizarla durante la misma hospitalización, previa estabilización hemodinámica del paciente, mientras que existe otra corriente que considera que, esperar a que resuelva parcialmente el proceso inflamatorio pancreático, y hacer la colecistectomía en óptimas condiciones (hasta 8 semanas después)(2, 9, 7).

El diagnóstico de pancreatitis severa se realiza por la presencia de tres criterios que son: Dolor abdominal, elevación de 3 veces el valor de referencia de amilasa, hallazgos compatibles de esta enfermedad en tac abdominal y APACHE mayor de 8, lo que se corrobora en las guías de pancreatitis internacionales(1,6,8,9). La incidencia de esta patología se ha incrementado, presentando además una tasa de mortalidad global del 5% que puede ser tan alta hasta un del 30% en los casos más graves(2,3,14), se sabe que a nivel mundial la pancreatitis ha aumentado paulatinamente de 13 a 24,2 casos por cada 100.000 habitantes (2,4).

En cuanto a los resultados obtenidos podemos inferir que esta patología sigue siendo prevalente en nuestro medio, siendo más frecuente en el género femenino, así como la presencia de dolor

Colecistectomía temprana vs. tardía en pancreatitis severa de origen biliar

en la Fundación Salud Bosque 2011 – 2017

abdominal, un valor de amilasa 3 veces por encima del rango del valor de referencia y hallazgos de esta patología en la tac abdominal siguen siendo los criterios definitivos para el diagnóstico de pancreatitis aguda, lo cual se puede corroborar en las guías de pancreatitis internacionales (6,8,9).

La colecistectomía es el procedimiento por el cual se realiza la extracción de la vesícula cuando se presenta colelitiasis colecistitis, es de gran relevancia su realización en pacientes con pancreatitis aguda severa de origen biliar debido a que disminuye la recurrencia de un nuevo episodio de pancreatitis el cual se asocia con alta mortalidad (47,48).

En la actualidad la vía de abordaje principal para la realización de colecistectomía es la laparoscopia por el menor índice de dolor, pronta recuperación y menor sangrado intraoperatorio; lo que condiciona una menor estancia hospitalaria y por ende menores costos para la institución y el paciente (2,8,9). En un estudio realizado por Csikesz NG comprendido entre 1999-2005 se encontró que más del 90% de las colecistectomías eran por laparoscopia convirtiéndose en el Gold Standard (50). En el presente estudio fue la única vía en los pacientes que fueron sometidos a colecistectomía tardía, y en la mayoría de los que fueron sometidos a colecistectomía temprana, sin embargo, en este grupo se presentaron algunos casos de conversión a colecistectomía abierta por la presencia de complicaciones inherentes a su patología de base, como fue necrosis y colecciones peripancreáticas.

Por otro lado el inicio de nutrición enteral fue similar en ambos grupos, lo cual es un dato importante en la evolución de la enfermedad, como lo menciona la diferentes guías como la de

Atlanta, IAP/APA y Canadá en las cuales se afirma que entre más temprano se inicie nutrición enteral existe menor riesgo de complicaciones como translocación bacteriana (4,6,8).

Con respecto a la necesidad de antibioticoterapia para el tratamiento de pancreatitis aguda actualmente es una controversia(4,48), se ha descrito beneficio en pacientes con confirmación microbiológica tomado a partir de colecciones pancreáticas (4,48).En el presente estudio no se encontró ningún impacto del uso de antibióticos en la evolución de los dos grupos analizados .

Con respecto a los factores de riesgo para desarrollar complicaciones en los pacientes sometidos a colecistectomía temprana versus tardía se encontró que la colecistectomía tardía se presenta como factor protector para el desarrollo de complicaciones con una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.0001$), lo que nos afirma que es posible diferir la realización de este procedimiento esperando así disminuir el proceso inflamatorio secundario a la pancreatitis con el fin de reducir el riesgo de complicaciones como necrosis, formación de Pseudoquistes, colección peripancreáticas. Estos resultados se refuerzan con la conclusión del estudio publicado en el año 2013 por el grupo IAP/APA que firman que las altas tasas de complicaciones y mortalidad después de la colecistectomía temprana en pacientes con pancreatitis severa han dado lugar a pautas que recomiendan retrasar la colecistectomía hasta que todos los signos de inflamación se hayan resuelto (es decir, la colecistectomía a intervalos)(11).

Se considera que en nuestra población se presentaron menos complicaciones en el grupo de colecistectomía tardía por el tipo de población que en su mayoría fueron de género femenino y este se encontró como factor protector, así mismo la gran mayoría de pacientes, 60%, presentaron

Colecistectomía temprana vs. tardía en pancreatitis severa de origen biliar

en la Fundación Salud Bosque 2011 – 2017

un APACHE mayor de 8 los cual tiene un porcentaje de morbimortalidad menor al 10% (38, 42), además la realización de colecistectomía tardía se consideró cuando el proceso inflamatorio agudo resolvió, por lo que las complicaciones también pudieron ser menores, lo anterior se refuerza con el estudio del grupo IAP/APA y las guías de Atlanta(4,8).

Como fortaleza del presente estudio se encuentra que es uno de los estudios en el cual se demuestra que la colecistectomía tardía se debe realizar en pacientes con pancreatitis severa como factor protector, así como lo establecen las guías internacionales(4,6,8).

Una de las limitaciones del estudio fue una muestra de pacientes a pesar de que se recolectó una serie de 6 años consecutivos.

El impacto del presente estudio permitió contribuir a la controversia de si en la institución se presentan menor cantidad de complicaciones, menor necesidad de UCI cuando se pospone la realización de colecistectomía en otra hospitalización, en pacientes con pancreatitis severa de origen biliar.

Se requieren de estudios con mayor muestra para establecer el papel de los diferentes factores de riesgo anteriormente nombrados.

14. Conclusiones

- En cuanto a las variables sociodemográficas que se analizaron en este estudio, se encontró mayor frecuencia de esta patología en el género femenino con un porcentaje del 70%, siendo de gran importancia como factor protector para el desarrollo de complicaciones en pancreatitis aguda severa.
- Las complicaciones pancreáticas fueron mayores en pacientes expuesto en comparación con los no expuestos, dentro de las que se destacan: la necrosis pancreática y colección pancreática.
- El inicio de nutrición enteral fue similar en ambos grupos sin tener impacto en el estudio.
- No hubo relevancia en cuanto a la necesidad de UCI posoperatoria en ambos grupos, mientras que la necesidad de UCI preoperatoria se pudo ver afectada por la presencia de alguna complicación
- Estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos en promedio 10 días, lo cual no genera un fuerte impacto para la institución.

15. Referencias

1. Majidi S, Golembioski A, Wilson SL, Thompson EC. Acute Pancreatitis: Etiology, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *South Med J* [Internet]. 2017 Nov [cited 2017 Dec 2];110(11):727–32. Available from: <http://sma.org/southern-medical-journal/article/acute-pancreatitis-etiology-pathology-diagnosis-treatment>
2. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010326.pub2%5Cnhttp://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD010326.pub2/asset/CD010326.pdf?v=1&t=hmtymb3c&s=50438254e57a03eab8eaf8e70af5ab9c150b0dcc>
3. Fagenholz PJ, Castillo CF Del, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States Hospital Admissions for Acute Pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol*. 2007;17(7).
4. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(9):1400–15. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2013.218>
5. Omdal T, Dale J, Lie SA, Iversen KB, Flaatten H, Ovrebo K. Time trends in incidence, etiology, and case fatality rate of the first attack of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Nov 1;46(11):1389–98. Available from: <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.605464>
6. Sandzén B, Rosenmüller M, Haapamäki MM, Nilsson E, Stenlund HC, Öman M. First attack of acute pancreatitis in Sweden 1988 – 2003: incidence, aetiological classification, procedures and mortality – a register study. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2009;9(1):18.

Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-18>

7. Quinlan JD. Acute pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2014;90(9):632–9.
8. Majidi S, Golembioski A, Wilson SL, Thompson EC. Acute Pancreatitis: Etiology, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *South Med J [Internet]*. 2017;110(11):727–32. Available from: <http://sma.org/southern-medical-journal/article/acute-pancreatitis-etiology-pathology-diagnosis-treatment>
9. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg [Internet]*. 2016 Apr 7;59(2):128–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814287/>
10. Kim SB, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Small Gallstone Size and Delayed Cholecystectomy Increase the Risk of Recurrent Pancreatobiliary Complications After Resolved Acute Biliary Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(3):777–83.
11. Group W, Apa IAP, Pancreatitis A. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4):e1-15.
12. Bouwense SA, Baal MC Van, Costa D, Besselink MG. Timing of cholecystectomy after acute biliary pancreatitis. *Pancreapedia Exocrine Pancreas Knowl Base*. 2015;1–7.
13. Méndez-Sánchez N, Chávez Tapia N. Anatomía y fisiología del páncreas. In: Méndez-Sánchez N, Esquivel MU, editors. *Gastroenterología*, 2e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015. Available from: <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1120256919>
14. NCBI. NML controlled vocabulary. *Pancreas [Internet]*. MESH. 2011 [cited 2017 Dec 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68010179>
15. Besinger B, Stehman CR. Pancreatitis and Cholecystitis. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS,

- Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM, editors. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1121505717>
16. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;143(5):1179–1187.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.002>
 17. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2013;144(6):1252–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.068>
 18. Banks PA, Conwell DL, Toskes PP. The management of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2010;6(2 Suppl 3):1–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2886461&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 19. Conwell DL, Greenberger NJ, Banks PA. Approach to the Patient with Pancreatic Disease. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
 20. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, Kikuta K, Kume K. Pancreatology The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatology* [Internet]. 2012;12(2):79–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2012.02.005>
 21. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer RIE, Yu S, et al. An Assessment of the Severity of Interstitial Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1098–103.
 22. 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* [Internet]. 2009;104(11):2797–805. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.405>
23. Yadav D, Connell MO, Papachristou GI. Natural History Following the First Attack of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1096–103.
 24. Breijo A, Prieto J. Pancreatitis Aguda. Artículo de Revisión. *IntraMed* [Internet]. 2014;3(2):1–14. Available from: http://journal.intramed.net/index.php/Intramed_Journal/article/view/332
 25. Dedemadi G, Nikolopoulos M, Kalaitzopoulos I, Sgourakis G. Management of patients after recovering from acute severe biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7708–17.
 26. Cucher D, Kulvatunyou N, Green DJ, Jie T, Ong ES. Gallstone Pancreatitis. A Review. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2014;94(2):257–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.01.006>
 27. Ratia Gimenez T, Calvo AG, Vicent JG. Etiology of acute pancreatitis. *Cent Eur J Med*. 2014;9(4):530–42.
 28. Bertin C, Pelletier A-L, Vullierme MP, Bienvenu T, Rebours V, Hentic O, et al. Pancreas Divisum Is Not a Cause of Pancreatitis by Itself But Acts as a Partner of Genetic Mutations. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Dec 13;107:311–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.424>
 29. AL Y, Vadhavkar S, Singh G, Omary M. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the united states. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 Mar 24;168(6):649–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.6.649>

30. Antonio M, Oswaldo L, Valdivieso-herrera MA, Vargas-ruiz LO, Arana-chiang AR, Piscoya A. Situación epidemiológica de la pancreatitis aguda en Latinoamérica y alcances sobre el diagnóstico. *Acta Gastroenterológica Latinoam* [Internet]. 2016;46(2):102–3. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/1993/199346231005.pdf>
31. Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al. Alcohol and Smoking as Risk Factors in an Epidemiology Study of Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;9(3):266–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.10.015>
32. Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, Brand RE, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet* [Internet]. 2012 Dec 11;44(12):1349–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3510344/>
33. Apte M V, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1816–26.
34. Barreto SG. How does cigarette smoking cause acute pancreatitis? *Pancreatology* [Internet]. 2016;16(2):157–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2015.09.002>
35. Khan R, Jehangir W, Regeti K, Yousif A. Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: Choice of Treatment. *Gastroenterol Res* [Internet]. 2015 Aug 22;8(3–4):234–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5040532/>
36. Scherer J, Singh V, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in Hypertriglyceridemic Pancreatitis - An Update. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2014 Mar;48(3):195–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3939000/>
37. Tun-Abraham ME, Obregon-Guerrero G, Romero-Espinoza L, Valencia-Jimenez J. [Acute

- pancreatitis associated with hypercalcaemia]. *Cir Cir* [Internet]. 2015;83(3):227–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26123156>
38. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and Management of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Complications. *Clin Endosc* [Internet]. 2012 Sep 22;45(3):305–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3429758/>
39. Xu XD, Wang ZY, Zhang LY, Ni R, Wei FX, Han W, et al. Acute Pancreatitis Classifications: Basis and Key Goals. Wall. P, editor. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Dec 7;94(48):e2182. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4674208/>
40. Forsmark C, Swaroop S, Wilcox M. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375:1972–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1505202>
41. Lange J, Prieto R, María L, Sosa L, Ojeda J. Utilidad del Score APACHE II en Terapia Intensiva. *Crit Care Med* [Internet]. 1985;10–3. Available from: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt2006/03-Medicas/2006-M-050.pdf>
42. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. [Internet]. Vol. 13, *Critical care medicine*. 1985. p. 818–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3928249>
43. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* [Internet]. 2008 Dec 1;57(12):1698 LP-1703. Available from: <http://gut.bmj.com/content/57/12/1698.abstract>
44. Tenorio JH. Tratamiento médico de la pancreatitis aguda. *Rev Medica Hered*. 2013;24(3):231–6.

45. Marshall JC, Cook DJ, Christou N V, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* [Internet]. 1995;23(10). Available from: http://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/1995/10000/Multiple_Organ_Dysfunction_Score__A_reliable.7.aspx
46. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* [Internet]. 2013;62(1):102–11. Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2012-302779>
47. Walling A, Frelove R. Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. 2017;44(4):609–20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454317300982>
48. Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *BMJ Br Med J* [Internet]. 2014 Aug 12;349. Available from: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g4859.abstract>
49. Dimagno MJ. Clinical update on fluid therapy and nutritional support in acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2015;15(6):583–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2015.09.005>
50. Csikesz NG, Singla A, Murphy MM, Tseng JF, Shah SA. Surgeon volume metrics in laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci*. 2010;55(8):2398–405.
51. Talukdar R, Vege SS. Acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2015;31(5):374–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001574-201509000-00006>

52. Madrid UCI. Estudios de cohortes, conceptos clave. In: Universidad Carlos III de Madrid, Departamento de estadística. 2011. p. 1–11.
53. Pallás A, Villa J. Estudios de cohortes. In: Métodos de investigación clínica y epidemiológica [Internet]. Elsevier España, S.L.U.; 2013. p. 64–73. Available from: <http://paginas.facmed.unam.mx/deptos/sp/wp-content/uploads/2013/12/Anexo-1B.-Argimon-PJ.-Estudios-de-cohortes.pdf>
54. Ledesma-Heyer JP, Amaral JA. Pancreatitis aguda. *Med Interna Mex.* 2009;25(4):285–94.
55. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 14.* College Station; 2015.
56. MPS Ministerio de la Protección social. Resolución 8430/1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación á. Bogotá. In 1993.
57. Health NI of. Informe Belmont. Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. Com Nac para la protección los sujetos humanos Investig biomédica y Comport. :12.
58. Mundial AM. Declaración de Helsinky. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Acta Bioeth.* 1964;