



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma de Barcelona**

---

**ANÁLISIS DE LA EFICIENCIA Y SEGURIDAD  
DE UN PROTOCOLO DE ALTA PRECOZ EN  
PANCREATITIS AGUDA LEVE**

---

**TESIS DOCTORAL:**

Sheila Serra Pla

**DIRECTORES:**

Francisco Javier García Borobia

Neus Garcia Monforte

Salvador Navarro Soto

**TUTOR:**

Salvador Navarro Soto

**Departamento de Cirugía – Facultad de Medicina  
Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas**

Julio 2016



**Universitat Autònoma de Barcelona**

---

**ANÁLISIS DE LA EFICIENCIA Y SEGURIDAD  
DE UN PROTOCOLO DE ALTA PRECOZ EN  
PANCREATITIS AGUDA LEVE**

---

**TESIS DOCTORAL:**

Sheila Serra Pla

**DIRECTORES:**

Francisco Javier García Borobia

Neus Garcia Monforte

Salvador Navarro Soto

**TUTOR:**

Salvador Navarro Soto

**Departamento de Cirugía – Facultad de Medicina  
Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas**

Julio 2016

Sabadell 2016

“Da tu primer paso ahora.  
No es necesario que veas el camino completo.  
Sólo da tu primer paso y el resto del camino  
irá apareciendo a medida que camines.”

Martin Luther King Jr.

# AGRADECIMIENTOS

L'escriptura d'una tesi és el resultat d'un gran esforç i dedicació personal. Però, com tot a la vida, els millors resultats s'obtenen del treball en equip. És per això que avui estic profundament agraïda a tots aquells que m'han regalat part del seu temps per ensenyar-me, guiar-me, ajudar-me o fer-me costat.

Al Dr. Salvador Navarro per la seva proximitat, empatia i respecte, per fer fàcils les coses més difícils, per ensenyar-nos a donar sempre la millor versió de nosaltres mateixos. Tens una capacitat molt admirable de fer créixer a la gent que t'envolta. Gràcies per confiar en mi i guiar-me pacientment en aquest projecte.

Al Dr. Francisco Garcia Borobia, per creure en mi i "torturar-me" amb la recollida de pancreatitis agudes però, sobretot, per ensenyar-me que a vegades el millor és "no pensar".

A la Dra. Neus Garcia, per la idea de poder iniciar un projecte de tesi juntes. És un plaer descobrir de la teva mà que la sensibilitat no és una debilitat.

Als Drs. Bejarano i Romaguera, per la vostra col·laboració en les idees de la tesi però, sobretot, per deixar-me formar part del vostre gran equip. M'encanta la vostra visió de la vida.

Al Dr. Pere Rebas, per la seva inestimable ajuda en l'estadística de la tesi. Sense tu, això només seria una llista de "p" estadísticament significatives però inútils. Ah, i gràcies per convèncer-me, un dia fa molts anys, de que la cirurgia era "la opció".

Als Drs. Hidalgo i Cánovas per la vostra col·laboració en la posada en marxa del protocol a urgències però, sobretot, per la vostra capacitat descarada de fer-me riure.

Als Drs. Aparicio, Montmany, Corredera, Gómez, Caro, Pallisera, Estremiana, Jurado, Guerrero, Llaquet, Labró, Serracant, García Pacheco, Montes, Flores, Campos, Zárate i García Nalda. Per la vostra paciència infinita en la captació de pacients durant el període de recollida però, sobretot, per fer-me sentir profundament afortunada de que en algun moment els nostres camins s'hagin creuat.

Als Drs. Serra, Mora, Pallisera, Bombardó i Gálvez, el meu nou equip, per permetre'm dedicar part del meu temps en els últims mesos a finalitzar aquesta tesi. Gràcies per pensar que junts podem fer coses grans.

A la MJ, per trobar sempre la solució, inclús en la cerca de buits a l'agenda del "jefe". Però, sobretot, per la teva voluntat incansable de cuidar-nos.

I en general a tots els meus companys de l'Hospital Parc Taulí, la meva gran segona família, per tot el que inconscientment m'ensenyeu a diari, tant de la cirurgia com de la vida. Com diu el Dr. Henry Marsh al seu llibre "Ante todo no hagas daño" el que tenim entre nosaltres és similar al que hi ha entre soldats que han lluitat junts una guerra, i això uneix d'una manera especial. Avui aquesta tesis i jo som un trosset de tots vosaltres.

A la Raquel, la Montse i l'Aurora, per fer tant agradables les llargues tardes de Sant Fèlix però sobretot, per la vostra capacitat d'animar-me sempre. Us puc regalar uns pompons?

A "la Lola" i, com ella, a tots els pacients que m'han ensenyat el sentit d'aquesta professió i em recorden cada dia que sóc molt afortunada.

A la Patricia Vignes per la seva col·laboració en la traducció de l'article de la tesis però, sobretot, per contagiar-me amb el teu mindfulness. Cause, there is always a silver lining!

A la meva amiga la Dra. Yasmina Manso. Per compartir amb mi la teva visió crítica i les teves ganes de fer "ciència" ben feta sense deixar de viure però, sobretot, per les nostres sessions intensives de tractament de "microorganismes oportunistes".

A la Gisela, per què la nostra admiració recíproca ens ajuda a seguir endavant quan les coses no van com les havíem previst. Per què sempre em recordes que hi ets quan més ho necessito. I per què cada dia m'agrades més! Juntes farem món més bonic, just i sostenible! Quina pena que ja no et calgui com a pla B.

Als meus pares, per la seva paciència i dedicació incondicional i sense límits. Per teixir-me unes ales enormes i ensenyar-me a utilitzar-les. Per deixar-me caure tantes vegades com he volgut però, sobretot, per ajudar-me a aixecar tantes vegades com he caigut. Gràcies!

Al Juan Carlos, el meu millor amic i company de vida. Gràcies per ensenyar-me a viure la vida sense rellotge i a assaborir els petits plaers que ens regala. Per donar-me la mà en aquest camí tortuós i fer que sigui preciós. Però, sobretot, gràcies per voler treure d'on sigui una cola daurada que, unint bocins, ens faci més únics, més bonics...

Sheila Serra

# ÍNDICE

1. Introducción .....	<b>pág. 1</b>
1.1 Marcadores de gravedad .....	pág. 3
1.1.1 Clasificaciones de tipo pronóstico.....	pág. 3
1.1.2 Factores de riesgo.....	pág. 5
1.1.3 Biomarcadores de respuesta a la agresión.....	pág. 8
1.2 Particularidades de las pancreatitis agudas leves .....	pág. 11
1.2.1 Ingesta precoz en los pacientes con pancreatitis aguda.....	pág.12
1.2.2 Reingresos precoces en los pacientes con pancreatitis aguda.....	pág.13
2. Hipótesis.....	<b>pág. 15</b>
3. Objetivos .....	<b>pág. 16</b>
4. Material y métodos.....	<b>pág. 17</b>
4.1 Pacientes .....	pág. 17
4.1.1 Criterios de inclusión.....	pág. 17
4.1.2 Criterios de exclusión.....	pág. 17
4.2 Intervención .....	pág. 18
4.3 Seguimiento .....	pág. 18
4.4 Recogida de datos .....	pág. 19
4.5 Procesamiento de datos y análisis estadístico .....	pág. 19
4.5.1 Cálculo de la n de la muestra.....	pág. 19
4.5.2 Análisis estadístico .....	pág. 20
4.5.3 Análisis inferencial .....	pág. 20
4.5.4. Análisis de la seguridad del protocolo .....	pág. 20
4.5.5 Análisis de costes .....	pág. 21
4.6 Aspectos éticos .....	pág. 21

5. Resultados .....	<b>pág. 23</b>
5.1 Seguridad de un protocolo de alta precoz en pancreatitis aguda leve.....	pág. 28
5.2 Análisis de los parámetros de selección para clasificar los pacientes como pancreatitis aguda leve.....	pág. 30
5.3 Estancia hospitalaria.....	pág. 34
5.4 Tiempo de espera hasta la colecistectomía electiva en pacientes con pancreatitis aguda leve de origen litíásico.....	pág. 41
6. Discusión .....	<b>pág. 42</b>
6.1 Es seguro un protocolo de alta precoz en los pacientes con pancreatitis aguda leve?.....	pág. 42
6.2 Los parámetros de elección para clasificar a los pacientes como pancreatitis aguda leve son adecuados?.....	pág. 44
6.3 Cuales son los pacientes que, a pesar de presentar una pancreatitis aguda leve, pueden requerir ingreso hospitalario?.....	pág. 47
6.4 Cuales son los pacientes con un potencial riesgo de reingreso?.....	pág. 49
6.5 Qué ahorro en el gasto sanitario supone la aplicación del protocolo de alta precoz en pacientes con pancreatitis aguda leve?.....	pág. 50
6.6 El alta precoz de los pacientes con pancreatitis aguda de origen litíásico, alarga el tiempo de espera de colecistectomía electiva de estos pacientes? .....	pág. 52
6.7 Limitaciones del estudio.....	pág. 52
7. Conclusiones.....	<b>pág. 54</b>
8. Bibliografía .....	<b>pág. 55</b>



# 1. INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es un motivo común de hospitalización en todo el mundo, con más de 220.000 consultas hospitalarias en Estados Unidos cada año<sup>(1,2)</sup>. Estudios demográficos demuestran además una tendencia creciente en la incidencia de esta entidad, con una tasa de ingreso que ha aumentado del 0.4 al 0.7 hospitalizaciones por 100.000 habitantes estadounidenses y año<sup>(3)</sup>.

El diagnóstico de PA requiere como mínimo dos de las siguientes características: (I) dolor abdominal de inicio brusco a nivel epigástrico, que se hace persistente y, a menudo, irradia a espalda en cinturón; (II) niveles de amilasa o lipasa séricas como mínimo tres veces por encima del valor considerado como límite alto de normalidad; (III) hallazgos por imagen sugestivos de PA (por Tomografía Computarizada principalmente, pero también por Resonancia Magnética o Ultrasonografía)<sup>(4)</sup>.

La mayoría de los pacientes con PA presenta un curso leve con una baja morbimortalidad. De todos modos, **un 10-15% de los pacientes con PA pueden presentar un cuadro clínico grave**, con una respuesta inflamatoria desproporcionada e importante afectación del tejido pancreático, peri pancreático o de órganos a distancia<sup>(1,5)</sup>. Estos pacientes desarrollan complicaciones secundarias a infecciones o a fallo multiorgánico<sup>(6)</sup> que confieren una elevada morbimortalidad<sup>(5)</sup>.

Después del insulto pancreático inicial, un factor determinante de la extensión del tejido lesionado localmente y por tanto, de la gravedad de la enfermedad, es la muerte celular. Los factores que participan en la regulación de la vida celular (factores inductores de apoptosis, necrosis o supervivencia de la célula) jugaran un papel importante en la determinación de la gravedad de la PA. Existe además una correlación entre la lesión local a nivel pancreático y la activación del sistema inmune innato, que parece ser clave en la activación de la cascada inflamatoria<sup>(2)</sup>.

Para minimizar la morbimortalidad de estos pacientes es necesario iniciar una adecuada resucitación de forma precoz<sup>(7)</sup>. Por tanto, **la identificación precoz de los pacientes con riesgo de desarrollar un cuadro clínico grave será uno de los principales objetivos ante un paciente con PA.**

La respuesta inflamatoria se desencadena a las 8-12 horas del inicio del dolor<sup>(8)</sup> y las siguientes horas después del inicio de la sintomatología son claves para determinar la intensidad de dicha respuesta inflamatoria. Wu y Conwell en 2010 ofrecen datos retrospectivos sobre los pacientes con PA atendidos en su institución durante los cuatro

años previos a su publicación. En ellos exponen que **las primeras 24 horas son el período de tiempo en que se produce fallo orgánico en el mayor número de pacientes**<sup>(2)</sup>. Demuestran que si bien en las primeras 24 horas la incidencia de fallo multiorgánico puede llegar a ser del 17 %, ésta se ve disminuida a un 5% en el segundo día de hospitalización y a un 2% en el tercer día. El mismo grupo en publicaciones anteriores ya había anticipado que la estancia media en urgencias hasta el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, en caso de ser este necesario, es también de 24 horas<sup>(9)</sup>.

Banks y la Acute Pancreatitis Classification Working Group en la reciente revisión de la Clasificación de Atlanta también nos hablan de la importancia de identificar a los pacientes con una potencial PA grave al ingreso. En ella (Atlanta modificada), clasifican a los pacientes en PA leve, moderada o grave en función de dos parámetros principales: la presencia o no de fallo orgánico (FO) respiratorio, renal o cardiovascular y la presencia o no de complicaciones locales o a distancia (**Tabla 1**). Exponen que la PA presenta una fase precoz y una tardía. En la fase precoz, que dura entre una y dos semanas, se produce una respuesta inflamatoria sistémica secundaria al daño pancreático local que, si persiste en las primeras horas, puede provocar fallo orgánico. La gravedad de los pacientes en esta fase vendrá determinada, por tanto, por su presencia. En la fase tardía, que aparece en las PA moderadas y graves, se presentarán además complicaciones locales y/o sistémicas. Este grupo concluye que en el momento del ingreso, los pacientes que no presenten fallo de ningún órgano serán clasificados como PA leve y habitualmente este grupo de pacientes podría ser dado de alta en la fase precoz de la PA<sup>(4)</sup>.

**Tabla 1.** Clasificación de Atlanta modificada

1a. Banks et al.<sup>(4)</sup>

PA leve	PA moderada	PA grave
No FO	FO que se resuelve en 48 horas	FOP (> 48horas)
No complicaciones locales o sistémicas	y/o Complicaciones locales o sistémicas sin FOP	

1b. Dellinger et al.<sup>(10)</sup>

PA leve	PA moderada	PA grave	PA crítica
No FO	FO que se resuelve en 48 horas	FOP	FOP
No necrosis (peri)pancreática	y/o  Necrosis (peri)pancreática estéril	o  Necrosis (peri)pancreática infectada	y  Necrosis (peri)pancreática infectada

FO: fallo orgánico; FOP: fallo orgánico persistente

## 1.1 Marcadores de gravedad

### 1.1.1 Clasificaciones de tipo pronóstico

El pronóstico de las PA está habitualmente basado en clasificaciones clínicas.

La primera clasificación pronóstico que conocemos es propuesta por Ranson en 1974<sup>(11)</sup>. Posteriormente se añadieron clasificaciones como Glasgow (también conocida como Imrie, 1984)<sup>(12)</sup>, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II, 1985)<sup>(12)</sup>, Multiple Organ Dysfunction Score (MODS, 1995), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA, 1998), Pancreatitis Outcome Prediction (POP, 2007)<sup>(13)</sup> y Bedside Index of Severity of Acute Pancreatitis (BISAP, 2009)<sup>(2,12,14)</sup> entre otras<sup>(7,15)</sup>. Estas clasificaciones incorporan parámetros fisiológicos, de laboratorio y, en ocasiones, radiológicos<sup>(7)</sup> (**Tabla 2**). Prácticamente todas ellas son buenos predictores de gravedad a las 48 horas del ingreso. Una de sus limitaciones es que tienen poco valor para predecir SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica)<sup>(8)</sup>. Otro de los principales problemas de estas clasificaciones es su incomodidad para el uso diario, por requerir un número demasiado amplio de datos, la realización de cálculos extensos o la imposibilidad de obtener de forma sistemática algunos parámetros<sup>(15)</sup>.

En los últimos años, **la presencia de Fallo Orgánico Persistente (FOP)**, es decir, fallo cardiovascular, pulmonar y/o renal que dura más de 48 horas, **ha pasado a ser el indicador clínico de gravedad más relevante** y se ha demostrado su relación directa con el riesgo de complicaciones locales y muerte<sup>(16)</sup>.

La presencia de FOP es un indicador clínico de gravedad en las PA utilizado por varios grupos<sup>(7,17)</sup>. Uno de ellos, liderado por Rawad Mounzer, publica en 2012 un estudio de cohortes prospectivo de pacientes con PA. A estos pacientes se les calcula la gravedad en función de distintas clasificaciones de tipo pronóstico con el objetivo de compararlas entre ellas. Posteriormente, se intentan crear reglas de predicción para combinar dichas clasificaciones con el objetivo de incrementar la precisión para predecir FOP. En su cohorte, las clasificaciones presentan una precisión modesta, con áreas bajo la curva (AUC) de 0.62-0.84 en el momento de la admisión a urgencias. Destacaron la clasificación de Glasgow/Imrie como el mejor valor predictivo de gravedad en el momento de la admisión y dos valores individuales de laboratorio (creatinina y nitrógeno ureico en sangre) por presentar una precisión similar a las clasificaciones más complejas. Las combinaciones de las distintas clasificaciones no lograron mejorar la precisión de las mismas. Este grupo considera que las clasificaciones han llegado a su máxima eficacia en la predicción de gravedad en la PA<sup>(7)</sup>.

En un estudio retrospectivo recientemente publicado por Choo et al. se comparan las distintas clasificaciones pronóstico sin encontrar ninguna que destacara por encima de las demás en cuanto a la predicción de gravedad en la PA. Este grupo considera que son necesarios modelos únicos para alcanzar una mejor predicción de pronóstico<sup>(18)</sup>.

**Tabla 2.** Clasificaciones pronóstico<sup>(7)</sup>

Clasificación	Año	Parámetros
Ranson <sup>(11)</sup>	1974	Al ingreso: edad > 55 años, leucocitos > 16.000/mL, glicemia >200mg/dL, LDH > 350 IU/mL, AST > 250 IU/mL A las 48 horas: descenso de hematocrito > 10%, incremento de BUN > 5 mg/dL, calcio < 8 mg/dL, PaO2 <60mmHg, exceso de bases > 4 mEq/L, secuestro de líquidos > 6L
GLASGOW/Imrie <sup>(12)</sup>	1984	Al ingreso y a las 48 horas Edad > 55, leucocitos > 15.000/mL, glicemia > 180mg/dL, BUN > 45mg/dL, PaO2 < 60mmHg, calcio < 8g/dL, albúmina < 3.2 g/dL, LDH > 600 IU/L.
APACHE-II <sup>(12)</sup>	1989	Al ingreso y a las 48 horas Temperatura, PAM, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, Pao2, pH arterial, HCO3, sodio, potasio, creatinina, hematocrito, leucocitos, escala de Glasgow, edad, puntuación en salud crónica.
POP <sup>(13)</sup>	2007	Al ingreso y a las 48 horas Edad, PAM, PaO2:FiO2, pH arterial, BUN, calcio

BISAP <sup>(2,12)</sup>	2008	Al ingreso y a las 48 horas BUN (> 25mg/dL), escala de Glasgow < 15, SIRS ≥ 2, edad > 60, derrame pleural
HAPS <sup>(19)</sup>	2009	Al ingreso y a las 48 horas Defensa abdominal, hematocrito > 43mg/dL en hombres o > 39.6 mg/dL en mujeres, creatinina > 2mg/dL
JSS <sup>(20)</sup>	2009	Al ingreso y a las 48 horas Exceso de bases ≤ 3mEq/L, Pao2 ≤ 60mmHg o fallo respiratorio, BUN ≥ 40mg/dL o Cr ≥ 2mg/dL, LDH ≥ 2, plaquetas ≤ 100.000/mm <sup>3</sup> , calcio ≤ 7.5 mg/dL, PCR ≥ 15 mg/dL, SIRS ≥ 3, edad ≥ 70

Las clasificaciones se presentan en orden cronológico

LDH: lactato dehidrogenasa; AST: aspartato aminotransferasa; BUN: nitrógeno ureico en sangre; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; PAM: presión arterial media; HCO<sub>3</sub>: bicarbonato; PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub> : relación entre la PaO<sub>2</sub> y la fracción inspirada de Oxígeno; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; PCR: proteína C reactiva.

Dada la complejidad y la naturaleza dinámica de las PA, la tendencia en los últimos años es la identificación clínica de los pacientes con riesgo de mal pronóstico (polimorfismos genéticos, obesidad, consumo de alcohol, reserva fisiológica, etc.) y la determinación de biomarcadores de respuesta a la agresión pancreática<sup>(7)</sup>.

### 1.1.2 Factores de riesgo

En los últimos años, varios estudios han identificado algunas características clínicas y moleculares de los pacientes que pueden modificar la predisposición individual a padecer una PA y que, una vez se presente, el riesgo asociado de gravedad sea superior al de la población general. La obesidad es uno de los factores más importantes, aunque también se ha hablado de consumo de alcohol y tabaco<sup>(21)</sup>.

#### - Edad

Se considera un factor de riesgo predictivo de gravedad por la disminución de la reserva fisiológica a medida que avanza la edad. El límite varía entre grupos (pacientes mayores de 55-80 años)<sup>(22)</sup>.

- Obesidad

Son muchos los estudios que sugieren que los pacientes obesos con PA presentan un peor pronóstico que los pacientes con un índice de masa corporal (IMC)  $<30 \text{ kg/m}^2$ <sup>(8,21-24)</sup>. En 2006, *Pancreatology* publica un meta-análisis liderado por Juan Martínez que concluye que la obesidad no es sólo un factor de riesgo de desarrollo de complicaciones locales y sistémicas sino que además aumenta la mortalidad de esta enfermedad<sup>(23)</sup>. Como criterios de inclusión utiliza artículos que hablen de obesidad con un Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  y que clasifiquen la gravedad de la PA en función de los criterios establecidos en el Simposio de Atlanta. Analizan la gravedad de la PA en cada paciente, las complicaciones locales o sistémicas y la mortalidad. Según este grupo, las PA graves son más frecuentes en pacientes obesos (OR 2.9, 95% CI 1.8-4.6). Además, los pacientes obesos presentan un mayor número de complicaciones sistémicas (OR 2.3, 95% CI 1.4-3.8) y locales (OR 3.8, 95% CI 2.4-6.6). La mortalidad también es más elevada para los pacientes obesos según estos resultados (OR 2.1, 95% CI 1.0-4.8).

Son varios los mecanismos por los cuales se cree que la obesidad puede incrementar el riesgo de morbimortalidad en la PA. En primer lugar, la obesidad desarrolla cambios micro circulatorios que pueden favorecer la isquemia tisular. Esto a su vez favorece el riesgo de infección del páncreas una vez ha presentado necrosis. Además, la obesidad restringe la movilidad de la caja torácica y reduce la capacidad inspiratoria, el volumen de reserva espiratorio y la capacidad funcional residual. Por tanto, los pacientes obesos tienen mayor riesgo de presentar complicaciones respiratorias. Esto además contribuye a perpetuar la hipoxemia tisular agravando las consecuencias del SIRS que puede acompañar a la PA grave.

Por otro lado, la obesidad con distribución androide (incremento del perímetro abdominal con una ratio cintura-cadera  $> 1$ ), se ha relacionado con una respuesta inmune “hiperactiva” que podría contribuir a incrementar la gravedad del insulto pancreático<sup>(21)</sup>.

- Consumo de alcohol

En 2006 un grupo liderado por Papachristou<sup>(25)</sup> realiza un estudio en dos fases para confirmar su hipótesis acerca de la relación entre PA grave y alcohol. En una primera fase, observacional, se identifica el consumo de alcohol como un factor de riesgo potencial de PA grave. En una segunda fase de cohortes retrospectiva validan la

hipótesis y concluyen que los pacientes con consumo de alcohol crónico tienen un mayor riesgo de presentar necrosis pancreática (OR 2.27, 95% IC 1.19-4.30). Un reciente análisis retrospectivo publicado en *BMC Gastroenterology* compara el curso de las PA en función de su etiología enólica o litiásica<sup>(18)</sup>. Este grupo también relaciona las PA de origen enólico con formas de PA más graves y con una mayor incidencia de complicaciones locales. El mecanismo sospechado por el cual el alcohol actúa como factor de riesgo de PA grave es una disminución del umbral de activación de la tripsina intrapancreática que condiciona un cambio en la muerte de la célula pancreática de apoptosis a necrosis. Además, el alcohol produce hemoconcentración por su efecto diurético y vasodilatador, la cual cosa contribuye en la hipoxemia tisular.

A pesar de ello, el alcohol no ha demostrado aumentar la mortalidad en los pacientes con PA grave<sup>(25)</sup>.

- Tabaquismo

Un estudio de cohortes retrospectivo publicado en el 2008 en *Pancreatology* compara la incidencia de PA en pacientes fumadores y no fumadores (estratificando por consumo de alcohol para eliminarlo como posible sesgo). El consumo de 20-30 cigarrillos día se muestra como un factor de riesgo de PA (RR 3.19, 95% IC 2.03-5) pero no de mayor gravedad en los pacientes con PA<sup>(26)</sup>.

- Polimorfismos

La Proteína 1 Monocítica Quimiotáctica (MCP-1) es una potente citoquina liberada por las células inflamatorias mononucleares que presenta capacidad para atraer linfocitos, monocitos, células mastoides y eosinófilos en la fase inflamatoria aguda. La presencia del alelo -2518G (GG o GA) resulta en una síntesis más elevada de MCP-1 como respuesta a un agente inflamatorio. Por tanto, los pacientes con este polimorfismo presentarán una respuesta inflamatoria exagerada ante la agresión pancreática y, de tal manera, un mayor riesgo de presentar una PA grave que los pacientes con un genotipo homocigoto AA para este alelo.

Papachristou et al.<sup>(27)</sup> analizan los niveles de MCP-1 de un grupo de pacientes con PA, la presencia de polimorfismo MCP-1 -2518 y la gravedad de las PA según las clasificaciones de Ranson y Apache II. En este estudio, los pacientes con PA grave presentaron un alelo G en una proporción mayor, estadísticamente significativa, que los controles. Sus autores concluyen que, conocer los niveles de MCP-1 a la llegada a

urgencias y el genotipo de los pacientes para este polimorfismo, podría ayudarnos a clasificar a los pacientes entre elevado o bajo riesgo de PA grave. Sugieren además la posibilidad de crear terapias dirigidas a disminuir los niveles de MCP-1 con el objetivo de disminuir la respuesta inflamatoria y así el riesgo de gravedad en las PA.

- Secuestro de líquidos

Algunas publicaciones recientes insisten en la importancia del secuestro de líquidos en el curso de la PA, ya que la terapia de fluidos mejora la perfusión tisular a nivel pancreático y previene el desarrollo de necrosis pancreática. De este modo, aquellos pacientes con un secuestro de líquidos aumentado presentan un mayor riesgo de necrosis pancreática, colecciones líquidas agudas, FOP y una mayor estancia hospitalaria. Se han asociado edad, sexo masculino, etiología enólica, elevación del hematocrito, creatinina 1-2 mg/dL y glucemia elevada a un mayor secuestro de líquidos y, por tanto, a un mayor riesgo de complicaciones<sup>(24, 25)</sup>. De todos modos esto no es un concepto nuevo y ya en 1974 Ranson et al. hablan de secuestro de líquidos<sup>(11)</sup>. Calculan el secuestro haciendo un balance entre entradas y salidas y concluyen que el volumen de líquido secuestrado estimado se correlaciona de forma estadísticamente significativa con la morbilidad de estos pacientes.

A pesar de los esfuerzos realizados, ninguna clasificación pronóstico ni ningún predictor aislado puede predecir de forma precisa el curso de la enfermedad y su gravedad, desarrollo de necrosis pancreática o peri pancreática.

Por tanto, existe un estímulo importante para la búsqueda de marcadores precoces que además sean fáciles de utilizar<sup>(15)</sup>.

1.1.3 Biomarcadores de respuesta a la agresión

- Citoquinas

Unos marcadores a los que se les han dedicado múltiples publicaciones en torno a su relación con la PA y su gravedad son las citoquinas. Las citoquinas son proteínas que se liberan de forma precoz al inicio de la cascada inflamatoria, se mantienen en el torrente circulatorio durante días y son independientes de sepsis. Las más utilizadas son las interleucinas IL-6 e IL-8, el factor de necrosis tumoral TNF-alfa y la Proteína C Reactiva (PCR), que han demostrado ser buenos predictores de gravedad. De éstos, la PCR es el



marcador más utilizado<sup>(8, 26)</sup> por su precisión, precio y amplia disponibilidad<sup>(15)</sup>. La PCR es un reactante de fase aguda sintetizado por los hepatocitos como respuesta inmediata a un estímulo inflamatorio<sup>(31)</sup>. Su concentración máxima alcanza su pico en el tercer día después del inicio de los síntomas. Por tanto su mayor valor pronóstico viene determinado por el valor obtenido a las 48-72 horas aproximadamente del inicio de los síntomas<sup>(28, 29)</sup>. El valor de corte óptimo más recomendado es de 150 mg/L. La PCR tiene una sensibilidad del 80%, una especificidad del 84% y un AUC de 0.84 para predecir gravedad en la PA a las 48 horas del inicio de los síntomas con un punto de corte de 150 mg/L<sup>(34)</sup>; es por eso que algunos autores la consideran el modelo de referencia como predictor de gravedad en la PA a las 48 horas de la admisión<sup>(35, 36)</sup>.

De modo similar a la PCR actuaría la velocidad de sedimentación eritrocitaria, aunque ésta última presenta una menor sensibilidad y especificidad por lo que no se recomienda como un predictor de rutina<sup>(35)</sup>.

- Nitrógeno Ureico en sangre (BUN)

Últimamente también se ha centrado la atención en el papel de algunos parámetros de laboratorio individuales como el Nitrógeno Ureico en Sangre o la creatinina<sup>(7)</sup>. Un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico propone las determinaciones seriadas de BUN como el parámetro de laboratorio aislado más preciso en la predicción de mortalidad en pacientes con PA, independientemente del valor de BUN al ingreso<sup>(9)</sup>.

Este mismo estudio reconoce un valor de BUN elevado al ingreso y los cambios en el BUN en las primeras 24 horas como predictores independientes de mortalidad. Además, un descenso en el valor del BUN se asocia a un aumento de la supervivencia. A favor del BUN exponen que son varios los scores que lo han utilizado (incluyendo Ranson) y que además es un valor que obtenemos habitualmente y con facilidad en las determinaciones analíticas de los pacientes con PA. En un estudio posterior, de cohortes prospectivo, este mismo grupo compara la precisión del BUN con los niveles de creatinina y el score APACHE II<sup>(37)</sup>. Un nivel de BUN  $\geq 20$  mg/dL se asocia con una OR de 4.6 de mortalidad (95% IC, 2.5-8.3) y cualquier incremento de BUN en una determinación a las 24 horas de la primera presenta una OR de 4.3 de mortalidad (95% IC, 2.3-7.9). Su determinación seriada presenta además una precisión en la predicción de mortalidad comparable a APACHE II. Se sospecha que su utilidad como predictor precoz de complicaciones en la PA viene determinada porque éste actúa como espejo del hipercatabolismo y la hemoconcentración, ambos de los cuales aparecen precozmente en la PA<sup>(35)</sup>.

- Creatinina sérica

Los resultados sobre la creatinina sérica como valor predictivo de complicaciones en la PA son dispares por el momento<sup>(35)</sup>.

- Hematocrito

A pesar de que la hemoconcentración parece jugar un papel importante en el desarrollo de necrosis pancreática, su valor predictivo parece todavía controvertido. De todos modos un hematocrito elevado al ingreso y, especialmente, que no disminuye en las siguientes 24-48 horas a pesar de una correcta hidratación, debería ser considerado como un indicador de riesgo<sup>(35)</sup>.

- Procalcitonina

Pro péptido inactivo de la hormona calcitonina, sintetizado por hepatocitos, monocitos periféricos y células C tiroideas. Sus niveles se ven incrementados en condiciones de inflamación y ha sido valorado como predictor de PA grave y necrosis pancreática<sup>(38,39)</sup>.

De todos modos, los estudios al respecto son heterogéneos y proponen valores de corte muy dispares por lo que todavía son necesarios más estudios para evaluar el valor de corte óptimo y el momento en el que debe tomarse la determinación de la Procalcitonina para que ésta aporte una mayor precisión en la predicción<sup>(35)</sup>.

- Melatonina

En 2013 un grupo japonés<sup>(40)</sup> publica un estudio de cohortes prospectivo en el que miden los niveles de melatonina a las 6:00 horas del día siguiente a la admisión en urgencias de los pacientes con PA. Los pacientes con PA grave presentan unos niveles de melatonina significativamente más bajos que el grupo de PA leve (según la clasificación APACHE II) y el grupo control. Así exponen que los pacientes con unos niveles de melatonina  $\leq 28.74$  ng/L tienen mayor riesgo de padecer una PA grave y concluyen que los niveles séricos de melatonina pueden ser utilizados para predecir la gravedad de la PA.

- Copeptina

La copeptina es un glicopéptido que refleja el nivel de estrés individual. Se ha demostrado su asociación con la mortalidad en pacientes con diagnóstico de ictus, infarto agudo de miocardio, daño cerebral traumático y neumonía adquirida en la comunidad. En algunos estudios recientes se intenta evaluar su relación con la gravedad, aparición de

complicaciones locales y mortalidad en los pacientes con PA. Sang G et al.<sup>(41)</sup> definen la coeptina como un predictor independiente de complicaciones locales, fallo orgánico y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con PA, con una precisión similar a los predictores tradicionales (Ranson y MODS principalmente).

## **1.2 Particularidades de las pancreatitis agudas leves**

Ciertamente, el coste asociado al tratamiento de los pacientes con PA grave es muy superior al de los pacientes con PA leve. De todos modos, si tenemos en cuenta que solamente un 10-15% de pacientes con PA presentan una PA grave, la mayoría de pacientes con PA cursa como una entidad leve o moderada.

Basándose en esta premisa, Ince AT et al.<sup>(42)</sup> proponen en marzo del 2014 la hospitalización domiciliaria de los pacientes con PA leves, con el objetivo de disminuir el gasto sanitario de estos pacientes. Este grupo realiza un estudio prospectivo en pacientes con PA leve y antes de las 24 horas siguientes a su admisión en urgencias realiza una randomización con el objetivo de comparar el seguimiento en domicilio y la hospitalización clásica durante 5 días. Concluyen que al evitar la hospitalización se disminuyen los costes en el tratamiento de la PA sin aumentar la tasa de complicaciones ni reingresos.

Pero como ya hemos comentado con anterioridad las primeras 24 horas después de la admisión a urgencias de los pacientes con PA son claves para reconocer los pacientes con riesgo de presentar PA grave, y por tanto los que van a requerir una observación estrecha<sup>(2, 6, 9)</sup>.

El tratamiento clásico de todos los pacientes con PA es ingreso, administración de fármacos para el control del dolor, el ayuno, la hidratación mediante sueroterapia y el control del balance de líquidos<sup>(1)</sup>.

De todos modos, el grupo de Ince et al. publican uno de los muchos artículos que en los últimos años han intentado modificar el paradigma del manejo de las PA leves con la intención de ser menos conservadores. En este sentido, son varios los grupos que han intentado disminuir la estancia hospitalaria de los pacientes con PA leve evitando a su vez el riesgo de reingreso una vez dados de alta.

### 1.2.1 Ingesta precoz en los pacientes con PA

En el tratamiento clásico de los pacientes con PA la ingesta por vía oral se evita con el objetivo de disminuir el dolor, las náuseas y vómitos y la distensión abdominal. Esto se basa en la hipótesis de que la ingesta oral en la fase inicial de la PA estimulará la síntesis y secreción de enzimas pancreáticos y su activación intra pancreática, incrementando por tanto la agresión. Con esta idea, habitualmente no se inicia la ingesta por vía oral en los pacientes con PA hasta que éstos no están asintomáticos y con los marcadores de inflamación en descenso<sup>(43-46)</sup>.

En 2007 Eckerwall et al.<sup>(45)</sup> publican un estudio prospectivo randomizado en el que comparan dos grupos de pacientes con PA leve. A uno de ellos se le inicia ingesta de forma inmediata y en el otro se espera a la resolución de la sintomatología. Concluyen que la ingesta inmediata en los pacientes con PA leve es posible y segura y que incluso podría acelerar la recuperación del episodio de PA sin la aparición de nueva sintomatología gastrointestinal. Su hipótesis considera que la alimentación por vía oral estimula la producción de hormonas como la colecistocinina, la motilina y la serotonina, que mejoran el flujo pancreático y aumentan la motilidad intestinal.

Con la intención de disminuir la estancia hospitalaria, en marzo de 2014 el grupo liderado por Lariño-Noia<sup>(43)</sup> publica un estudio prospectivo randomizado en el que los pacientes con PA leve son distribuidos en 4 grupos. Los grupos 1 y 3 se mantienen en ayunas hasta la resolución de los síntomas mientras que a los grupos 2 y 4 se les inicia la ingesta de forma precoz. En el momento de iniciar la ingesta los grupos 1 y 2 lo hacen de forma progresiva hasta llegar a una dieta completa a los 3 días mientras que los grupos 3 y 4 reinician la ingesta con una dieta completa baja en grasas. En este estudio no se evidencian diferencias significativas en la tolerancia a la alimentación entre ingesta completa o progresiva ni en cuanto a reintroducción de la ingesta de forma precoz o con la resolución de los síntomas. Por tanto concluyen que la ingesta precoz con una dieta completa (no progresiva), baja en grasas, es una práctica segura, bien tolerada y que disminuye la estancia hospitalaria. Algunos grupos ya habían publicado antes que la ingesta de dieta sólida no empeoraba la sintomatología en la fase inicial de los pacientes con PA leve<sup>(40, 43)</sup>, pero no habían logrado demostrar una menor estancia hospitalaria en los pacientes en los que se realizaba esta práctica<sup>(44)</sup>. Recientemente un grupo de investigación de la Universidad de Shanghai publica un estudio en el cual se analizan los factores de riesgo de presentar dolor o intolerancia alimentaria al iniciar la ingesta en pacientes con PA leve. Exponen que la intolerancia a la

ingesta aparece en el 12.4% de los pacientes y que ésta aparece más a menudo en pacientes con una PA secundaria a hipertrigliceridemia o en pacientes con lipasas, en el momento de reiniciar la ingesta, dos veces por encima del límite superior de normalidad<sup>(48)</sup>.

Además, una reciente revisión de guías de práctica clínica publicada en *Canadian Journal of Surgery*<sup>(49)</sup> recomienda el inicio de la ingesta en el momento del diagnóstico de los pacientes con PAL.

### 1.2.2 Reingresos precoces en los pacientes con PA

La disminución en el número de reingresos precoces, se ha identificado como un marcador de mejoría en la calidad asistencial y en la reducción de costes hospitalarios.

Se consideran reingresos precoces las nuevas consultas a urgencias que requieren un reingreso no electivo de los pacientes antes de 30 días después del alta hospitalaria<sup>(50)</sup>.

Los pacientes con PA pueden reingresar de forma precoz por nuevos episodios de pancreatitis o persistencia de los síntomas de la misma (dolor, náuseas, distensión abdominal, intolerancia alimentaria, etc.), por complicaciones de la pancreatitis (aparición de pseudoquistes o de necrosis pancreática), complicaciones de los tratamientos realizados, infecciones nosocomiales, complicaciones relacionadas con el factor etiológico (en caso de las PA de origen biliar, cólicos hepáticos, colangitis, etc.) o exacerbaciones de las comorbilidades existentes en cada paciente<sup>(1,3)</sup>.

En 2010, Whitlock et al.<sup>(50)</sup> publica un estudio observacional prospectivo en el que se recogen las características de los pacientes con PA dados de alta, la tasa de reingresos precoces y el motivo por el cual reingresan. En este estudio, con un 19% de reingresos precoces (47 pacientes de 248), la mediana de tiempo de readmisión fue de 9 días (con un rango de 5-15 días) y aproximadamente dos tercios de las readmisiones se dieron en los primeros 14 días. Una vez reingresados, la estancia mediana era de 4 días (con un rango de 2.5-8 días). En dicho estudio realizaron un análisis univariante de los factores de riesgo de reingreso precoz. La etiología enólica se asociaba a tasas mayores de readmisión en comparación al resto de etiologías de la PA. Además, se consideró el consumo moderado de alcohol ( $\geq 1$  bebida alcohólica/día en mujeres;  $\geq 2$  bebidas alcohólicas/día en hombres) como un factor independiente de riesgo de reingreso. Los predictores de reingreso con una mayor potencia fueron la intolerancia de una ingesta sólida completa y la persistencia de síntomas gastrointestinales en el momento del alta.

El mismo grupo publica un año más tarde<sup>(51)</sup> una clasificación que permite predecir de forma precisa qué pacientes con PA tienen un riesgo alto o bajo de necesitar un reingreso en los 30 días después del alta. Realizan un estudio de cohortes retrospectivo en dos fases. En la primera de ellas, y siguiendo las características de los pacientes evaluados, desarrollan un algoritmo predictivo de riesgo de reingreso. En la segunda fase se valida dicho algoritmo. Se asigna un punto por la aparición de cada uno de los siguientes parámetros: (I) ingesta al alta inferior a una dieta sólida completa; (II) náuseas, vómitos o diarreas en el momento del alta; (III) necrosis pancreática; (IV) uso de antibióticos al alta; (V) persistencia de dolor en el momento del alta. Se considera a pacientes con elevado riesgo de reingreso aquellos que presentan una puntuación  $\geq 4$ , con un riesgo de reingreso superior al 68%. En los pacientes con una puntuación de 0-1 la probabilidad de reingreso era  $\leq 5\%$ .

Siguiendo estas premisas algunos grupos de estudio consideran que los pacientes con PA con buen estado general, tolerando ingesta y sin hallazgos patológicos en la exploración clínica, física y analítica podrían no necesitar ingreso, e insisten en la necesidad de encontrar los mejores predictores de seguridad al alta de un paciente con PAL<sup>(52)</sup>.

## 2. HIPÓTESIS

El alta precoz en pacientes con pancreatitis aguda leve es una práctica factible y segura.





## 3. OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo Principal

- Demostrar la seguridad de un protocolo de alta precoz en pacientes con pancreatitis aguda leve.

### 3.2 Objetivos Secundarios

- Determinar si los parámetros de elección para clasificar a los pacientes como pancreatitis aguda leve son adecuados.
- Detectar a los pacientes que, a pesar de presentar una pancreatitis aguda leve, pueden requerir ingreso hospitalario.
- Identificar a los pacientes con pancreatitis aguda leve que presenten un potencial riesgo de reingreso antes de decidir el alta precoz.
- Establecer las diferencias en cuanto a gasto sanitario entre los pacientes con pancreatitis aguda leve antes y después del inicio del protocolo.
- Demostrar que la implicación de un equipo médico motivado puede disminuir la estancia media de los todos los pacientes con pancreatitis aguda leve.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo.

Se analizan de forma consecutiva a todos los pacientes con diagnóstico de PA atendidos en urgencias del Hospital Universitario Parc Taulí desde el 1 de marzo del 2012 al 1 de marzo del 2014.

### 4.1 Pacientes

De forma consecutiva se analiza a todos los pacientes adultos (> 18 años) con diagnóstico de PA basado en 2 de 3 hallazgos ((1) dolor abdominal característico y (2) analítica con niveles de amilasa y/o lipasa 3 veces superiores al valor normal y/o (3) prueba de imagen compatible).

#### 4.1.1 Criterios de inclusión

- Ausencia de fallo orgánico. Entendemos como fallo orgánico la presencia de fallo hemodinámico (Tensión arterial sistólica < 90 mmHg sin respuesta a sueros), fallo respiratorio (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300) y/o fallo renal (creatinina > 1.9mg/dL, excepto en pacientes con insuficiencia renal crónica).
- Correcta tolerancia a la ingesta oral (tolerancia a líquidos y a sólidos sin náuseas, vómitos ni sensación de plenitud).
- Adecuado control del dolor (EVA, Escalera Visual Analógica del dolor<sup>(53)</sup> < 3) con analgesia habitual.
- PCR por debajo de 15mg/dL en dos determinaciones consecutivas.
- Urea que no aumente por encima de los 5mg/dL en el control de las 24 horas post-admisión respecto a la primera determinación.

#### 4.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes gestantes.
- Ausencia de soporte familiar.
- Enfermedad crónica activa grave
- Temperatura axilar por encima de 38°C.
- Niveles de bilirrubina total > 1.3mg/dL.

## 4.2 Intervención

En el momento del diagnóstico de PA se inicia sueroterapia y tratamiento analgésico con fármacos de primer escalón según la Escalera Analgésica de la Organización Mundial de la Salud<sup>(54)</sup>. Se considera Pancreatitis Aguda Leve (PAL) a los pacientes que no presenten fallo de órganos ni complicaciones locales ni sistémicas según criterios de Atlanta Modificada<sup>(4)</sup> o Determinant-Based Classification<sup>(10)</sup>. A estos pacientes se les inicia ingesta de líquidos según tolerancia.

A las 24 horas de su llegada a urgencias se realiza un segundo control clínico y analítico y se procede a dar el alta a aquellos pacientes que cumplan criterios de inclusión. Se considera alta precoz (AP) el alta antes de las 48 horas de la llegada a urgencias.

A los pacientes con PA moderada, grave o crítica o que no cumplan criterios de inclusión se les cursa ingreso.

Si el diagnóstico etiológico es desconocido se solicita ecografía que se realiza durante la estancia del paciente en urgencias o antes de su control en consultorio a la semana del alta.

## 4.3 Seguimiento

A todos los pacientes con PAL que son dados de alta precozmente se les realiza un control telefónico durante 3 días por un miembro del equipo investigador y se les facilita un contacto telefónico para consultas. Durante este control se comprueba la tolerancia a la ingesta oral y el buen control del dolor con la analgesia pautada y se recuerda la posibilidad de reconsulta a urgencias en caso de mal control del dolor, intolerancia alimentaria, fiebre u otras complicaciones. Además, una semana después del alta se realiza un control en CCEE. Nuestro principal objetivo es demostrar la seguridad del protocolo de alta precoz en pacientes con PAL. Para ello se recogen las consultas a urgencias de los pacientes con PAL en los primeros 7 días después del alta precoz y durante los primeros 30 días. Se recogen además los efectos adversos asociados a estas reconsultas.

En los pacientes que presenten una etiología litiásica, se recogen además las consultas a urgencias por complicaciones de la colelitiasis (episodios de colangitis, colecistitis, cólicos hepáticos, nuevos episodios de pancreatitis aguda, etc.). A este grupo de pacientes se les añade desde CCEE a la lista de espera para colecistectomía electiva y se recoge la fecha en que se lleva a cabo.

#### 4.4 Recogida de datos

Se realiza de forma consecutiva y prospectiva. Se incluyen los datos de todos los pacientes con PA en una base de datos Microsoft Office Access 2007 en formato protegido para evitar la entrada de valores fuera de rango o anómalos en la medida de lo posible, específicamente diseñada para el estudio.

En la **Tabla 3** pueden verse las variables analizadas y sus características en la base de datos. La recogida de efectos adversos se realiza de forma habitual en nuestro servicio de Cirugía de forma prospectiva y exhaustiva en todos los pacientes ingresados en la misma base de datos Microsoft Office Access 2007 ya nombrada. En ella, se diferencian los efectos adversos de cada pacientes en función de la clasificación de Clavien-Dindo<sup>(55)</sup>.

Para poder realizar el análisis de coste comparativo se recogen de forma retrospectiva los mismos parámetros en los pacientes con pancreatitis aguda atendidos en nuestro centro durante los 2 años previos al inicio del estudio. Muchos de estos pacientes habían quedado registrados de forma prospectiva en una base de datos Microsoft Office Access 2007 que posee el servicio de Cirugía del Hospital Parc Taulí, en formato protegido y con revisores externos, donde se tiene constancia de todos los pacientes ingresados. Durante el período antes del inicio del protocolo el Servicio de Cirugía asumía exclusivamente a los pacientes con PA de etiología litiásica por lo que dicha base de datos incluía sólo este grupo de pacientes. Para completar la recogida de datos de este período se solicitó al servicio de admisiones de nuestro centro los números de historia de los pacientes con código diagnóstico 577.0 (PA) de la CIE-9MC o Clasificación Internacional de Enfermedades - 9ª revisión Modificada por la OMS, visitados en urgencias o ingresados en otros servicios (principalmente en el Servicio de Digestología). Estos pacientes fueron añadidos a la base de recogida de datos.

#### 4.5 Procesamiento de datos y análisis estadístico

##### 4.5.1 Cálculo de la n de la muestra

Para el cálculo del número de pacientes necesario para realización de nuestro estudio se tuvo en cuenta la proporción de reingresos en pancreatitis aguda leves del 0.19 publicada por Whitlock et al. en el 2010<sup>(50)</sup> y se asume una proporción de reingresos del 0.15 con la intención de ser más estrictos que el estudio nombrado. De dicho modo, y aceptando un valor alfa de 0.05 y un error máximo del 7.5% se considera que el número de pacientes

necesario es de 88.

#### 4.5.2 Análisis estadístico

Se utiliza el programa IBM 21 SPSS Statistics Editor de datos. En todas las variables continuas que no procedan de una población con una distribución normal se comprueba la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se presentan como media y desviación estándar en el caso de variables continuas con distribución normal, mediana si la variable continua no sigue la ley normal, y en porcentaje en el caso de variables categóricas.

Cuando de los datos descriptivos se realizan extrapolaciones a la población general, se dan mediante intervalo de confianza (IC) del 95%.

#### 4.5.3 Análisis inferencial

Las comparaciones entre grupos se realizan mediante T de Student (previa comprobación de igualdad de variancias según el Test de Levene) si las variables continuas siguen la ley normal y U de Mann-Whitney para variables continuas de distribución no normal. Para variables categóricas se utiliza el test de Chi cuadrado (previa comprobación de cumplimiento de las condiciones de aplicación de las pruebas Chi cuadrado). En todos los casos se ha asumido un error alfa de 0,05. No se han efectuado correcciones por comparaciones múltiples.

#### 4.5.4. Análisis de la seguridad del protocolo

Para definir la seguridad del protocolo, se utilizan las reconsultas a urgencias de los pacientes en los 7 primeros días después del alta y durante los primeros 30 días, siendo todas ellas consideradas como reingresos. Se tienen en cuenta además los efectos adversos asociados a los reingresos, exceptuando los efectos adversos grado I de la Clasificación de Clavien-Dindo, es decir, aquellos que no requieren tratamiento ni suponen disfunción de órganos<sup>(55)</sup>.

Se trata de un estudio de minimización de costes y que, por tanto, acepta que el nuevo protocolo representa los mismos efectos para la salud que el tratamiento habitual y sólo aporta diferencias en su coste<sup>(56)</sup>. Teniendo en cuenta esta premisa, se considerará que el protocolo es seguro si se mantienen porcentajes de reconsulta y de efectos adversos similares a los aceptados por la literatura.

#### 4.5.5 Análisis de costes

La información acerca de los costes es proporcionada por el departamento de contabilidad de nuestra institución. Se realiza un cálculo aproximado del coste de un día de ingreso en una planta de cirugía siendo éste de 172.36 euros/día. Este precio incluye los costes del personal sanitario (médicos, enfermería, auxiliares, camilleros, etc.) y del personal administrativo que participa en el ingreso hospitalario, servicios de mantenimiento, cocina, material (medicación, análisis de sangre, etc.) y el uso de equipamiento e instalaciones.

Se calculan estancias medias y medianas de los pacientes con PA leve antes y durante el protocolo y se realizan comparaciones entre ellas.

#### **4.6 Aspectos éticos**

Estudio aceptado por el Comité de Ética Institucional (CEIC 2011/593), siguiendo la normativa de la Declaración de Helsinki y la Ley Orgánica de Protección de datos 15/1999.

Antes de proponer el alta precoz se facilita a todos los pacientes una hoja informativa y se les solicita un consentimiento informado específico del estudio.

Tabla 3. Variables recogidas

Variable	Típos de datos	Descripción
NHC	Texto	Número historia clínica
ID ingreso	Autonumérico	Número de episodio de PA
Fecha Nacimiento	Fecha/hora	
Sexo	Número	0 = Masculino/1= Femenino
Fecha ingreso	Fecha/hora	
Fecha alta	Fecha/hora	
Etiología	Número	0 = Desconocida /1 = Litiasis/2 = Alcohol/ 3 = Hipertrigliceridemia /99 = Otros
Talla	Número	Talla (m)
Peso	Número	Peso (kg)
Leucos	Número	Valor de leucocitos a la llegada a urgencias ( $\times 10^9/L$ )
GlucUrg	Número	Valor de glucosa a la llegada a urgencias (mg/dL)
ASTUrg	Número	Valor de Alaninoaminotransferasa a la llegada a urgencias (U/L)
LDHUrg	Número	Valor de Lactatodehidrogenasa a la llegada a urgencias (U/L)
UreaUrg	Número	Valor de urea a la llegada a urgencias (mg/dL)
Urea24hrs	Número	Valor de urea a las 24horas de la llegada a urgencias (mg/dL)
CreaUrg	Número	Valor de creatinina a la llegada a urgencias (mg/dL)
Crea24hrs	Número	Valor de creatinina a las 24horas de la llegada a urgencias (mg/dL)
PCRUrg	Número	PCR (mg/dL) a la llegada a urgencias
PCR24hrs	Número	PCR (mg/dL) a las 24 horas de la llegada a urgencias
HtcIng	Número	Hematocrito % a la llegada a urgencias
Htc24hrs	Número	Hematocrito % a las 24 horas de la llegada a urgencias
Defensa	Número	0 = No/1 = Si
SatO2	Número	Saturación de Oxígeno al aire en % a la llegada a urgencias
Dolor24hrs	Número	0 = No/1 = Si
Altaprecoz	Número	0 = No/1 = Si
Motivo no alta precoz	Número	1 = Falta de soporte/2 = Rechaza alta/3 = PA grave/ 4 = Intolerancia alimentaria/5 = Persistencia del dolor/ 99 = Otros
Tolera ingesta	Número	0 = No/1 = Si
Fallo hemodinámico	Número	TAS < 90mmHg, sin respuesta a sueros. 0 = No/1 = Si
Fallo respiratorio	Número	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300. 0 = No/1 = Si
Fallo renal	Número	Creatinina > 1.9mg/dL (excepto en pacientes con fallo renal crónico). 0 = No/1 = Si
Complicación sistémica	Número	Exarcebación de una patología sistémica de base secundaria a la PA. 0 = No/1 = Si
Tesis	Número	Pacientes en el período del protocolo, de marzo del 2012 a marzo del 2014. 0 = No/1 = Si
Comentarios	Memo	
Consulta Urgencias	Número	Consulta a urgencias en los 7 días después del alta? 0 = No/1 = Si
Motivo consulta urgencias	Memo	
Fecha urgencias	Fecha/hora	Fecha de la consulta a urgencias
Reingreso	Número	Requiere ingreso entre los 8 y los 30 días después de urgencias? 0 = No/1 = Si
Motivo reingreso	Número	1 = Colecistitis/2 = Colangitis/3 = Dolor abdominal 4 = Complicación de pancreatitis previa/99 = Otros
Fecha reingreso	Fecha/hora	Fecha de la consulta a urgencias cuando esta se da entre el 8º y el 30º días.
Efectos adversos	Número	Ha presentado algún efecto adverso superior al grado I según la clasificación de Clavien-Dindo? 0 = No/1 = Si
Qué efecto adverso?	Memo	En caso de presentar algún efecto adverso, describir



## 5. RESULTADOS

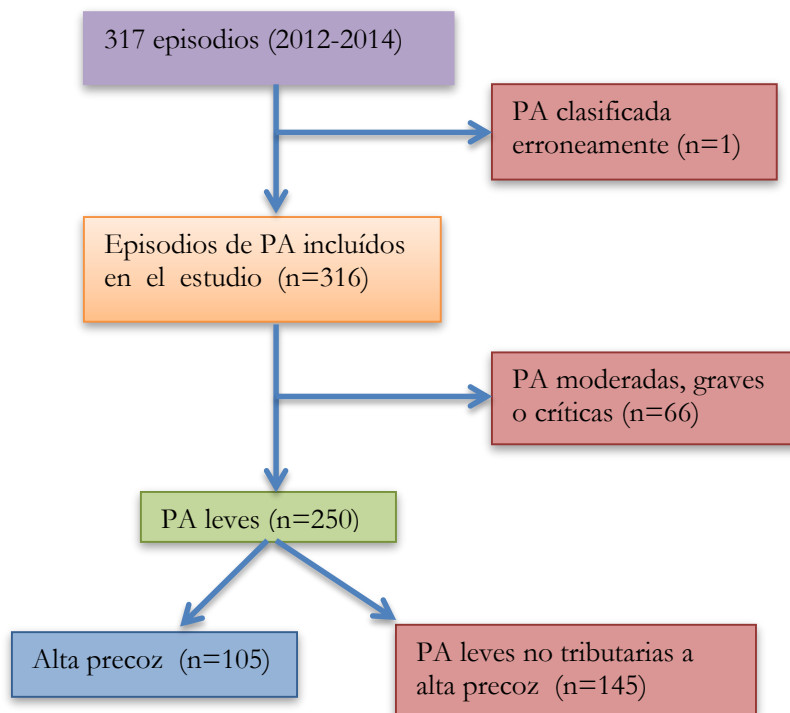
Se recogieron 317 episodios de PA (de marzo 2012 a marzo 2014).

Se excluyó un paciente por ser dado de alta precozmente sin cumplir criterios de inclusión.

Finalmente se realizaron cálculos sobre un grupo de n=316 pacientes, 159 hombres y 157 mujeres, con una edad media de 62 años (rango 18-96). Presentaron un IMC de  $29 \pm 5$ .

De estos, se excluyeron 66 pacientes por presentar PA moderadas, graves o críticas, tal como puede verse en la **Figura 1**. De los 250 pacientes con PAL recogidos en este período, 145 requirieron ingreso hospitalario por los motivos que nos muestra la **Tabla 4**.

**Figura 1.** Diagrama de flujo que muestra la distribución de los episodios de PA recogidos.



**Tabla 4.** Motivos por los que se desestimó el alta precoz.

	Nº de pacientes (%)
Persistencia de dolor a las 24 horas	76 (52.4)
Comorbilidades activas	39 (26.9)
Hiperbilirrubinemia	14 (9.7)
Falta de soporte, barrera idiomática, rechazo alta	5 (3.4)
Elevación de la PCR por encima de 15 mg/dL	5 (3.4)
Intolerancia a la dieta	4 (2.8)
Reclasificación por TC *	2 (1.37)
<b>TOTAL</b>	<b>145 (100)</b>

\* Se realiza TC por duda diagnóstica y se evidencian complicaciones locales.

Este grupo de pacientes con PAL que requieren ingreso presentó una edad media de 64 años (rango 18-93) con 61 hombres y 84 mujeres y un IMC medio de  $29 \pm 5$ . Finalmente 105 pacientes fueron dados de alta precozmente, constituyendo el grupo de estudio. Este grupo presentó una edad media de 55 años (rango 19-87), 56 hombres y 49 mujeres y un IMC medio de  $29 \pm 5$ . En ambos grupos la etiología más frecuente fue la litiasica.

Las **Tabla 5 y 6** nos muestran las características de ambos grupos de pacientes (PAL que requieren ingreso vs. PAL que pueden ser dados de alta precozmente). En la **Tabla 5** se realizan además comparaciones de medias de las variables continuas evidenciando diferencias estadísticamente significativas en la edad (64.4 años en el grupo ingreso vs. 55.2 en el grupo de AP), los leucocitos ( $12.4 \times 10^9/L$  grupo de ingreso vs.  $10.8 \times 10^9/L$  grupo de AP) y la PCR (3.7 mg/dL grupo de ingreso vs. 1.6 mg/dL grupo de AP). Las variables categóricas sexo y etiología no muestran diferencias entre ambos grupos (**Tabla 6**). Existen diferencias en la presencia de irritación peritoneal al ingreso y la persistencia del dolor a las 24 horas entre el grupo de pacientes con PAL que pueden ser dados de alta de forma precoz y los que requieren ingreso.

**Tabla 5.** Estadísticos de grupo para variables continuas comparando los pacientes con PAL que requirieron ingreso con el grupo de alta precoz. Prueba T para muestras independientes.

		<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Diferencia de medias (IC 95%)</b>	<b>Sig. (bilateral)</b>
<b>Edad</b>	<b>Ingreso</b>	<b>145</b>	<b>64,4</b>	<b>18,4</b>	<b>9,16 (4,38 -13,94)</b>	<b>,00*</b>
	<b>Alta precoz</b>	<b>105</b>	<b>55,2</b>	<b>19,7</b>		
<b>Leucocitos (x10<sup>9</sup>/L)</b>	<b>Ingreso</b>	<b>145</b>	<b>12,4</b>	<b>4,4</b>	<b>1,66 (0,66 -2,66)</b>	<b>,00</b>
	<b>Alta precoz</b>	<b>105</b>	<b>10,8</b>	<b>3,3</b>		
Glucosa a la llegada a urgencias (mg/dL)	Ingreso	144	147,6	52,5	2,87 (-11,78 -17,52)	,70
	Alta precoz	103	144,7	64,2		
AST a la llegada a urgencias (U/L)	Ingreso	143	264,3	299,2	45,23 (-24,48 -114,93)	,20
	Alta precoz	105	219,0	238,9		
LDH a la llegada a urgencias (U/L)	Ingreso	96	332,9	164,8	47,59 (0,72 -94,46)	,05
	Alta precoz	83	285,3	150,8		
Urea a la llegada a urgencias (mg/dL)	Ingreso	144	39,5	16,6	4,04 (-0,06 8,14)	,05
	Alta precoz	104	35,5	15,6		
Creatinina a la llegada a urgencias (mg/dL)	Ingreso	145	,9	,3	,05 (-0,02 - 0,12)	,15
	Alta precoz	104	,9	,3		
<b>PCR a la llegada a urgencias (mg/dL)</b>	<b>Ingreso</b>	<b>120</b>	<b>3,7</b>	<b>5,8</b>	<b>2,13 (1,00 -3,26)</b>	<b>,00</b>
	<b>Alta precoz</b>	<b>104</b>	<b>1,6</b>	<b>2,2</b>		
Hematocrito a la llegada a urgencias (L/L)	Ingreso	144	,4	,1	-0,01 (-0,02 - 0,01)	,41
	Alta precoz	105	,4	,1		
SatO2 (%)a la llegada a urgencias	Ingreso	40	96,6	3,7	-1,49 (-3,11 - 0,13)	,07
	Alta precoz	29	98,1	2,7		

Urea a las 24 horas (mg/dL)	Ingreso	140	33,4	19,3	4,17 (-0,33 -8,67)	,07
	Alta precoz	103	29,2	15,0		
Creatinina a las 24 horas (mg/dL)	Ingreso	139	,9	0,3	0,05 (-0,03 - 0,13)	,23
	Alta precoz	102	,8	,3		
<b>PCR a las 24 horas (mg/dL)</b>	<b>Ingreso</b>	<b>122</b>	<b>9,1</b>	<b>9,0</b>	<b>6,35 (4,62 - 8,67)</b>	<b>,00</b>
	<b>Alta precoz</b>	<b>101</b>	<b>2,7</b>	<b>3,3</b>		
Hematocrito a las 24horas (L/L)	Ingreso	140	,7	3,4	0,28 (-0,37 -0,93)	,40
	Alta precoz	102	,4	,1		
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	Ingreso	47	29,0	5,4	-0,11 (-2,25 - 2,03)	,92
	Alta precoz	47	29,2	5,1		

DS (Desviación Típica)

\*1 Como la edad no sigue una distribución normal sino binomial, la significación obtenida en este caso se ha realizado mediante test de U de Mann Whitney.

**Tabla 6.** Tablas de contingencia para variables discretas comparando los grupos de pacientes con PAL que pueden ser dados de alta precozmente y los que requieren ingreso.

**a) Sexo**

	Ingreso n(%)	Alta precoz n(%)	
Hombres	61(42.1)	56(53.3)	117
Mujeres	84(57.9)	49(46.7)	133
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>105</b>	<b>250</b>

p= 0.078

**b) Etiología**

	Ingreso n(%)	Alta precoz n(%)	
Litiasis	96(66.2)	72(68.8)	168
No filiada	22(15.2)	9(8.6)	31
Otros	14(9.7)	11(10.5)	25
Enol	11(7.6)	13(12.4)	24
Hipertrigliceridemia	2(1.4)	0	2
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>105</b>	<b>250</b>

p=0.273

**c)**  
Irritaci

ón peritoneal a la llegada a urgencias

	Ingreso n(%)	Alta precoz n(%)	
No	116(80)	95(90.5)	211
Si	29(20)	10(9.5)	39
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>105</b>	<b>250</b>

p=0.024

**d) Persistencia de dolor a las 24horas**

	Ingreso n(%)	Alta precoz n(%)	
No	60(42.6)	98(95.1)	158
Si	81(57.4)	5(4.9)	86
<b>Total</b>	<b>141</b>	<b>103</b>	<b>244</b>

p<0.01

### 5.1 Seguridad de un protocolo de alta precoz en pacientes con PAL

Del grupo de pacientes con PAL que pudieron ser dados de alta antes de las 48 horas (alta precoz, n=105), 6 pacientes (5.71%) acudieron de nuevo a urgencias en este período de 7 días. En la **Tabla 7** se muestran los motivos de la consulta.

**Tabla 7.** Motivos de consulta a urgencias en los primeros 7 días de los pacientes con PA que pueden ser dados de alta precozmente.

	Nº de pacientes (%)
Mal control del dolor	5 (83.3)
Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1 (16.7)
<b>TOTAL</b>	<b>6 (100)</b>

El período medio de tiempo entre el alta precoz y la consulta a urgencias de estos pacientes fue de 3.8 días y requirieron un ingreso medio de 2.8 días. Si sumamos los días de estancia media antes del alta precoz (1.42 días, ver **Tabla 16.c**) y la estancia media del reingreso (2.8 días) obtenemos una estancia media acumulada de 4.22 días.

En la **Tabla 8** pueden verse además las características de estos 6 pacientes.

Entre el octavo y el treintavo día después del alta precoz 10 pacientes de los 105 (9.5%) consultaron de nuevo a urgencias. De éstos, 8 pacientes presentaron de nuevo un dolor en epigastrio irradiado a espalda en cinturón y unos valores de lipasa/amilasa 3 veces por encima del valor normal, compatible con un nuevo episodio de PA. Dos pacientes reingresaron por dolor en hipocondrio derecho auto limitado y sin hallazgos patológicos en la analítica, sugestivo de cólico hepático. El período medio de tiempo entre el alta precoz y el reingreso fue de 15.9 días y requirieron un ingreso medio de 2.27 días. Si sumamos los días de estancia media antes del alta precoz (1.42 días, **Tabla 16.c**) con la estancia media del reingreso (2.27 días) obtenemos una estancia media acumulada 3.69 días. Podemos ver las características de estos 10 pacientes en la **Tabla 9**.

En global los pacientes dados de alta de forma precoz en nuestra serie presentan un porcentaje de reingreso a los 30 días del 15.2% (16 pacientes de 105). No se detectaron efectos adversos asociados al período de reingreso de estos pacientes.

**Tabla 8.** Características de los pacientes que consultan a urgencias en los primeros 7 días después del alta.

	Edad (años)	Sexo	Etiología	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	GlucIng (mg/dL)	AST Ing (U/L)	LDHIng (U/L)
1.	69	Hombre	Litiasis	29.73	8.9	330.0	167.0	261.0
2.	57	Mujer	Litiasis	.	11.2	164.0	236.0	.
3.	33	Hombre	Litiasis	.	7.2	163.0	311.0	.
4.	42	Mujer	Litiasis	33.53	6.8	128.0	338.0	364.0
5.	31	Mujer	Alcohol	.	8.0	105.0	29.0	191.0
6.	36	Hombre	Litiasis	29.30	12.1	104.0	41.0	181.0

	UreaIng (mg/dL)	Urea24h (mg/dL)	CreatIng (mg/dL)	Creat24h (mg/dL)	PCRIng (mg/dL)	PCR24h (mg/dL)	HtcIng (L/L)	Htc24h (L/L)
1.	40.0	49.0	0.9	1.0	0.1	2.3	0.4	0.4
2.	22.0	23.0	0.6	0.5	1.2	2.4	0.4	0.4
3.	49.0	25.0	1.0	0.8	0.4	0.3	0.4	0.4
4.	18.0	23.0	0.5	0.5	1.5	2.1	0.4	0.4
5.	18.0	18.0	0.5	0.4	0.6	0.5	0.4	0.3
6.	28.0	14.0	0.8	0.8	0.2	0.2	0.4	0.4

**Tabla 9.** Características de los pacientes que consultan a urgencias del 8° al 30° día después del alta.

	Edad (años)	Sexo	Etiología	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	GlucIng (mg/dL)	AST Ing (U/L)	LDHIng (U/L)
1.	86	Hombre	Litiasis	.	7.6	145.0	350.0	408.0
2.	79	Hombre	Litiasis	.	12.9	365.0	881.0	613.0
3.	33	Mujer	Litiasis	.	8.3	116.0	604.0	582.0
4.	33	Mujer	Litiasis	33.6	12.8	94.0	101.0	229.0
5.	74	Mujer	Litiasis	29.3	12.3	122.0	232.0	394.0
6.	19	Hombre	Litiasis	28.2	15.6	99.0	558.0	.
7.	66	Hombre	Litiasis	35.8	9.8	136.0	21.0	117.0
8.	85	Mujer	Litiasis	33.3	7.1	174.0	501.0	459.0
9.	20	Mujer	Litiasis	.	5.1	89.0	140.0	358.0
10.	46	Mujer	Litiasis	.	10.0	120.0	765.0	449.0

	Defensa	Dolor 24h	UreaIng (mg/dL)	Urea24h (mg/dL)	CreatIng (mg/dL)	Creat24h (mg/dL)	PCRIng (mg/dL)	PCR24h (mg/dL)	HtcIng (U/L)	Htc24h (U/L)
1.	No	No	52.0	45.0	1.4	1.7	0.2	3.2	0.4	0.4
2.	No	No	37.0	24.0	1.0	0.8	0.1	0.3	0.4	0.4
3.	No	No	16.0	12.0	0.8	0.7	1.0	1.6	0.3	0.3
4.	No	No	19.0	14.0	0.7	0.7	0.7	1.8	0.4	0.3
5.	Si	Si	36.0	36.0	0.8	1.0	0.6	1.2	0.4	0.4
6.	No	No	17.0	24.0	0.9	0.8	0.3	0.4	0.5	0.4
7.	No	No	28.0	19.0	1.0	0.8	0.3	0.3	0.5	0.4
8.	No	No	72.0	59.0	1.6	1.5	1.4	3.3	0.4	0.4
9.	No	No	25.0	22.0	0.6	0.7	0.2	0.2	0.4	0.4
10.	No	No	23.0	17.0	0.6	0.6	0.2	0.2	0.4	0.4

Se compararon además estos reingresos con los de los pacientes con PAL que no pudieron ser dados de alta de forma precoz. De éstos (n=145), 11 pacientes (7.6%) acudieron de nuevo a urgencias durante los 7 días después del alta. En la **Tabla 10** se muestran los motivos de consulta.

**Tabla 10.** Motivos de consulta a urgencias en los primeros 7 días de los pacientes con PAL que requirieron ingreso.

	Nº de pacientes (%)
Mal control del dolor	8 (72.7)
Traqueobronquitis	1 (9.0)
Quemadura cara	1 (9.0)
Síncope	1 (9.0)
<b>TOTAL</b>	<b>11 (100)</b>

Entre el octavo y el treintavo día después del alta 13 pacientes (9.0%) consultaron de nuevo a urgencias. De éstos, 7 pacientes presentaron un nuevo episodio de PA, 3 pacientes reingresaron por dolor sugestivo de cólico hepático y otros 3 pacientes reingresaron por complicaciones de sus comorbilidades de base.

En global nuestra serie de pacientes con PAL que fueron tributarios a alta precoz presentaron un porcentaje de reingreso a los 30 días de 16.5% (24/145). No se detectaron efectos adversos asociados al período de reingreso de estos pacientes.

## 5.2 Análisis de los parámetros de selección para clasificar los pacientes como PAL

Con el objetivo de conocer si los pacientes clasificados como PAL se comportaron posteriormente como tal, se agruparon todas las PA moderadas, graves y críticas y se compararon con el grupo de PAL.

En las **tablas 11** y **12** se muestran dichas comparaciones. Las variables continuas, que se analizan en la **Tabla 11** presentan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de PAL y las PA de mayor gravedad en el valor de leucocitosis, glicemia, urea, creatinina, hematocrito y PCR a la llegada a urgencias y en el valor de urea, creatinina y PCR a las 24 horas.

En la **Tabla 12** pueden verse las comparaciones entre las variables discretas analizadas de los grupos de pacientes con PAL respecto al resto de PA objetivando diferencias estadísticamente significativas en la presencia de irritación peritoneal al ingreso y la persistencia de dolor a las 24 horas. Se evidencia además un mayor número de hombres en el grupo de PA de mayor gravedad, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.



**Tabla 11.** Estadísticos de grupo para variables continuas comparando los pacientes con PAL con el resto de PA (moderadas, graves y críticas). Prueba T para muestras independientes.

		<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Diferencia de medias (IC 95%)</b>	<b>Sig. (bilateral)</b>
Edad	Resto de PA	66	65,4	16,0	4,84 (0,25 – 9,4)	,12*
	PAL	250	60,5	19,4		
<b>Leucocitos (x10<sup>9</sup>/L)</b>	<b>Resto de PA</b>	<b>66</b>	<b>17,1</b>	<b>5,6</b>	<b>5,4 (3,9 -6,9)</b>	<b>,00</b>
	<b>PAL</b>	<b>250</b>	<b>11,7</b>	<b>4,1</b>		
<b>Glucosa a la llegada a urgencias (mg/dL)</b>	<b>Resto de PA</b>	<b>65</b>	<b>180,3</b>	<b>79,8</b>	<b>33,9 (12,9 – 54,9)</b>	<b>,00</b>
	<b>PAL</b>	<b>247</b>	<b>146,4</b>	<b>57,5</b>		
AST a la llegada a urgencias (U/L)	Resto de PA	64	189,4	245,6	-55,7 (-130,2 -18,7)	,14
	PAL	248	245,1	275,7		
LDH a la llegada a urgencias (U/L)	Resto de PA	37	339,8	196,5	29,0 (-30,3 – 88,3)	,34
	PAL	179	310,8	159,8		
<b>Urea a la llegada a urgencias (mg/dL)</b>	<b>Resto de PA</b>	<b>65</b>	<b>51,3</b>	<b>29,8</b>	<b>13,5 (5,9- 21,2)</b>	<b>,00</b>
	<b>PAL</b>	<b>248</b>	<b>37,8</b>	<b>16,3</b>		
<b>Creatinina a la llegada a urgencias (mg/dL)</b>	<b>Resto de PA</b>	<b>65</b>	<b>1,3</b>	<b>,7</b>	<b>,4 (0,2 – 0,6)</b>	<b>,00</b>
	<b>PAL</b>	<b>249</b>	<b>,9</b>	<b>,3</b>		
<b>PCR a la llegada a urgencias (mg/dL)</b>	<b>Resto de PA</b>	<b>58</b>	<b>7,5</b>	<b>11,7</b>	<b>4,8 (1,7 – 7,9)</b>	<b>,00</b>
	<b>PAL</b>	<b>224</b>	<b>2,7</b>	<b>4,6</b>		
<b>Hematocrito a la llegada a urgencias (L/L)</b>	<b>Resto de PA</b>	<b>65</b>	<b>,4</b>	<b>,1</b>	<b>0,02 (0,005 – 0,04)</b>	<b>,01</b>
	<b>PAL</b>	<b>249</b>	<b>,4</b>	<b>,0</b>		
SatO2 a la llegada a urgencias (%)	Resto de PA	33	97,2	1,6	-,05 (-1,03 – 0,9)	,92
	PAL	69	97,2	3,4		

Urea a las 24 horas (mg/dL)	Resto de PA	66	55,6	30,6	24,0 (16,1 -31,8)	,00
	PAL	243	31,6	17,7		
Creatinina a las 24 horas (mg/dL)	Resto de PA	66	1,4	,9	0,5 (0,3 – 0,7)	,00
	PAL	241	,9	,3		
PCR a las 24 horas (mg/dL)	Resto de PA	58	20,3	12,9	14,1 (10,6 – 17,7)	,00
	PAL	223	6,2	7,6		
Hematocrito a las 24horas (L/L)	Resto de PA	65	,4	,1	-,1 (-0,8 -0,5)	,66
	PAL	242	,5	2,5		
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	Resto de PA	20	27,4	5,0	-1,6 (-4,2 – 0,9)	,20
	PAL	94	29,1	5,2		

\*Como la edad no sigue una distribución normal sino binomial, la significación obtenida en este caso se ha realizado mediante test de U de Mann Whitney.

**Tabla 12.** Tablas de contingencia para variables discretas comparando los pacientes con PAL con el resto de PA (moderadas, graves y críticas).

**a) Sexo**

	Otras PA n(%)	PAL n(%)	
Hombres	42 (64)	117 (47)	159
Mujeres	24 (36)	133 (53)	157
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>250</b>	<b>316</b>

**p<0.01**

**b) Etiología**

	Otras PA n(%)	PAL n(%)	
Litiasis	43 (65,1)	168 (67,2)	211
No filiada	10 (15,2)	31 (12,4)	41
Otros	2 (3,0)	25 (10,0)	27
Enol	6 (9,1)	24 (9,6)	30
Hipertrigliceridemia	5 (7,6)	2 (0,8)	7
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>250</b>	<b>316</b>

p= 0.059

**c) Irritación peritoneal al ingreso**

	Otras PA n(%)	PAL n(%)	
No	36 (54,5)	211 (84,4)	247
Si	30 (45,5)	39 (15,6)	69
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>250</b>	<b>316</b>

**p<0.01**

**d) Persistencia de dolor a las 24horas**

	Otras PA n(%)	PAL n(%)	
No	7 (11,7)	158 (64,8)	165
Si	53 (88,3)	86 (35,2)	139
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>244</b>	<b>304</b>

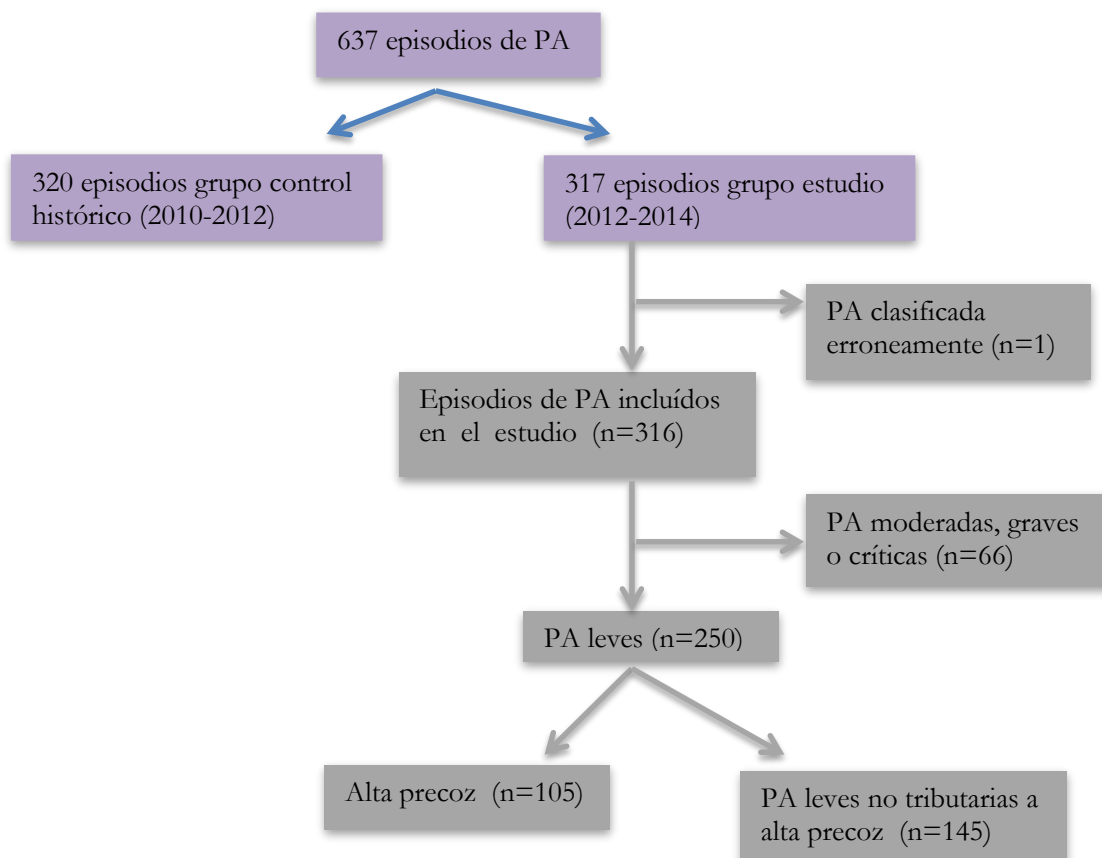
**p<0.01**

### 5.3 Estancia hospitalaria

Entendiendo como eficiencia la determinación de la forma menos costosa de tratamiento<sup>(57)</sup>, para valorar la eficiencia de nuestro estudio se calcularon las estancias de los pacientes con PA durante el estudio y se compararon con la práctica habitual antes del inicio del protocolo.

Para ello se añadió un grupo control histórico de los pacientes con PA recogidos durante dos años previos al inicio del protocolo (de febrero 2010 a febrero 2012) (**Figura 2**). Este grupo de pacientes (n=320) presentó una edad media de 64 años (rango 24-94) con 166 hombres y 154 mujeres.

**Figura 2.** Diagrama de flujo que muestra la distribución de los episodios de PA recogidos sumando período de control y de estudio.



Inicialmente se realizaron comparaciones de medias entre ambas muestras con la intención de valorar si eran homogéneas.

En la **Tabla 13** pueden verse diferencias estadísticamente significativas para las variables AST, Urea, Creatinina, PCR a las 24 horas y IMC entre la población del grupo de estudio y la del grupo control. Para comprobar si estas diferencias eran además clínicamente relevantes, se codificaron dichas variables en variables discretas que distinguían los valores dentro del rango de normalidad de los valores patológicos. Dichas variables se analizaron mediante tablas de contingencia sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre ellas, excepto en el valor de urea y el de IMC. (**Tabla 14**)

En la **Tabla 15** se muestran las comparaciones entre variables discretas sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas en el sexo, la etiología ni la gravedad de las PA.

**Tabla 13.** Estadísticos de grupo para variables continuas comparando los grupos control y estudio. Prueba T para muestras independientes de variables continuas comparando los grupos control y estudio.

		<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Diferencia de medias (IC 95%)</b>	<b>Sig. (bilateral)</b>
Edad	Control	320	64,1	16,5	2,53 (-0,24 - 5,29)	,17 *
	Estudio	316	61,5	18,9		
Leucos (x10 <sup>9</sup> /L)	Control	320	13,0	5,3	,12 (-0,70 - 0,92)	,80
	Estudio	316	12,9	4,9		
Glucosa al ingreso (mg/dL)	Control	319	147,9	66,7	-5,56 (-15,80 - 4,68)	,29
	Estudio	312	153,5	64,2		
AST al ingreso (U/L)	Control	318	191,3	212,7	-42,39 (-80,31 - (-4,37))	,03
	Estudio	312	233,7	270,4		
Urea al ingreso (mg/dL)	Control	319	44,9	23,1	4,33 (0,92 - 7,74)	,01
	Estudio	313	40,6	20,5		
Creatinina al ingreso (mg/dL)	Control	317	1,1	,6	,09 (0,01 - 0,17)	,04
	Estudio	314	1,0	,4		
PCR al ingreso (mg/dL)	Control	19	6,7	8,5	2,98 (-0,31 - 6,26)	,08
	Estudio	282	3,7	7,0		
Hematocrito al ingreso (L/L)	Control	319	,4	,1	,00 (-0,01 - 0,01)	,62
	Estudio	314	,4	,1		
SatO2 (%)	Control	55	96,6	3,8	-,62 (-1,70 - 0,46)	,26
	Estudio	102	97,2	2,9		
Urea a las 24 horas (mg/dL)	Control	311	40,3	25,8	3,62 (-0,26 - 7,49)	,07
	Estudio	309	36,7	23,2		

Creatinina a las 24 horas (mg/dL)	Control	313	1,0	,7	,09 (-0,01 – 0,18)	,08
	Estudio	307	1,0	,5		
PCR a las 24 horas (mg/dL)	Control	58	12,4	11,0	3,28 (0,25 – 6,32)	,03
	Estudio	281	9,1	10,6		
Hematocrito a las 24 horas(L/L)	Control	310	,4	,1	-,13 (-0,39 – 0,12)	,29
	Estudio	307	,5	2,3		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Control	51	27,3	3,0	-1,48 (-2,74 – (-0,21))	,02
	Estudio	114	28,8	5,2		

DS (Desviación Típica)

\* Como la edad no sigue una distribución normal sino binomial, la significación obtenida en este caso se ha realizado mediante test de U de Mann Whitney.

**Tabla 14.** Recodificación en variables discretas. Tablas de contingencia comparando valores normales y patológicos de los pacientes con PA del grupo de estudio y del grupo control histórico.

a) AST

	Control n(%)	Estudio n(%)	
AST ≤ 32 (U/L)	81 (25.5)	70 (22.4)	151
AST > 32 (U/L)	237 (74.5)	240 (77.6)	479
Total	318	312	630

p = 0.4

b) Urea

	Control n(%)	Estudio n(%)	
Urea ≤ 50 (mg/dL)	163 (51.1)	187 (59.7)	350
Urea > 50 (mg/dL)	156 (48.9)	126 (40.3)	282
Total	319	313	632

p = 0.03

c) Creatinina

	Control n(%)	Estudio n(%)	
Creatinina ≤ 1.2 (mg/dL)	278 (87.7)	289 (92.0)	567
Creatinina > 1.2 (mg/dL)	39 (12.3)	25 (8.0)	64
Total	317	314	631

p = 0.09

d) PCR 24horas

	Control n(%)	Estudio n(%)	
PCR ≤ 15 (mg/dL)	38 (65.5)	218 (77.6)	256
PCR > 15 (mg/dL)	20 (34.5)	63 (22.4)	83
Total	58	281	339

p = 0.06

c) PCR Ingreso

	Control n(%)	Estudio n(%)	
PCR ≤ 15 (mg/dL)	17 (89.5)	264 (93.6)	281
PCR > 15 (mg/dL)	2 (10.5)	18 (6.4)	20
Total	19	282	301

p = 0.37

e) IMC

	Control n(%)	Estudio n(%)	
IMC ≤ 30 (kg/m <sup>2</sup> )	42 (82.4)	73 (64.0)	115
IMC > 30 (kg/m <sup>2</sup> )	9 (17.6)	41 (36.0)	50
Total	51	114	165

p = 0.02



**Tabla 15.** Tablas de contingencia para variables discretas entre los grupos control y estudio.

**a) Sexo**

	Control n(%)	Estudio n(%)	
Hombres	166(51.9)	159(50.3)	325
Mujeres	154(48.1)	157(49.7)	311
<b>Total</b>	<b>320</b>	<b>316</b>	<b>636</b>

p=0.695

**b) Gravedad (en función de Determinant-Based Classification <sup>(10)</sup>)**

	Control n(%)	Estudio n(%)	
Leve	252 (78.8)	250(79.1)	502
Moderada	41 (12.8)	36(11.4)	77
Grave	19 (5.9)	21(6.6)	40
Crítica	8(2.5)	9(2.8)	17
<b>Total</b>	<b>320</b>	<b>316</b>	<b>636</b>

p=  
0.09  
5

**c) Etiología**

	Control n(%)	Estudio n(%)	
Litiasis	217(67.8)	211(66.8)	428
No filiada	57(17.8)	41(13.0)	98
Enol	29(9.1)	30(9.5)	59
Otros	13(4.1)	27(8.5)	40
Hipertriglicéridos	4(1.2)	7(2.2)	11
<b>Total</b>	<b>320</b>	<b>316</b>	<b>636</b>

p = 0.92

La **Tabla 16** nos muestra las diferencias de estancias.

Si comparamos el grupo control con el grupo de estudio (**Figura 2**), pueden verse estancias medianas distintas en ambos grupos, con 2 días menos de estancia mediana en el grupo de estudio como puede verse en la **Tabla 16.a**.

**Tabla 16.** Estancia. Descriptivos y prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

- a) Población del grupo control histórico (antes del inicio del protocolo) vs. Población del grupo de estudio durante el protocolo.

	Media	Mediana	Mínimo - Máximo
Control	9.65 (DS 0.64)	<b>6.00</b>	1.00 - 91.00
Estudio	8.15 (DS 0.82)	<b>4.00</b>	.00 - 114.00

**p<0.001**

Estas diferencias se hacen clínicamente más evidentes si sólo nos fijamos en los pacientes con PAL antes y después del inicio del protocolo (**Tabla 16.b**) manteniendo una diferencia entre medianas de 2 días estadísticamente significativa a favor del grupo de estudio.

- b) Sólo en PAL, Población del grupo control vs. Población del grupo de estudio.

	Media	Mediana	Mínimo - Máximo
Control	6.48 (DS 0.27)	<b>5.00</b>	1.00 - 39.00
Estudio	4.05 (DS 0.25)	<b>3.00</b>	.00 - 31.00

**p<0.001**

Volviendo únicamente al grupo de estudio, los pacientes con PAL que pudieron ser dados de alta de forma precoz presentaron una estancia mediana de 1 día, 4 días menor que la de los pacientes que requirieron ingreso (**Tabla 16.c**). Esta diferencia es estadísticamente significativa.

- c) PAL en el período de estudio. Pacientes que requieren ingreso vs. pacientes en protocolo de alta precoz.

	Media	Mediana	Mínimo - Máximo
Control	5.96 (DS 0.35)	<b>5.00</b>	.00 - 31.00
Estudio	1.42 (DS 0.08)	<b>1.00</b>	.00 - 4.00

**p<0.001**

#### 5.4 Tiempo de espera hasta la colecistectomía electiva en pacientes con PAL de origen litiásico

Se calculó la diferencia de fechas entre el momento de ingreso y el momento en el que se realizó la colecistectomía electiva de los pacientes con PAL de origen litiásico durante el período de estudio. Asimismo, se calculó la media de tiempo de espera de los pacientes que fueron dados de alta precozmente según protocolo (102.03 días) y de los que requirieron ingreso (144.20 días). Los pacientes dados de alta de forma precoz presentaron una media de tiempo de espera 42.17 días menor que los que requirieron ingreso, siendo esta diferencia estadísticamente significativa como puede verse en la **Tabla 17**.

**Tabla 17.** Diferencia de medias de tiempo espera. Prueba T para muestras independientes.

	Media (días)	Desviación típ.
Ingreso	144,20	153,10
Alta Precoz	102,03	78,88

**p=0.036**



## 6. DISCUSIÓN

Se trata de un estudio observacional prospectivo en un hospital de tercer nivel llevado a cabo con el objetivo de demostrar la aplicabilidad, seguridad y eficiencia de un protocolo de alta precoz en pacientes con PAL seleccionados.

### 6.1 Es seguro el protocolo de alta precoz de los pacientes con PAL?

En estudios publicados previamente sobre el análisis de la seguridad de un protocolo de alta precoz en pacientes con otras patologías como son la hemorragia digestiva alta<sup>(58)</sup> o la cirugía de carcinoma colo-rectal<sup>(59)</sup> se consideran los reingresos y los efectos adversos asociados al alta precoz como los factores a tener en cuenta para realizar dicho análisis. Para el estudio de nuestro objetivo principal (demostrar la seguridad de esta alternativa terapéutica al ingreso de los pacientes con PAL) se tuvieron en cuenta estos factores. De dicho modo, se recogieron los efectos adversos, incluyendo el reingreso como tal, del grupo de pacientes con PAL dados de alta de forma precoz y los que de entrada requirieron ingreso. Durante el seguimiento, además del reingreso, no se detectaron otros efectos adversos asociados de grado de Clavien-Dindo superior a I<sup>(55)</sup>. Del grupo de pacientes con PAL que pudieron ser dados de alta de forma precoz se recogieron un 15.2% de reingresos (16 pacientes de 105) durante los primeros 30 días después de esta.

Del grupo de pacientes con PAL que requirieron ingreso un 16.5% de los pacientes (24 pacientes de 145) acudieron de nuevo a urgencias durante los 30 días después del alta.

Estos resultados muestran porcentajes de reingreso similares entre ambos grupos de pacientes con PAL (15.2% en los pacientes en protocolo de AP vs. 16.5% en los que requirieron ingreso) y nos llevan a pensar que el alta precoz no incrementa el riesgo de reingreso ni de otros efectos adversos en esta población.

El documento publicado por l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya en 2011 presenta una tasa de reingresos (en cualquier departamento, por cualquier patología) a los 30 días del alta del 9.5% según datos recogidos en el año 2007 en 14 hospitales catalanes<sup>(60)</sup>. En 2005 Conesa González A.<sup>(61)</sup> presenta el proyecto con el que opta a su grado de doctor analizando los reingresos hospitalarios prematuros en un hospital universitario. En él concluye que un 12% de reingresos potencialmente evitables en el primer mes debe ser considerado como un estándar de calidad con independencia de la patología y el volumen global de episodios de reingreso del centro.

En cuanto a reingresos en PA, cabe destacar las aportaciones de Whitlock et al. En un estudio publicado en 2010, recogieron de forma retrospectiva los reingresos a 30 días de los pacientes con PA dados de alta en su centro. Describen tasas de reingreso a los 30 días del 19% (12.6% en los primeros 15 días)<sup>(50)</sup>. Además exponen que los programas en los que un grupo de profesionales se dedican de forma intensiva a una patología concreta son imprescindibles para disminuir las tasas de reingresos precoces en las poblaciones de mayor riesgo. En un estudio posterior en que intentaron crear un diagrama pronóstico de reingreso en el momento del alta, este mismo grupo considera como óptimo teórico un 5% de reingresos en el grupo de pacientes sin factores de riesgo. Pero de nuevo en este estudio se presentan tasas globales de reingreso a los 30 días del 21%<sup>(51)</sup>.

En 2014 Ince et al.<sup>(42)</sup> publicó un estudio randomizado que comparaba el ingreso de las PAL con la hospitalización domiciliaria y describieron una tasa de reingreso del 3.6% a los 30 días. Aquí, los pacientes presentaban estancias hospitalarias de 5 días por protocolo, lo que podría explicar una de reingreso tan baja.

Según todos estos resultados, podríamos decir que nuestro porcentaje de reingreso a 30 días, del 15.2%, aunque superior al estándar teórico considerado como óptimo, se corresponde en general con las tasas de reingreso en PA publicadas hasta el momento, excepto en el artículo de Ince et al.<sup>(42)</sup> ya comentado.

En nuestros resultados, los pacientes que reingresaron a partir del octavo día (9.5%; 10 pacientes de 105) presentaron una resolución de la sintomatología después del alta y volvieron a consultar por nuevos episodios de PA o cólicos hepáticos en los pacientes con PA de origen litíásico. Probablemente estos reingresos no se relacionan con el alta precoz y por tanto con la seguridad de la misma sino con la recurrencia de las complicaciones de las coleditiasis. Esto nos hace pensar que serían reingresos potencialmente evitables si se hubiera realizado una colecistectomía precozmente después del episodio de PA, tal como sugieren las guías<sup>(62)</sup>. Son varios los artículos que demuestran que la colecistectomía precoz después de una PAL no aumenta la tasa de complicaciones y previene las recidivas y los reingresos, como recoge, entre otros, una revisión sistemática publicada por The Cochrane library en 2013<sup>(63-65)</sup>.

En cambio, los reingresos durante los 7 primeros días después del alta precoz (5.7%; 6 pacientes de 105) si parecen tener una clara relación con la seguridad del protocolo. De todos modos, no existe bibliografía sobre consultas a urgencias en la primera semana después del alta en PA con lo cual no tenemos valores de referencia para poder comparar nuestros resultados.

Cabe destacar que los pacientes que consultaron en los primeros 7 días no presentaron un empeoramiento de la PA sino que siguieron presentando una PAL. El principal motivo de reingreso fue un mal control del dolor. Estos pacientes pudieron ser dados de alta a los pocos días de la nueva consulta mejorando la pauta analgésica, y presentaron una estancia media en este período de 2.8 días. Además, la estancia media acumulada de este grupo de pacientes fue de 4.2 días, todavía inferior a la estancia media de los pacientes con PAL que no pudieron ser dados de alta precozmente, de 5.96 días (**Tabla 16.c**).

Con estos resultados intuimos que la administración a demanda de un analgésico de segundo escalón (según la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud<sup>(54)</sup>) además de los analgésicos de primer escalón pautados a los pacientes de nuestro protocolo, podrían haber prevenido la mayor parte de consultas. De todos modos, una mayor pauta analgésica podría haber actuado en detrimento de la seguridad del protocolo, manteniendo en domicilio a pacientes que deberían haber reingresado, por lo que no se contempló esta opción en el diseño del estudio.

## **6.2 Los parámetros de elección para clasificar los pacientes como PAL son adecuados?**

En cuanto a los clasificadores de gravedad utilizados, de entrada escogimos la clasificación de Atlanta Modificada<sup>(4)</sup> y Determinant-Based Classification<sup>(10)</sup> por su facilidad de uso y su potencia en la detección de PA de mayor gravedad. En ambas la PAL se describe como ausencia de fallo orgánico y de complicaciones y no existen diferencias entre ellas a la hora de clasificar las PAL<sup>(66)</sup>. De todos modos somos conscientes de que estas clasificaciones son exclusivamente descriptivas de la gravedad de la enfermedad en un momento puntual y no son, por tanto, predictores de pronóstico. Entienden el dinamismo de la PA y pueden variar con los cambios que presenta la evolución de la enfermedad. Es por eso que además seleccionamos distintos biomarcadores de respuesta a la agresión que ya han demostrado su eficacia en la predicción de complicaciones locales o sistémicas o de morbilidad como son la PCR<sup>(8,15,30-36)</sup> y la urea<sup>(7,9,35,37)</sup> y otros biomarcadores que aún generan cierta controversia como el hematocrito y la creatinina<sup>(35)</sup>.

No pretendemos estudiar si estos parámetros son o no útiles para diferenciar pacientes con PAL ya que el estudio no ha sido diseñado para obtener estos datos. De todos modos, con la intención de demostrar que realmente los pacientes con PA clasificados como leves representaban un grupo diferente al resto de PA de mayor gravedad se realizó una

agrupación de los pacientes con PA moderada, grave y crítica y se comparó con el grupo con PAL (**Tabla 11 y 12**).

Una de las diferencias se debe a la edad, que también ha sido considerada como un factor de riesgo de gravedad de PA en la literatura<sup>(22)</sup> e incluida en clasificaciones pronóstico como BISAP<sup>(2,12)</sup>. Así, en nuestros resultados, los pacientes con PAL son unos 4.8 años menores que los pacientes con PA de mayor gravedad, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. Esto puede estar asociado a un incremento en el número de comorbilidades activas y una disminución de la reserva fisiológica para hacer frente a una agresión como puede ser la PA en los pacientes de mayor edad<sup>(67,68)</sup>.

Otra de las diferencias entre ambos grupos de PA viene determinada por los leucocitos. Aunque no hay nada publicado sobre la leucocitosis y su valor predictivo de gravedad en la PA, se ha utilizado en múltiples clasificaciones pronóstico como Ranson<sup>(11)</sup>, APACHE II y Glasgow/Imrie<sup>(12)</sup> por su expresión como parámetro inflamatorio. De dicho modo, no es de extrañar que nuestros pacientes con PAL presenten valores de leucocitos significativamente inferiores que el grupo de PA de mayor gravedad.

Otro de los parámetros diferenciales es la glicemia. La glucosa en sangre también ha sido utilizada en clasificaciones pronóstico como Ranson<sup>(11)</sup> y Glasgow<sup>(12)</sup>. Además se ha asociado a un mayor secuestro de líquidos y, por tanto, a un mayor riesgo de complicaciones<sup>(11,25,26)</sup>. En nuestra serie los pacientes con PAL presentan niveles de glucosa al ingreso significativamente inferiores al resto de PA.

También haciendo referencia al secuestro de líquidos y al efecto preventivo de complicaciones que tiene una correcta perfusión tisular en los pacientes con PA, sería lógico pensar que encontraremos valores de creatinina sérica superiores en pacientes con PA de mayor gravedad<sup>(11,25,26)</sup>. En efecto, en nuestra serie los pacientes con PAL presentan valores de creatinina significativamente inferiores al resto de pacientes. De todos modos, el valor predictor de gravedad de la creatinina en la PA todavía genera ciertas controversias<sup>(35)</sup> y la diferencia de medias de creatinina entre nuestro grupo de pacientes es un valor clínicamente poco relevante, de 0.4 (IC 95% 0.2-0.6).

Los niveles plasmáticos de urea también se han relacionado con estados de hipercatabolismo y hemoconcentración<sup>(35)</sup> que son mayores en las PA de mayor gravedad. Es esperable por tanto, que nuestra serie muestre valores de urea superiores para el grupo de PA de mayor gravedad.

La PCR presenta un valor predictivo de gravedad en la PA bien conocido como ya hemos comentado con anterioridad<sup>(5,12-16)</sup>. A pesar de las limitaciones de la PCR en predecir la



gravedad de la PA en las primeras 48 horas<sup>(69)</sup> nuestros pacientes con PAL presentan valores de PCR significativamente inferiores ya en la primera determinación (diferencia entre medias de 4.8 mg/dL), si bien en este momento la media de PCR de todos los pacientes se encuentra dentro de los límites de normalidad. De todos modos es importante la obtención de un mínimo de dos determinaciones de PCR ya que, aunque a la llegada a urgencias ya existe esta diferencia estadísticamente significativa entre ambas medias (diferencia de 4.8 mg/dL: 2.7 mg/dL en PAL vs. 7.5 mg/dL en PA de mayor gravedad), esta diferencia se hace mucho más evidente a las 24 horas (diferencia de 14.1mg/dL: 6.2 mg/dL vs. 20.3 mg/dL).

La hemoconcentración con un hematocrito superior al 44% ha sido considerado en un estudio recientemente publicado como uno de los predictores independientes de secuestro de líquidos, y por tanto, de SIRS y FOP<sup>(35,70)</sup>. A pesar de ello, en nuestra serie no se han hallado diferencias en los valores de hematocrito de los distintos grupos de PA.

Finalmente, son varios los estudios que consideran el IMC como un factor de riesgo de gravedad en la PA<sup>(8,21-24)</sup> pero nuestro estudio no ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los IMC de los pacientes con PA de distintas gravedades. De todos modos, esto podría ser debido a un número insuficiente de pacientes y a un número elevado de valores perdidos en este campo.

A pesar de que no se ha demostrado asociación entre la gravedad de la PA y el sexo, en nuestra serie los pacientes con PA de mayor gravedad son predominantemente hombres (64% hombres; 42 pacientes de 66 vs. 36% mujeres; 24 pacientes de 66).

En cuanto a los hallazgos clínicos (**Tabla 12.c y d**), los pacientes con PAL tienen una menor tendencia a presentar signos de irritación peritoneal a su llegada a urgencias que los pacientes de mayor gravedad (15.6%; 39 pacientes de 250 en PAL vs. 45.5%; 30 pacientes de 66 en PA de mayor gravedad) siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Además, la mayoría de los pacientes con PAL (64.8%; 156 pacientes de 244) presentan un dolor abdominal controlado con analgesia ya dentro de las primeras 24 horas mientras que el 88.3% (53 pacientes de 60) de los pacientes con PA de mayor gravedad siguen presentando dolor en ese momento. Vale la pena recordar que los hallazgos clínicos en la PA ya se han utilizado con anterioridad en clasificaciones pronóstico como HAPS<sup>(19)</sup> que utiliza la presencia de irritación peritoneal como uno de los parámetros a tener en cuenta como predictor de gravedad en la PA.

### 6.3 Cuales son los pacientes que, a pesar de presentar una PAL, pueden requerir ingreso hospitalario?

Los grupos de pacientes con PAL que pudieron ser dados de alta precozmente y los que requirieron ingreso no son una población homogénea. De hecho, el grupo de alta precoz es un grupo específicamente seleccionado mediante criterios de inclusión y exclusión. Además de estas diferencias entre ambos grupos generadas voluntariamente por parte del equipo investigador, el análisis comparativo de las variables de ambos grupos evidencia ciertas diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes (**Tabla 5**).

De entrada se debe recordar que algunos de los criterios de exclusión para dar el alta precoz de los pacientes con PAL se basan en la posibilidad de complicaciones por descompensación de enfermedades basales en pacientes con comorbilidades activas o por la existencia de coledocolitiasis concomitante (evidenciada por la presencia de bilirrubina en sangre elevada) (**Tabla 4**). Considerando que dichas características podrían influir negativamente en la evolución de una PAL se excluyeron, en nuestra serie, un 27% de los pacientes por comorbilidades activas, y un 10% por presentar un patrón de colostasis en la analítica.

Además, se tuvieron en cuenta las indicaciones de Whitlock et al.<sup>(50,51)</sup> sobre los parámetros que pueden ayudarnos a predecir y prevenir los reingresos. De dicho modo, los pacientes con persistencia de dolor, náuseas, vómitos o diarreas, intolerancia a una dieta sólida completa, presencia de necrosis y/o en tratamiento antibiótico eran también excluidos del protocolo de alta precoz. Siguiendo esta premisa, el motivo principal por el que se desestimó el alta precoz de los pacientes con PAL fue la persistencia del dolor a las 24 horas, en un 52% de los casos (**Tabla 4**).

Se excluyeron además 5 pacientes (3.4%) por falta de soporte familiar, barrera idiomática que no permitía un correcto seguimiento por vía telefónica o simplemente por rechazo al alta precoz (**Tabla 4**).

Sólo 5 pacientes (3.4%) con PAL fueron excluidos para ser dados de alta de forma precoz por presentar valores de PCR por encima de 15mg/dL (valor descrito como criterio de exclusión). Esto puede ser debido a que una gran mayoría de pacientes con PAL presentan valores de PCR dentro de la normalidad (**Tabla 5**). De todos modos, incluso con valores de PCR normales, cuando se realiza el análisis estadístico de comparación de medias entre los pacientes con PAL que pueden ser dados de alta precozmente y los que ingresan, evidenciamos que los pacientes que requieren un ingreso tienen tendencia a presentar valores de PCR estadísticamente superiores a los que pueden ser dados de alta antes de las

48 horas. Asimismo, mientras las diferencia entre medias en la primera determinación de PCR es de sólo 2.13 (1.6 mg/dL grupo AP vs. 3.7 mg/dL grupo que requiere ingreso), esta diferencia se hace más evidente en la determinación de las 24 horas (diferencia de 6.4 mg/dL; 2.7 mg/dL vs. 9.1 mg/dL). Los estudios publicados consideran que el mayor valor pronóstico de PCR es el obtenido a las 48 horas del inicio de los síntomas, y que su valor inicial es poco útil<sup>(28,29,34-36,69)</sup>. De todos modos, con los resultados presentados, pensamos que ya en las primeras 24 horas la PCR puede presentar capacidad predictiva de requerimientos de ingreso y nos gustaría reiterar la importancia de la toma de dos determinaciones consecutivas y el análisis de la tendencia de sus valores tal y como se ha descrito y realizado en este estudio.

Otra de las diferencias estadísticamente significativas que se ha evidenciado al realizar las comparaciones de medias de variables entre ambos grupos de PAL es la edad (**Tabla 5**).

Los pacientes con PAL dados de alta de forma precoz son unos 9 años más jóvenes que los que requirieron ingreso (55.2 vs. 64.4). Estos datos sugieren que los pacientes de mayor edad son menos tributarios a ser dados de alta de forma precoz, probablemente porque la coexistencia de otras comorbilidades<sup>(68)</sup> hace que la inclusión de estos pacientes en el protocolo se haga de forma más selectiva. Además, los pacientes de mayor edad pueden presentar una mayor negativa al alta precoz debido a un menor soporte familiar y una mayor dificultad logística para consultar de nuevo a urgencias en caso de empeoramiento.

También nos gustaría destacar la presencia de leucocitosis en las diferencias entre ambos grupos (**Tablas 5**). Como reactantes de fase aguda, no es de extrañar que los pacientes con PAL del grupo de alta precoz presenten un valor medio de leucocitos significativamente inferior al grupo de PAL que requirieron ingreso. De todos modos en este caso esta diferencia no es clínicamente relevante (diferencia de  $1.7 \times 10^9/L$ :  $12.4 \times 10^9/L$  en los pacientes que requieren ingreso vs.  $10.8 \times 10^9/L$  en el grupo de alta precoz) (**Tablas 5**).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a sexo o etiología (**Tabla 6**).

Finalmente, durante el período de estudio se observó que los pacientes con signos de irritación peritoneal a su llegada a urgencias o con mal control del dolor a las 24 horas eran pacientes con tendencia a requerir un ingreso. De hecho nuestros resultados confirman que la presencia de irritación peritoneal en el momento de la admisión es más frecuente en los pacientes con PAL que requieren ingreso (20%; 29 pacientes de 145) frente a un 9.5% (10 pacientes de 105) de los pacientes con PAL que pueden ser dados de alta precozmente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Además, tan sólo un 4.9% (5

pacientes de 103) de los pacientes con PAL que pudieron ser dados de alta precozmente presentaba aún dolor pasadas 24 horas de evolución mientras que el 57.4% (81 pacientes de 141) de los pacientes que requirieron ingreso persistieron con dolor pasado ese tiempo. Estos resultados indican que la presencia de irritación peritoneal y la persistencia de dolor a las 24 horas pueden actuar como identificadores de susceptibilidad a presentar un empeoramiento clínico en pacientes con PAL. Estos pacientes, a pesar de no presentar una PA grave, no serán tributarios a ser dados de alta de forma precoz.

Pensamos por tanto, que estos hallazgos diferenciales podrían ayudarnos a seleccionar en las primeras 24 horas a los pacientes que a pesar de cursar con una PA sin criterios de gravedad, pueden requerir un ingreso. De todos modos, la sensibilidad de los hallazgos clínicos se basa en una correcta y repetida exploración física de los pacientes. Esto puede ser explorador dependiente y, por tanto, sería recomendable que los distintos controles de cada paciente los realizara el mismo médico o equipo médico.

#### **6.4 Cuales son los pacientes con un potencial riesgo de reingreso?**

Una vez aplicado el protocolo de alta precoz, 6 pacientes consultaron nuevamente a urgencias durante la primera semana después del alta y 10 pacientes lo hicieron en el mes que prosiguió el momento del alta. Estos pacientes son considerados como reingresos.

Es poco significativa la obtención de información a partir de este grupo de pacientes ya que se trata de un grupo pequeño en comparación con el número de altas precoces. De todos modos se han analizado los pacientes que reingresaron con el fin de buscar en ellos posibles características diferenciales (**Tablas 8 y 9**).

Uno de los primeros datos que llama la atención de la **Tabla 8** es que los pacientes que consultan en la primera semana después del alta son pacientes relativamente jóvenes. De hecho, la mayoría de ellos presenta una edad inferior a la media del grupo de todos los pacientes con PAL que pueden ser dados de alta de forma precoz (55.2 años, **Tabla 5**). Esto podría sugerir que aunque los pacientes de mayor edad son pocas veces tributarios a ser dados de alta precozmente, la edad no es un factor de riesgo de nueva consulta a urgencias, probablemente porque los pacientes de mayor edad dados de alta de forma precoz son un grupo de pacientes que cumplen rigurosamente los criterios de inclusión. De hecho Vipperla et al. ya hablan en su estudio retrospectivo publicado en 2014 sobre la juventud como factor de riesgo de reingreso después de un primer episodio de PA <sup>(5)</sup>.

Otra de las características que llama la atención de las **Tablas 8 y 9** es que prácticamente todos los pacientes que reingresaron presentaban una etiología litiásica. A pesar de que la

literatura publicada hasta el momento asocia el consumo de alcohol activo con un mayor riesgo de reingreso<sup>(50)</sup>, en nuestra serie los pacientes con una etiología enólica no tienen tendencia a reingresar. Esto se debe probablemente a que nuestra población de pacientes con etiología enólica es en porcentaje menor que la descrita en la literatura: 9.6% en nuestra serie (24 pacientes de 250, **Tabla 6b**) vs. 20% en la literatura<sup>(50)</sup>. En cuanto a los reingresos en los pacientes con PAL de etiología litiasica, todos ellos reingresan por complicaciones de la coleditiasis (nuevos episodios de PA o cólicos hepáticos) y estas complicaciones serían potencialmente evitables si los pacientes hubieran sido colecistectomizados antes del alta hospitalaria<sup>(63,64)</sup>.

Finalmente, los pacientes que reingresaron presentaban un IMC superior a la media de pacientes con PAL que pueden ser dados de alta de forma precoz (29.2 kg/m<sup>2</sup>). No es posible sacar conclusiones de este hallazgo por la cantidad de valores perdidos que tenemos sobre este parámetro. De todos modos, y teniendo en cuenta el reconocido impacto negativo de obesidad sobre el curso de la PA<sup>(24)</sup>, pensamos que podría intuirse una tendencia a que los pacientes con un IMC más elevado presenten un mayor riesgo de reingreso, extremo todavía pendiente de ser estudiado.

### **6.5 Qué ahorro en el gasto sanitario supone la aplicación del protocolo de alta precoz en pacientes con PAL?**

Una vez analizada la calidad y seguridad de esta alternativa terapéutica, es importante conocer si es realmente menos costosa y por tanto, en global, más eficiente. Con este objetivo llevamos a cabo un análisis de minimización de costes.

Inicialmente, la contabilidad hospitalaria se hacía por servicio<sup>(71)</sup>. Se basaba en el traslado de la contabilidad de los costes a las unidades mínimas de gestión, también conocidas como Grupos Funcionales Homogéneos (GFH). En la gestión clínica actual, se utiliza un sistema de imputación de costes basado en el paciente o el proceso (coste por paciente). Este sistema intenta calcular el coste de cada episodio del paciente no por una estimación a través del peso de su GDR (Grupo Relacionado con el Diagnóstico)<sup>(71)</sup> sino mediante la suma de todos los productos intermedios que se le han realizado a un paciente en un proceso determinado. Entendemos como productos intermedios costes que pueden dividirse en 1. propios, de personal o de funcionamiento directamente generados por el GFH como podría ser el personal del servicio de Cirugía General y el material solicitado por este grupo de profesionales, 2. costes repercutidos, o costes generados por otros GFH como consecuencia a la prestación de servicios necesarios para la actividad principal

(admisión, radiología, archivo, farmacia, laboratorio, hostelería, informática, etc.) y 3. costes estructurales, que son los costes generales del hospital (agua, luz, seguridad, etc.).

Siguiendo las bases de la gestión clínica actual, el Departamento de contabilidad de nuestro centro nos facilitó un cálculo estimado de la suma de los costes de los productos intermedios asociados a un día de ingreso en una planta de cirugía. En éste, que se estima de aproximadamente 172.36 Euros/día, se incluyen los costes generados por el personal del servicio de Cirugía que atiende estos pacientes, costes de personal de otros servicios relacionados y costes estructurales. De dicho modo, si los pacientes con PAL disminuyen sus pernoctas de 1250 a 750 (disminuyendo la estancia mediana de los 250 pacientes con PAL durante el protocolo de 5 a 3 días, **Tabla 16.b**) podríamos calcular una disminución de 500 pernoctas con el consecuente ahorro estimado de 86.180 Euros (172.36 Euros/día x 500 pernoctas) durante el período de estudio. Una vez demostrada la seguridad de esta alternativa terapéutica, este ahorro estimado apoya la hipótesis de que el protocolo de alta precoz en PAL es globalmente más eficiente que la práctica clínica e ingreso habituales.

Este ahorro es el resultado de una disminución de la estancia hospitalaria de todos los pacientes con PAL en el período de estudio y no sólo en los pacientes que entran en protocolo de alta precoz. Creemos que esto es debido a la motivación del grupo de estudio y consideramos que la implicación de un grupo en el manejo eficiente de una patología en concreto es clave para poder lograr estancias hospitalarias tan cortas.

Los datos publicados hasta el momento presentan estancias medianas superiores a las obtenidas en este estudio. Por ejemplo, en 2007 la revista *Annals of Epidemiology* publica un estudio descriptivo donde se muestran las características de los episodios de PA en Estados Unidos entre los años 1988 y 2003 <sup>(3)</sup>. En él describen una estancia mediana de 6.9 días con tendencia a la baja en los últimos años del estudio (con unos 4 días de mediana en función de la serie). Whitlock et al. en su estudio observacional retrospectivo en el que intentan encontrar factores de riesgo de reingreso también habla de estancias medianas de 4 días<sup>(50)</sup>. Por otra parte, Ince et al. <sup>(42)</sup> en su estudio randomizado donde se compara la hospitalización con la hospitalización domiciliaria controlan a los pacientes con PAL durante 5 días (ya sea manteniendo el ingreso en este período o en hospitalización domiciliaria). De todos modos ya en este estudio consideran que como el valor predictivo negativo de las clasificaciones pronóstico es muy alto, algunos pacientes podrían haber sido dados de alta antes de que se cumpliera el tiempo que ellos tenían predeterminado.

### 6.6 El alta precoz de los pacientes con PA de origen litiásico, alarga el tiempo de espera de colecistectomía electiva de estos pacientes?

Cuando se analiza el tiempo de espera hasta la colecistectomía electiva después de un primer episodio de PA de origen litiásico se obtienen tiempos medios superiores a lo que recomiendan las guías. En general, la escasez de recursos en la sanidad pública no permite la colecistectomía electiva de los pacientes después de un primer episodio de PA durante el mismo ingreso o en los primeros 15 días después del alta<sup>(65)</sup>, tal como estaría indicado<sup>(49,62)</sup>.

De todos modos, los pacientes con PAL que son dados de alta de forma precoz presentan una media de tiempo de espera de 102.03 días, 42.17 días menor que los que requieren ingreso, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 17**). Obviamente esto se debe a una mayor vigilancia de los pacientes que son dados de alta de forma precoz. Como se comenta con anterioridad estos pacientes son visitados a la semana del alta precoz en consultas externas desde donde se añaden a la lista de espera. El resto de pacientes con PA son visitados en consultas externas más tarde y añadidos a la lista con mayor retraso y, por tanto, tardan más en ser colecistectomizados.

### 6.7 Limitaciones del estudio

Somos conscientes de los límites de las conclusiones a las que podemos llegar con este estudio. Por ejemplo, no se trata de un estudio randomizado. Durante su diseño se planteó la posibilidad de realizar una aleatorización de los pacientes con PAL. De todos modos, finalmente se optó por la realización de un estudio de minimización de costes, con la intención de valorar la no inferioridad del nuevo manejo propuesto respecto a la práctica habitual previa al inicio del estudio. Este tipo de estudios se utilizan en circunstancias en que no es esperable que la alternativa terapéutica sea más eficaz pero puede ofrecer ventajas económicas respecto a otra<sup>(56,72)</sup>. De este modo se pudo disminuir el número de pacientes necesario para la obtención de significación estadística sin disminuir la calidad del estudio.

Otra posible limitación es el momento cero del proceso. En nuestro estudio consideramos momento cero el momento en el que el paciente es diagnosticado de PA. De todos modos no todos los pacientes acuden a urgencias pasadas el mismo número de horas desde el inicio de los síntomas. De hecho, uno de los criterios de inclusión del estudio de hospitalización domiciliaria en PA liderado por Ince<sup>(42)</sup> es que no haga más de 48 horas desde el inicio de la sintomatología. Por tanto, creemos que tal vez sería interesante haber

recogido el tiempo de evolución de la clínica en cada paciente en el momento del diagnóstico, con la intención de analizar de forma más estricta la tendencia de los parámetros utilizados para detectar los pacientes de mayor gravedad.

A pesar de las limitaciones descritas, consideramos que los resultados de nuestro estudio son de interés en el manejo de las PA leves, ya que se trata del primer estudio en el que se presenta un protocolo de alta precoz de los pacientes con PAL. Creemos además que el protocolo descrito en este estudio es fácilmente reproducible en todos los centros hospitalarios independientemente del nivel de los mismos.



## 7. CONCLUSIONES

- Nuestro protocolo de alta precoz en pacientes con pancreatitis aguda leve correctamente seleccionados es factible, seguro y fácilmente reproducible.
- Las clasificaciones de Atlanta modificada y Determinant-Based Clasification, la edad, la leucocitosis, la glicemia, el secuestro de líquidos, los niveles plasmáticos de urea, la PCR, la ausencia de irritación peritoneal y el dolor bien controlado en las primeras 24 horas después del ingreso nos permiten identificar un grupo de pacientes con pancreatitis aguda leve, tributarios de alta domiciliaria.
- Los pacientes con comorbilidades activas, mal soporte familiar, fiebre, hiperbilirrubinemia, mal control del dolor, intolerancia alimentaria, valores de urea y PCR elevados, edad avanzada, leucocitosis o irritación peritoneal a su llegada a urgencias pueden requerir ingreso a pesar de presentar una pancreatitis aguda leve.
- La edad inferior a la media de grupo y la etiología litiásica pueden ser considerados como factores de riesgo de reingreso en los pacientes con pancreatitis aguda leve.
- Nuestro protocolo de alta precoz en pancreatitis agudas leves supone un ahorro económico comparado con los gastos estimados durante los dos años previos al inicio del estudio.
- La implicación del equipo médico que comporta la implementación del protocolo, permite una disminución estadísticamente significativa de la estancia hospitalaria de todos los pacientes con pancreatitis aguda leve y no únicamente de los pacientes que pueden ser dados de alta precozmente.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Mar 2;354:2142–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585404>
2. Wu BU, Conwell DL. Update in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2010 Apr [cited 2014 Feb 7];12(2):83–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424979>
3. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2007 Jul [cited 2016 Jan 29];17(7):491–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448682>
4. 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.pdf. *Gut* [Internet]. 2013;62:102–11. Available from: <http://gut.bmj.com/content/62/1/102.full.pdf+html>
5. Vipperla K, Papachristou GI, Easler J, Muddana V, Slivka A, Whitcomb DC, et al. Risk of and Factors Associated With Readmission After a Sentinel Attack of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Elsevier Ltd; May 9 [cited 2014 Jul 12];12(11):1911–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24815327>
6. Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, Besselink MG, Timmer R, Rosman C, et al. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* [Internet]. Elsevier Inc; 2014 Jan [cited 2014 Mar 11];218:26–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355874>
7. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, Muddana V, et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 Jun;142(7):1476–82; quiz e15–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425589>
8. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Feb 7;14(5):675–84. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2683992&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks P a. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 Jul [cited 2014 Feb 10];137(1):129–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344722>
10. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* [Internet]. 2012 Dec [cited 2014 Aug 14];256(6):875–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735715>
11. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio S a. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1974 Jun;61(6):443–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4835417>
12. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks P a. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* [Internet]. 2008 Dec [cited 2014 Mar 4];57(12):1698–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519429>
13. Harrison D a, D’Amico G, Singer M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 Jul [cited 2014 Mar 4];35(7):1703–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522578>
14. Singh V, Wu BB, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A Prospective Evaluation of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis Score in Assessing Mortality and Intermediate Markers of Severity in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:966–71.

15. Karpavicius A, Dambrauskas Z, Sileikis A, Vitkus D, Strupas K. Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: comprehensive review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Dec 7 [cited 2014 Feb 20];18(45):6620–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3516219&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* [Internet]. 2004 Sep [cited 2014 Jul 25];53(9):1340–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1774183&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks P a, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012 Apr [cited 2014 Jul 25];107(4):612–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186977>
18. Cho JH, Kim TN, Kim SB. Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone. *BMC Gastroenterol* [Internet]. *BMC Gastroenterology*; 2015;15(1):87. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/15/87>
19. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2014 Mar 4];7(6):702–5; quiz 607. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245846>
20. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, et al. Simple scoring system for the prediction of the prognosis of severe acute pancreatitis. *Surgery* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Mar 4];141(1):51–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17188167>
21. Papachristou G-I. Prediction of severe acute pancreatitis: Current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 [cited 2014 Aug 12];14(41):6273. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/14/6273.asp>
22. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen M, Horvath K, Freeny P, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* [Internet]. 2008 [cited 2014 Aug 5];95:6–21. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.6010/full>
23. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatolgy* [Internet]. 2006 Jan [cited 2014 Feb 13];6(3):206–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549939>
24. Premkumar R, Phillips ARJ, Petrov MS, Windsor JA. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: targeted systematic reviews. *Pancreatolgy* [Internet]. Elsevier; 2015 Jan 1 [cited 2015 Jul 6];15(1):25–33. Available from: <http://www.pancreatolgy.net/article/S1424390314010035/fulltext>
25. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, Slivka A, Whitcomb DC. Chronic Alcohol Consumption Is a Major Risk Factor for Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2605–10.
26. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Berglund G, Borgstrom A. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatolgy* [Internet]. IAP and EPC. Published by Elsevier India, a division of Reed Elsevier India Pvt. Ltd.; 2008 Jan [cited 2014 Sep 5];8(1):63–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235217>
27. Papachristou GI, Sass DA, Avula H, Lamb J, Lokshin A, Barmada MM, et al. Is the Monocyte Chemotactic Protein-1  $\gamma$  2518 G Allele a Risk. 2005;3565(05):475–81.
28. De-Madaria E. [Latest advances in acute pancreatitis]. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Elsevier; 2013 Oct [cited 2014 Jul 12];36 Suppl 2(Suppl 2):98–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24160959>

29. de-Madaria E, Banks P a, Moya-Hoyo N, Wu BU, Rey-Riveiro M, Acevedo-Piedra NG, et al. Early Factors Associated With Fluid Sequestration and Outcomes of Patients With Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Elsevier, Inc; 2014 Oct 29 [cited 2014 Mar 11];12(6):997–1002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183957>
30. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. Informa Healthcare USA, Inc. New York; 2015 Jul 14 [cited 2015 Aug 19];1–11. Available from: [http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/10408363.2015.1051659#.VdSwwX\\_OSGE.mendeleey](http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/10408363.2015.1051659#.VdSwwX_OSGE.mendeleey)
31. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2005 Dec [cited 2014 Jul 12];362(1-2):26–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024009>
32. Mayer A, McMahon M, Bowen M, Cooper E. C reactive protein: an aid to assessment and monitoring of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* [Internet]. 1984 Feb;37(2):207–11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=498679&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta D V, Papoila AL, et al. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Jul 12];25(7):784–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23492986>
34. Pongprasobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwiththaya P, Komoltri C, Tanwandee T, Leelakusolvong S, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2010 Nov;39(8):1226–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20531240>
35. Talukdar R, Nageshwar Reddy D. Predictors of adverse outcomes in acute pancreatitis: new horizons. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Mar 11];32(3):143–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23475525>
36. Nistal M, Zoltani M, Lohse AW, Daniele N Di, Tesauro M, Pace A. Analysis of the Power of Common Diagnostic Tools in the Management of Acute Pancreatitis. 2014;2014.
37. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood Urea Nitrogen in the Early Assessment of Acute Pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2011;171(7):669–76.
38. Domínguez-Comesaña E, Ballinas-Miranda JR. La procalcitonina como marcador de infección intraabdominal. *Cir Cir*. 2014;82(2):231–9.
39. Yang CJ, Chen J, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review. *Dig Liver Dis*. 2014;46:446–51.
40. Jin Y, Lin C-J, Dong L-M, Chen M-J, Zhou Q, Wu J-S. Clinical significance of melatonin concentrations in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Jul 7 [cited 2014 Jul 5];19(25):4066–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3703196&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. Sang G, Du J-M, Chen Y-Y, Chen Y-B, Chen J-X, Chen Y-C. Plasma copeptin levels are associated with prognosis of severe acute pancreatitis. *Peptides* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 Jan [cited 2014 Mar 11];51:4–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24184419>
42. Ince AT, Senturk H, Singh VK, Yildiz K, Danalioglu A, Cinar A, et al. A randomized controlled trial of home monitoring versus hospitalization for mild non-alcoholic acute interstitial pancreatitis: a pilot study. *Pancreatology* [Internet]. 2014 [cited 2014 Jul 12];14(3):174–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854612>
43. Lariño-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-García J, Seijo-Ríos S, Iglesias-Canle J, Domínguez-Muñoz JE. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. *Pancreatology* [Internet]. Elsevier India, a division of Reed Elsevier India Pvt. Ltd; 2014 [cited 2014 Jul 12];14(3):167–73. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854611>
44. Jacobson BC VVMHMMRMKBP. A Prospective, Randomized Trial of Clear Liquids vs. Low-fat Solid Diet as the Initial Meal in Mild Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(8):946–51.
  45. Eckerwall GE TBBPAR. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery - A randomized clinical study. *Clin Nutr*. 2007;26:758–63.
  46. Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Acute pancreatitis: update on management. *Med J Aust* [Internet]. 2015;202(8):420–3. Available from: <https://www.mja.com.au/journal/2015/202/8/acute-pancreatitis-update-management>
  47. Meng W-B, Li X, Li Y-M, Zhou W-C, Zhu X-L. Three initial diets for management of mild acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Oct 7;17(37):4235–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3208370&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  48. Tingting R, Zhiqiang S, Jiajia T, Hui W, Zhenzhou H. Risk factors of refeeding intolerance in mild acute interstitial pancreatitis: A retrospective study of 323 patients. *Pancreatology* [Internet]. Elsevier India, a division of Reed Elsevier India Pvt. Ltd; 2015;10–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S142439031401031X>
  49. 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;59(2):128–40. Available from: <http://canjsurg.ca/vol59-issue2/59-2-128/>
  50. Whitlock T, Repas K, Tignor A, Conwell D, Singh V, Banks P, et al. Early readmission in acute pancreatitis: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010 Nov [cited 2014 Jan 26];105(11):2492–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20531398>
  51. Whitlock TL, Tignor A, Webster EM, Repas K, Conwell D, Banks P a, et al. A scoring system to predict readmission of patients with acute pancreatitis to the hospital within thirty days of discharge. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 Jul 5];9(2):175–80; quiz e18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832502>
  52. Kuo DC, Rider AC, Estrada P, Kim D, Pillow MT. Acute Pancreatitis: What's the Score? *J Emerg Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;48(6):762–70. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736467915001468>
  53. Montero Ibáñez R, Briega AM. Escalas de valoración del dolor.
  54. WHO | WHO's cancer pain ladder for adults. World Health Organization; [cited 2016 Mar 5]; Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
  55. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications. 2004;240(2):205–13.
  56. García-altés A, Navas E, Jesús M. Evaluación económica de intervenciones de salud pública. 2016;25(Supl 1):25–31.
  57. Cortina P, Alfonso J. Economía de la salud. En Piédrola G. *Medicina preventiva y salud pública*. Masson-Salvat., editor. Barcelona; 1991. 1-34 p.
  58. Brullet E CRCXGMG-MNCJ. A randomized study of the safety of outpatient care for patients with bleeding peptic ulcer treated by endoscopic injection. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:15–21.
  59. Hoffman RL, Bartlett EK, Ko C, Mahmoud N, Karakousis GC, Kelz RR. Early discharge and readmission after colorectal resection. *J Surg Res* [Internet]. Elsevier; 2014 Aug 1 [cited 2016 Feb 6];190(2):579–86. Available from: <http://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022480414001504/fulltext>
  60. Agència d'Informació A i Q en SG de CD de S. Reingressos hospitalaris no programats a Catalunya. 2011; Available from: [http://aquad.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2011/pdf/reingressos\\_hospitalari](http://aquad.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2011/pdf/reingressos_hospitalari)

- s\_catalunya\_aiaqs2011ca.pdf
61. A CG, MA AS. Monitoratge dels Reingressos prematurs en un hospital Universitari: disseny i avaluació d'un protocol específic [Internet]. 2005. Available from: <http://hdl.handle.net/2445/42972>
  62. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;54:S15–39.
  63. Gurusamy KS, Samraj K. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. In: *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2013. p. CD005440. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054258>
  64. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2014 Mar 11];107(7):1096–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22613906>
  65. Bejarano González N, Romaguera Monzonis A, García Borobia FJ, García Monforte N, Serra Plà S, Rebas Cladera P, et al. Influence of delayed cholecystectomy after acute gallstone pancreatitis on recurrence. Consequences of lack of resources. *Rev Española Enfermedades Dig* [Internet]. 2016;108. Available from: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=227687765-740237417279>
  66. Xu XD, Wang ZY, Zhang LY, Ni R, Wei FX, Han W, et al. Acute Pancreatitis Classifications. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015;94(48):e2182. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201512010-00020>
  67. Losurdo G, Iannone A, Principi M, Barone M, Ranaldo N, Ierardi E, et al. Acute pancreatitis in elderly patients: A retrospective evaluation at hospital admission. *Eur J Intern Med*.
  68. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. [Internet]. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2004. p. 255–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031310>
  69. Cho JH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015;21(8):2387. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i8/2387.htm>
  70. Sinha A, Q. VN, Faghih M, Elham A, Zaheer A, Khashab MA, et al. Early Predictors of Fluid Sequestration in Acute Pancreatitis. 2016;45(2):306–10.
  71. Aguayo JL MG. Principios de contabilidad analítica hospitalaria. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos: Gestión Clínica en Cirugía. Arán Edici. Ruiz P, Alcalde J LJ, editor. Madrid; 2005. 401-426 p.
  72. James Hung HM, Wang S-J, Tsong Y, Lawrence J, O'Neil RT. Some fundamental issues with non-inferiority testing in active controlled trials. *Stat Med* [Internet]. 2003 Jan 30 [cited 2016 Mar 20];22(2):213–25.

