



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estudio prospectivo randomizado multicéntrico: elección del momento óptimo de la colecistectomía en la pancreatitis aguda leve de origen biliar

Helena Carmen Gómez Facundo

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

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

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

**ESTUDIO PROSPECTIVO RANDOMIZADO
MULTICÉNTRICO: ELECCIÓN DEL MOMENTO
ÓPTIMO DE LA COLECISTECTOMÍA EN LA
PANCREATITIS AGUDA LEVE DE ORIGEN BILIAR**

**Memoria de tesis doctoral presentada por
Helena Carmen Gómez Facundo para optar al grado de doctora por la
Universidad de Barcelona.**

**Dirección: Dr. Sergio González Martínez
Tutor: Dr. Emilio Ramos Rubio**

**Presentada dentro del Programa de Doctorado Medicina e
Investigación Traslacional. Departamento de Cirugía y Especialidades.**

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona.

Barcelona, 2023

AGRADECIMIENTOS

Generalmente un trabajo de investigación nunca es producto de una labor individual. El estudio que se presenta a continuación ha sido elaborado gracias a la colaboración, directa o indirectamente, de muchas personas que han hecho posible que después de varios años este trabajo pueda llegar a buen puerto.

En primer lugar, quiero manifestar mi agradecimiento al Dr. Sergio González Martínez, por sus consejos, apoyo y comprensión demostrados, sin los cuales no hubiera podido realizarse. Y al Dr. Emilio Ramos Rubio que ha aceptado asumir la responsabilidad de tutorizar la presente Tesis Doctoral.

Agradezco también la colaboración de todos los hospitales que han participado en la elaboración del estudio: Hospital Joan XXII de Tarragona, Hospital de Martorell, Consorci Sanitari Garraf, Hospital de Vic, y Hospital Dos de Maig.

Asimismo, mencionar también la contribución de la Dra. Montse Martín y Dra. Lana Bijelic, ya que sus sugerencias han hecho posible la redacción del presente texto. Y a la Societat Catalana de Cirurgia por la ayuda recibida.

También, mi especial y sincero agradecimiento a los compañeros de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Consorci Sanitari Integral por su estrecha colaboración en este proyecto.

Y por último, a mi familia que me ha permitido disponer de todo el tiempo necesario para terminar con éxito este estudio.

A todos, gracias.

Para Martí, Andreu y Marcos.

Lo importante es no dejar de hacerse preguntas.

Albert Einstein.

ÍNDICE

1.	Abreviaturas y acrónimos	13
2.	Artículo de la tesis	15
3.	Resumen	16
4.	Introducción	20
	4.1 Aspectos históricos del páncreas	21
	4.2 Embriología del páncreas	22
	4.3 Anatomía del páncreas.....	24
	4.4 Histología del páncreas	28
	4.5 Fisiología del páncreas	29
	4.6 Fisiopatología de la pancreatitis aguda	35
	4.7 Etiología de la pancreatitis aguda	40
	4.8 Fisiología de la bilis.....	42
	4.9 Etiopatogenia de la litiasis biliar.....	45
	4.10 Anatomía de la vesícula biliar	48
	4.11 Anatomía vía biliar extrahepática	53
	4.12 Diagnóstico pancreatitis aguda.....	55
	4.13 Clasificación pancreatitis aguda.....	56
	4.14 Escalas pronósticas de gravedad en la pancreatitis aguda	59
	4.15 Complicaciones locales de la pancreatitis aguda	64
	4.16 Colectomía	66
	4.16.1 Aspectos históricos de la técnica quirúrgica	66
	4.16.2 Colectomía tras la pancreatitis aguda biliar	69
5.	Hipótesis	76
6.	Objetivos	78
7.	Material y métodos	80
	7.1 Diseño del estudio	81
	7.2 Población de estudio.....	81

7.2.1 Diagnóstico de pancreatitis aguda	82
7.2.2 Valoración de la gravedad de la pancreatitis aguda	84
7.2.3 Etiología biliar de la pancreatitis	86
7.3 Protocolo de estudio	87
7.3.1 Manejo médico de la pancreatitis aguda leve	88
7.4 Objetivos	90
7.4.1 Objetivo principal	90
7.4.1.1 Colangiopancreatografía por resonancia magnética.....	90
7.4.1.2 Colangiografía intraoperatoria	92
7.4.2 Objetivos secundarios	93
7.5 Técnica quirúrgica de la colecistectomía.....	93
7.6 Tratamiento de la coledocolitiasis.....	97
7.6.1 Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	98
7.6.2 Exploración intraoperatoria de la vía biliar	101
7.7 Cálculo de la muestra	103
7.8 Análisis estadístico	103
8. Resultados	104
9. Discusión	115
10. Conclusiones	127
11. Bibliografía	129
12. Anexo. Artículo de la tesis.....	152

Gómez HC, Ribas R, Coronado DR, Sugranyes G, Llàcer E, López S, Hermoso J, López S, Martín M, González S. Cholecystectomy 7 days vs 4 weeks after mild biliary pancreatitis; looking a decrease the incidence of persistent choledocholithiasis and ERCP: A multicentric randomized clinical trial. Int J Surg. 2022 Feb;98:106-207.

Relación figuras y tablas

Figuras

1. Desarrollo embriológico del páncreas	23
2. Irrigación arterial del páncreas	25
3. Drenaje venoso del páncreas	26
4. Anatomía de los conductos pancreáticos	27
5. Histología del páncreas	29
6. Papiro Ebers	45
7. Anatomía vesícula biliar	49
8. Variaciones anatómicas del conducto cístico	50
9. Variaciones anatómicas de la arteria cística	51
10. Triangulo Buddé y Calot	53
11. Complicaciones locales de la pancreatitis aguda	65
12. Colectomía en posición francesa	96
13. Colectomía en posición americana	96
14. CONSORT flowchart.....	114

Tablas

1. Etiología pancreatitis aguda	41
2. Factores de riesgo para desarrollar colelitiasis.	47
3. Clasificación de la gravedad basada en determinantes (PANCREA)	58
4. Clasificación de la gravedad según revisión Atlanta 2012	58
5. Complicaciones locales de la pancreatitis (Revisión Atlanta 2012)	58
6. Criterios de Ranson	59
7. Criterios de Glasgow.....	60
8. Criterios CT Severity Index.....	61
9. Escala pronóstica de gravedad APACHE II.....	62
10. Criterios guías ASGE para predecir riesgo de coledocolitiasis.....	72
11. Complicaciones CPRE	74

12. Escala BISAP	85
13. Factores de riesgo para la extracción endoscópica de coledocolitiasis	100
14. Resultados. Características demográficas	107
15. Resultados. Incidencia reingresos previos a la cirugía	109
16. Resultados. Características de la cirugía	111
17. Resultados. Incidencia y resolución de coledocolitiasis	112

1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

VMS	Vena mesentérica superior.
AMS	Arteria mesentérica superior.
VE	Vena esplénica.
AE	Arteria esplénica.
HDL	Lipoproteína de alta densidad.
IMC	Índice de masa corporal.
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto.
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
PA	Pancreatitis aguda.
PAB	Pancreatitis aguda biliar.
PABL	Pancreatitis aguda biliar leve.
TC	Tomografía computarizada.
CIO	Colangiografía intraoperatoria.
CRMN	Colangiopancreatografía por resonancia magnética.
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
CTSI	CT Severity Index.
MRSI	Magnetic Resonance Severity Index.
SAPS	Simplified Acute Physiology Score.
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evolution.
BISAP	Bedside Index of Severity Acute Pancreatitis.

HAPS	Harmless Acute Pancreatitis Score.
CALP	Colecciones agudas de líquido peripancreático.
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy.
ASA	American Society of Anesthesiologists.
VBP	Vía biliar principal.
CO ₂	Dióxido de carbono.

2. ARTÍCULO DE LA TESIS

Tesis en formato clásico con 1 artículo anexado.

La tesis consta de siete objetivos y un artículo (*).

(*) Gómez HC, Ribas R, Coronado DR, Sugranyes G, Llàcer E, López S, Hermoso J, López S, Martín M, González S. Cholecystectomy 7 days vs 4 weeks after mild biliary pancreatitis; looking a decrease the incidence of persistent choledocholithiasis and ERCP: A multicentric randomized clinical trial. *Int J Surg.* 2022 Feb;98:106-207. DOI: 10.1016/j.ijssu.2021.106207

Revista: International Journal of Surgery.

- Journal Citation Report (JCR). Factor de impacto: 13.400
- Scimago Journal Rank (SJR): 2.597, Q1

3. RESUMEN

Introducción

La pancreatitis aguda biliar constituye la tercera causa de ingreso hospitalario por patología gastrointestinal. Tras ella es necesario realizar un tratamiento definitivo de las colelitiasis con el fin de evitar reingresos recurrentes por otros episodios de pancreatitis u otras patologías de etiología biliar. Publicaciones recientes recomiendan realizar la colecistectomía de manera temprana para evitar este hecho, dado que ningún nuevo evento biliar está exento de morbilidad ni mortalidad, además del incremento de costes que ello supone. Sin embargo, no está bien definido si la realización de la cirugía de manera muy temprana en el tiempo, puede asociarse a la presencia de un porcentaje llamativo de coledocolitiasis persistentes, o aumentar la necesidad de llevar a cabo una instrumentación de la vía biliar mediante colangiopancreatografías retrógradas endoscópicas (CPRE) o acceso intraoperatorio de la misma.

Hipótesis

La colecistectomía realizada a los 7 días tras la resolución clínica de la pancreatitis aguda biliar leve permite reducir el número de reingresos por nuevos eventos biliar comparada con la cirugía de intervalo a las 4 semanas. Es esperable además una disminución de la incidencia de coledocolitiasis persistentes y CPRE innecesarias con respecto a los procedimientos quirúrgicos que realizan colecistectomía de forma muy precoz.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es demostrar que la colecistectomía realizada a los 7 días tras el episodio de pancreatitis presenta una baja incidencia de eventos biliares de repetición y permite dar el tiempo necesario para que las litiasis pasen de la vía biliar principal al duodeno, y evitar así la presencia de coledocolitiasis persistente.

Como objetivos secundarios se analizan el número de reingresos por otros eventos biliares previos a la cirugía, y se determina si la cirugía temprana incrementa la dificultad técnica o morbilidad postoperatoria en comparación con la de intervalo. Además de

determinar la existencia de algún factor clínico o basal del paciente que determine la presencia de coledocolitiasis.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio multicéntrico randomizado que compara la colecistectomía temprana practicada a los 7 días tras la resolución clínica de la pancreatitis aguda biliar leve, con la cirugía realizada a las 4 semanas. Se estima que el número de coledocolitiasis persistentes al mes del episodio de pancreatitis debe ser el mínimo esperable.

Se han incluido 198 pacientes diagnosticados de un primer episodio de pancreatitis aguda biliar leve según los criterios de Atlanta 2012. El centro coordinador del estudio realiza la randomización de los pacientes. 98 acabaron en la rama de tratamiento colecistectomía a los 7 días, y 100 en el de cirugía a las 4 semanas.

En todos los casos se realizó un estudio preoperatorio mediante colangiopancreatografía por resonancia magnética (CRMN) o intraoperatorio con colangiografía intraoperatoria (CIO) con la intención de determinar la presencia de coledocolitiasis.

Todas las colecistectomías laparoscópicas fueron realizadas por equipos de cirujanos con amplia experiencia en el tratamiento quirúrgico de la colelitiasis.

En caso de diagnosticar una coledocolitiasis persistente, esta fue resuelta mediante CPRE preoperatoria o durante el mismo acto quirúrgico, ya que ambos procedimientos son equivalentes en cuanto morbilidad y mortalidad.

Resultados

Ambos grupos son homogéneos en cuanto a las características demográficas de los pacientes, sus comorbilidades basales, y características de la pancreatitis aguda; que en todos los casos fue leve y de etiología biliar.

La colecistectomía realizada a la semana de la resolución clínica de la pancreatitis aguda biliar leve reduce a la mitad el número de reingresos por nuevos eventos biliares previos

a la cirugía respecto a la colecistectomía realizada a las 4 semanas (7,2% vs 15,8%, $p=0,058$).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto al tipo de cirugía realizada, la estancia postoperatoria, ni complicaciones en ambos grupos.

Respecto a la tasa de coledocolitiasis persistente, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos; 9,0% en la colecistectomía realizada a la semana, 7,7% en la practicada a las 4 semanas ($p 0,719$). La CPRE únicamente fue necesaria 6 pacientes (3%).

Conclusiones

La colecistectomía temprana realizada a los 7 días tras la resolución clínica de la pancreatitis aguda biliar leve presenta una baja incidencia de reingresos por otros eventos biliares previos a la cirugía y de complicaciones postoperatorias; permitiendo una baja incidencia de coledocolitiasis persistentes y reduciendo al mínimo necesidad de realizar CPRE.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Aspectos históricos del páncreas.

Durante siglos, el páncreas fue un órgano poco conocido y en muchas ocasiones considerado misterioso. Este hecho es debido principalmente a su peculiar ubicación. Al tratarse de un órgano retroperitoneal su estudio fue complejo, y las diferentes enfermedades que asientan sobre él únicamente eran identificadas durante años en la mesa de autopsias.

La primera descripción del páncreas se atribuye al anatómico y cirujano griego Herófilo (325-280 a.C.). Pero no fue hasta finales del siglo I d.C. que Rufus de Éfeso, de la escuela hipocrática, dio el nombre griego de páncreas a esta glándula (pan=todo y kreas=carne). Dicho término se debe a que en las observaciones anatómicas en cadáveres humanos no se identificaba cartílagos ni huesos, confiriéndole una consistencia relativamente uniforme.^{1,2} Unos años más tarde, Claudio Galeno de Pérgamo (130-216 d.C.), médico de gladiadores y del emperador Marco Aurelio, identificó el páncreas como una glándula cuya función principal pensó que era proteger los vasos sanguíneos que pasaban por detrás del mismo.³ Parece ser que comparó el jugo pancreático a la saliva, siendo el primero que intuyó su función digestiva. Además, también se disponen textos encontrados en Sumeria, antigua Mesopotamia, entre el 200 a.C. y 600 d.C. que describen y denominan al páncreas como el “dedo del hígado” dado que fue considerado en aquella época como un órgano accesorio a éste.⁴ Sin embargo, durante los siglos posteriores a estos relatos no se tiene constancia de ninguna otra aportación novedosa al respecto.

Este silencio en la historia del conocimiento del páncreas lo rompe en 1542 Andreas Vesalius, considerado el padre de la anatomía moderna. En el quinto libro de los siete que consta su tratado *De humani corporis fabrica* realiza una descripción del páncreas, sin llegar a nombrarlo como tal. Le otorga una función protectora sobre los vasos que pasan a través de él, de la misma manera que hizo el médico romano Claudio Galeno de Pérgamo, sin llegar a mencionar en ningún momento su sistema ductal.^{5,6} Fue justamente cien años más tarde, en 1642, cuando Johann Georg Wirsung, alemán emigrado a Padua, quien describe el conducto pancreático principal. Interpretó que se

trataba de una arteria o una vena, aunque dudó de ello porque no había visto nunca sangre en su interior.³ El hallazgo de Wirsung se considera por muchos autores como la fecha de inicio de la Pancreatología.

4.2. Embriología del páncreas

El páncreas es un órgano de origen endodérmico, que se desarrolla de dos esbozos intestinales separados, uno dorsal y otro ventral, a partir de la cuarta o quinta semana de gestación.

El primordio dorsal surge del duodeno sobre el día 26, mientras que el ventral lo hace de la base del divertículo hepático unos días después. El proceso de rotación intestinal de esta área condiciona que el esbozo ventral se sitúe por detrás de los primitivos vasos mesentéricos y contacte con el esbozo dorsal hacia el día 37 de gestación, terminando la fusión de ambos esbozos en la sexta semana de desarrollo (Figura 1).^{7,8}

El primordio ventral origina la porción posteroinferior de la cabeza pancreática y el proceso uncinado, mientras que del primordio dorsal da lugar a la parte anterosuperior de la cabeza, el cuerpo y la cola. La fusión de los dos esbozos primitivos pancreáticos se acompaña de la unión de sus respectivos conductos. El conducto del esbozo ventral y la porción distal del conducto del esbozo dorsal forman el conducto pancreático principal o de Wirsung, que drenará en la ampolla de Vater junto con el colédoco, con el que tiene un origen común desde el divertículo hepático.

Por la porción proximal del esbozo dorsal discurre el conducto de Santorini, que puede drenar en el conducto principal o separadamente en la papila menor situada en el duodeno cranealmente a la papila mayor. A la vez que se producen estos cambios, y siguiendo la rotación intestinal, la hoja derecha del mesenterio dorsal se fusiona con el peritoneo parietal posterior y forma una fina capa de tejido conectivo, avascular, que fija el páncreas al retroperitoneo y se denomina fascia de Treitz en la zona de la cabeza y el cuello, y fascia de Toldt en la región del cuerpo y la cola.

De esta manera, hacia la séptima semana de gestación y con el embrión de un tamaño aproximado de 13 mm, la forma del páncreas está prácticamente terminada. Alteraciones en cualquier punto de este proceso, tanto de la fusión de los esbozos como de sus conductos, darán lugar a las anomalías congénitas y heterotopías de tejido pancreático.

La maduración de los elementos celulares que constituyen el páncreas, células endocrinas o insulares y células acinares, se produce más tarde, ya que se inicia hacia la 8ª y 12-13ª semanas respectivamente. Proceden del sistema ductal y su desarrollo se completa después del nacimiento. Por tanto, los tres tipos celulares más importantes del páncreas, células ductales, acinares y endocrinas, tienen un origen embriológico común a pesar de tener estructura y funciones claramente diferenciadas.^{7,8}

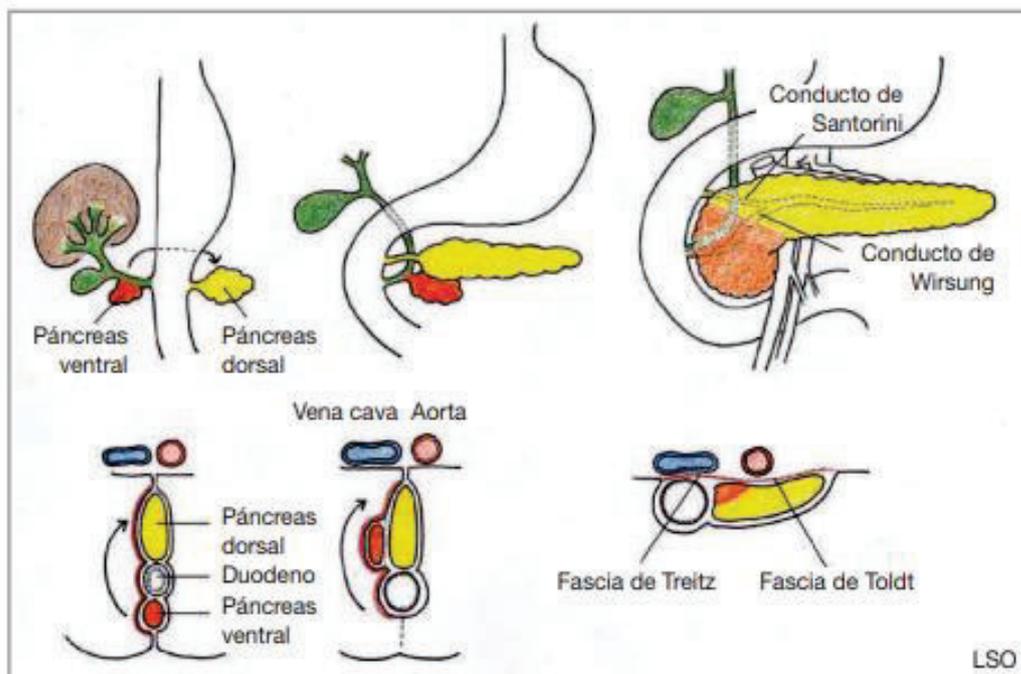


Figura 1. Desarrollo embriológico del páncreas.⁸

4.3. Anatomía del páncreas.

Actualmente, sabemos que el páncreas es un órgano sólido de coloración amarillenta, de eje mayor transversal entre 15-25cm de longitud y 70-150g de peso. Está situado en el retroperitoneo y se extiende entre el duodeno, justo a la derecha de la segunda vértebra lumbar, hasta el hilio esplénico a nivel de la décimo segunda vértebra torácica. Esta localización lo sitúa en íntimo contacto con otros órganos: estómago, duodeno, bazo, colon transverso, riñón y glándula suprarrenal izquierda. Su cara anterior está recubierta por serosa peritoneal y una tenue capa de tejido conectivo que no llega a formar una verdadera cápsula. Su cara posterior está separada del resto de elementos del retroperitoneo por la fascia de Treitz y de Toldt. Se divide en cabeza, cuello, cuerpo y cola.

La cabeza, que incluye el proceso uncinado, se extiende desde la segunda y tercera porción del duodeno a las que está íntimamente adherido hasta una línea imaginaria formada entre la arteria gastroduodenal y la vena mesentérica superior (VMS) (Figura 2). La cara anterior de la cabeza pancreática está relacionada con el píloro cranealmente y con el colon transverso caudalmente, y se encuentra cubierta por epiplón adherido al mesocolon y colon transverso. El proceso uncinado conforma la parte inferior de la cabeza pancreática y se extiende parcialmente por detrás de los vasos mesentéricos y por delante de la aorta y vena cava.

El cuello del páncreas es el segmento formado entre el margen derecho de la VMS y el izquierdo de la arteria mesentérica superior (AMS). Su parte posterior descansa sobre estos vasos, produciéndose aquí la confluencia de la vena esplénica (VE) a la VMS para formar la vena porta (Figura 3).

El cuerpo del páncreas corresponde a la porción que queda por encima de la aorta, pilar izquierdo del diafragma, glándula suprarrenal izquierda, vasos renales izquierdos y tercio superior del riñón izquierdo. Su cara anterior se encuentra cubierta por el epiplón menor, y por su borde superior discurre la arteria esplénica (AE) y por el posterior la VE con múltiples ramas vasculares que penetran en el espesor del páncreas.

Y finalmente, la porción final del páncreas corresponde a la cola, que habitualmente alcanza el hilio esplénico.⁹⁻¹¹

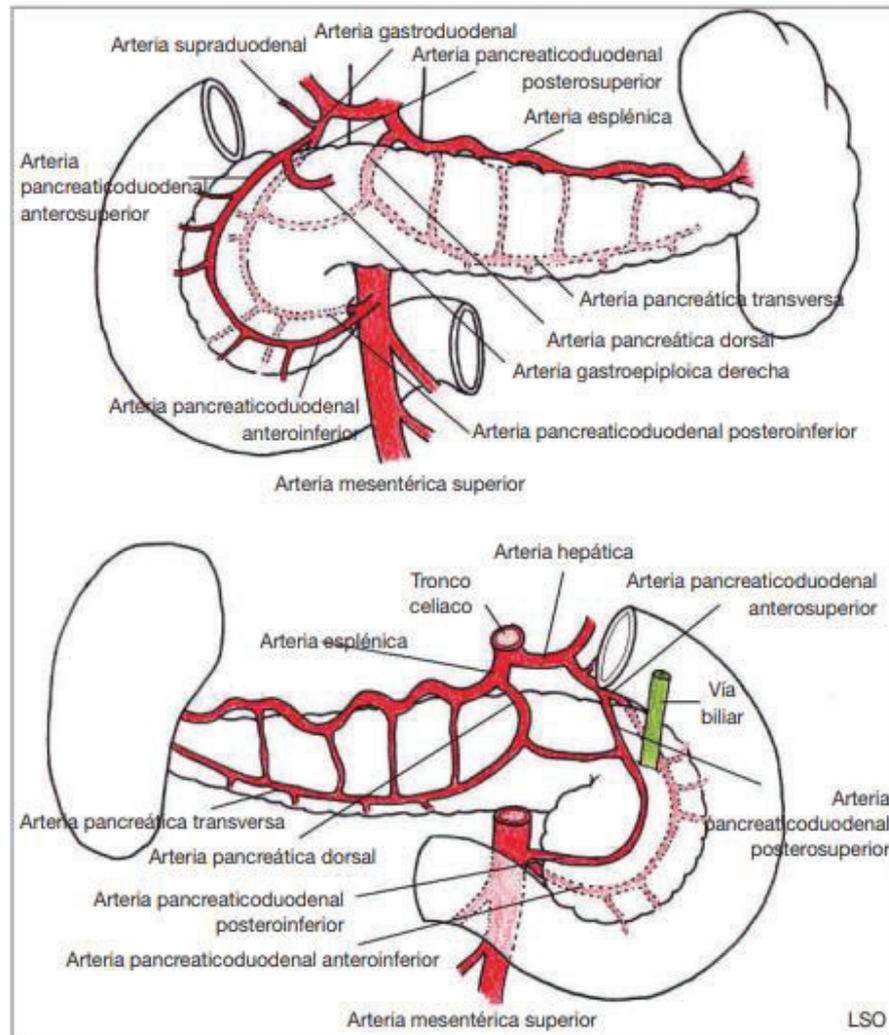


Figura 2. Irrigación arterial del páncreas. Visión anterior y posterior.⁸

realiza en 1654 Francis Glisson en su libro *Anatomia hepatis*, dónde explica la existencia de un mecanismo esfinteriano que rodea la zona terminal del conducto biliar común.³ No obstante, esta descripción quedó olvidada hasta 1887, cuando Ruggero Oddi publicó siendo estudiante en el *Archives Italiennes de Biologie*, la descripción de las fibras musculares circulares y longitudinales que rodean el externo distal del conducto biliar y pancreático caracterizando, además sus propiedades fisiológicas.^{3,12} Anteriormente, en 1720 Abraham Vater profesor de anatomía y botánica, describió lo que posteriormente recibiría el nombre de ampolla o papila de Vater, que consistía en una elevación de la mucosa de la segunda porción duodenal debido a la fusión de los dos conductos, biliar y pancreático.^{3,4,7}

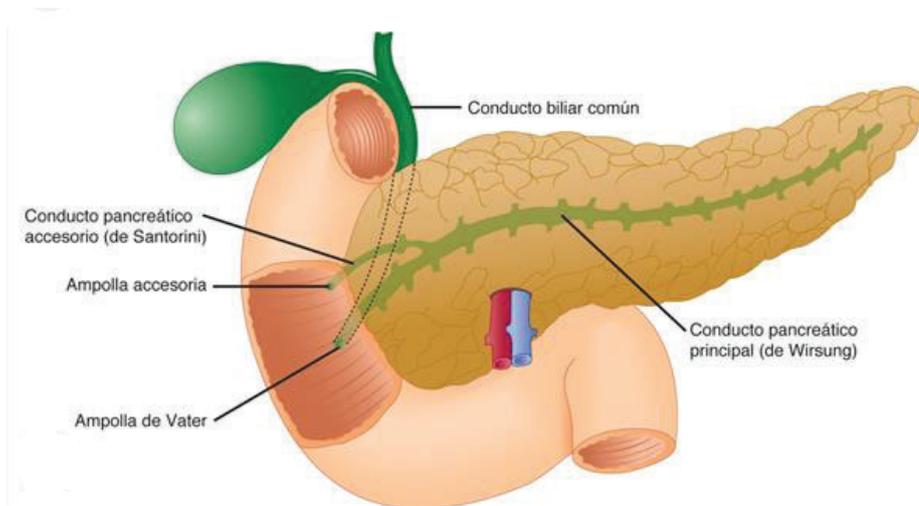


Figura 4. Anatomía de los conductos pancreáticos.⁹

Otra peculiaridad de la anatomía del páncreas es el conducto pancreático accesorio o de Santorini que drena habitualmente la porción anterosuperior de la cabeza del páncreas, directamente al duodeno a través de la papila menor o del conducto de Wirsung. Fue descrito por primera vez en 1724 por Giovanni Domenico Santorini en su libro *Observationes anatomicae*.^{2, 3, 12} En base a estos hallazgos se interpretó lo que actualmente se conoce como pancreas divisum. Sin embargo, no existe unanimidad sobre quién es el descubridor de dicha alteración anatómica. Lo que sí es conocido es

que, en 1950 en el 5º Congreso Internacional de Anatomistas que tuvo lugar en Oxford, se otorgó la nomenclatura actual.¹³

4.4. Histología del páncreas

Prosiguiendo en el análisis de la historia de la pancreatología, encontramos el siguiente hito en la tesis doctoral publicada en el 1852 en París por D. Moyses. En ella realiza la primera descripción de la histología del páncreas, apareciendo en ella toscamente dibujadas las estructuras que representan los acinos pancreáticos.^{3,4} Unos años más tarde, Paul Langerhans publicó también en su tesis doctoral, *Contribución a la anatomía microscópica del páncreas*, la descripción mediante estudios de tinción y transiluminación de la estructura de lo que a partir de 1863 se llamaría islotes de Langerhans.¹⁴

Pasados siglos de investigaciones en el campo de la histología pancreática, hoy en día se ha establecido que el páncreas es una glándula mixta compuesta por dos tipos de tejido, endocrino y exocrino, que se agrupan formando lóbulos macroscópicamente visibles y separados entre sí por septos de tejido conjuntivo que contienen vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Aproximadamente el 80-85% del volumen pancreático está constituido por tejido de naturaleza exocrina, un 10-15% corresponde a la matriz extracelular y vasos, mientras que la porción endocrina constituye el 2%. Las células endocrinas se sitúan en el espesor del tejido exocrino y forman acúmulos que se denominan islotes de Langerhans; hay alrededor de un millón distribuidos por toda la glándula y están rodeados por una rica red capilar donde realizan su secreción. En cambio, el páncreas exocrino está formado por los acinos y el sistema ductal constituyendo unidades funcionales (Figura 5).

Cada unidad funcional básica está formada por células secretoras acinares, células centroacinares y células ductales, dispuestas en grupos redondeados o tubulares. Las células centroacinares se localizan hacia la luz del acino al inicio de los conductos intercalares, mientras que las ductales forman estos conductos intercalares, que

confluyen para formar los conductos intralobulares, que a su vez van desembocando para formar los interlobulares. Finalmente, estos irán convergiendo hasta formar los conductos pancreáticos principales ya descritos: Wirsung y Santorini.¹⁵

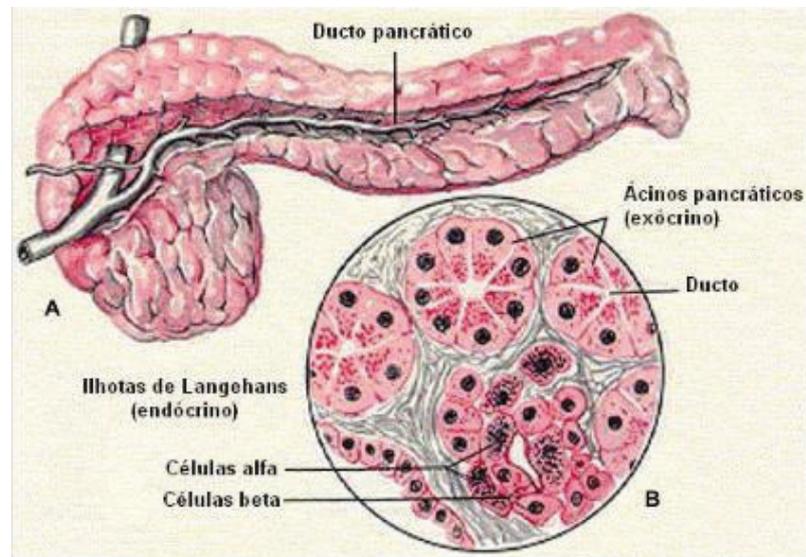


Figura 5. Histología del páncreas.¹⁵

4.5. Fisiología del páncreas

En el ámbito de la fisiología pancreática, su principal precursor fue Regnier de Graaf, ya que en 1663 describió por primera vez el líquido pancreático en su publicación *Disputatio* hasta los trabajos desarrollados por Claude Bernard en el siglo XIX.¹⁻⁶

El líquido pancreático, secretado por las células exocrinas, es incoloro, acuoso, de densidad entre 1.007 y 1.035 según la concentración de proteínas, y presenta un pH alcalino. El volumen de secreción oscila entre 0,2-0,3 ml/min en condiciones basales, y hasta 5ml/min cuando se estimula de forma adecuada; con un volumen total diario entre 1 y 4 litros. Contiene dos tipos de secreciones: la enzimática y la hidroelectrolítica. La enzimática es secretada por las células acinares y es la responsable de la hidrólisis de las sustancias nutritivas de los alimentos. Mientras que la hidroelectrolítica es secretada por las células centroacinares y ductales, y actúa como vehículo de la enzimática

proporcionando un medio con pH cercano a la neutralidad necesario para la actuación de las enzimas, que alcanzan gracias a una concentración elevada de bicarbonato sódico.^{8, 15, 16}

Dichas enzimas o proenzimas, sintetizadas y secretadas por las células acinares, dependiendo de la función que desarrollan pueden ser proteolíticas, lipolíticas, glucolíticas y nucleolíticas. Se conoce de su existencia desde el siglo XIX, si bien es cierto que tuvieron que pasar varios siglos hasta disponer una descripción detallada de su actividad enzimática. Así pues, en 1815 encontramos a Alexander John Gaspard Marcet que descubrió la lipasa y Johann Nepomuk Eberle, que pocos años más tarde observó la capacidad lipolítica del jugo pancreático, aunque no precisó ningún detalle de cómo se realizaba.^{3,4} Claude Bernard (1813–1878; París) redescubrió las observaciones de Eberle 14 años más tarde, percatándose de la relevancia que estas tenían. Entre 1849-1856 describió diversos aspectos de la función exocrina pancreática. En sus experimentos observó que la digestión gástrica es solo un acto previo a la acción del jugo pancreático que separa las grasas en ácidos grasos y glicerina, convierte el almidón en hidratos de carbono y actúa sobre los proteoides no disueltos por el estómago; y creó el primer modelo experimental de pancreatitis aguda al inyectar bilis y aceite de oliva en el páncreas de perros. Si bien es cierto, que ya en 1844 Gabriel Gustav Valentin, profesor de fisiología en Berna, ya había demostrado que el jugo pancreático actuaba sobre el almidón, hecho que años más tarde como ya hemos mencionado también comprobaría Claude Bernard.^{1-6, 17}

Durante los años posteriores a estos descubrimientos, encontramos numerosos fisiólogos que han dedicado sus investigaciones al estudio de las diferentes sustancias que componen el líquido pancreático, con la intención de entender cuál es su función en la digestión. Alexander Yakovlevich Danilevsky (1838–1923; San Petersburgo, Rusia) observó que el jugo pancreático filtrado actuaba sobre las proteínas del almidón, pero no sobre las grasas; y tras varias investigaciones en 1862 descubrió la tripsina. Ivan Petrovich Pavloff, premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1904 por sus estudios en fisiología de las secreciones digestivas, demostró que la estimulación secretora del páncreas se realizaba a través del nervio vago. Friederich Wilhelm Kühne en el Instituto

de Patología de Berlín, en 1874 aisló la tripsina como resultado de sus estudios sobre la digestión pancreática de las proteínas y acuñó el término enzima. Y finalmente, en 1894 J. L. Dolinsky, colaborador del fisiólogo ruso Ivan Petrovitsch Pavloff, observó que la introducción de ácido en el duodeno provocaba la secreción pancreática por lo que intuyó que el ácido gástrico estimulaba esta secreción posiblemente por producción de una sustancia que circulando a través de la sangre llegaba al páncreas.^{1-3, 17} A esta sustancia Ernest Henry Starling y su cuñado William Maddock Bayliss la denominaron secretina en 1920.^{18, 19}

Transcurridos estos años de investigaciones intensas en el ámbito de la fisiología pancreática y tras los múltiples descubrimientos citados, hemos llegado al siglo XXI con amplios conocimientos que nos permiten no únicamente entender su fisiología sino también su fisiopatología.

Sabemos que las enzimas proteolíticas más importantes son la tripsina, la quimiotripsina y la carboxipolipeptidasa, siendo menos importantes varias elastasas y nucleasas. La más abundante de todas ellas, con diferencia, es la tripsina. La tripsina y la quimiotripsina degradan las proteínas completas o ya parcialmente digeridas a péptidos de diversos tamaños, aunque sin llegar a liberar aminoácidos individuales. Por otra parte, la carboxipolipeptidasa separa algunos péptidos en sus componentes aminoácidos, completando así la digestión de gran parte de las proteínas hasta el estadio final de aminoácidos.

La enzima fabricada por el páncreas para la digestión de los carbohidratos es la amilasa pancreática, que hidroliza los almidones, el glucógeno y la mayor parte de los carbohidratos restantes, excepto la celulosa, hasta formar disacáridos y algunos trisacáridos.

Y finalmente, las enzimas principales para la digestión de las grasas son la lipasa pancreática, capaz de hidrolizar las grasas neutras hasta ácidos grasos y monoglicéridos, la colesterol esterasa que hidroliza los ésteres de colesterol, y la fosfolipasa que separa los ácidos grasos de los fosfolípidos.

Las células pancreáticas sintetizan las enzimas proteolíticas en sus formas inactivas: tripsinógeno, quimotripsinógeno y procarboxipolipeptidasa; todas ellas sin actividad enzimática. Estos compuestos sólo se activan cuando alcanzan la luz del intestino, lo que en el caso del tripsinógeno, se debe a la acción de una enzima llamada enteroquinasa secretada por la mucosa intestinal cuando el quimo entra en contacto con la mucosa. Además, el tripsinógeno puede ser activado de forma autocatalítica por la tripsina ya formada a partir de tripsinógeno preexistente. Esta última activa también al quimotripsinógeno para formar quimotripsina y la procarboxipolipeptidasa.

Es importante que las enzimas proteolíticas del jugo pancreático sólo se activen en la luz del intestino ya que, de lo contrario, la tripsina y las demás enzimas podrían digerir al propio páncreas. Las mismas células que secretan las enzimas proteolíticas hacia los acinos pancreáticos secretan otra sustancia llamada inhibidor de la tripsina. Esta sustancia se almacena en el citoplasma de las células glandulares que rodean los gránulos enzimáticos, impidiendo la activación de la tripsina tanto dentro de las células secretoras como en los acinos y conductos pancreáticos. Como la tripsina es la que activa a las demás enzimas proteolíticas del páncreas, el inhibidor de la tripsina evita también la activación secundaria de éstas.^{15, 16}

Cuando se produce una lesión pancreática grave o una obstrucción de los conductos, se acumulan grandes cantidades de secreción. En estas condiciones pueden contrarrestarse el efecto del inhibidor de la tripsina, en cuyo caso las secreciones pancreáticas se activan rápidamente y pueden digerir la totalidad del páncreas en pocas horas, provocando el cuadro llamado pancreatitis aguda que es descrito con más detalle más adelante.

Existen tres estímulos básicos para la secreción pancreática: 1) la acetilcolina liberada en las terminaciones nerviosas parasimpáticas y por otros nervios colinérgicos del sistema nervioso autónomo, 2) la colecistocinina secretada por la mucosa del duodeno y las primeras porciones de yeyuno cuando los alimentos penetran en ellas, 3) la secretina secretada por la misma mucosa duodenal y yeyunal cuando los alimentos muy ácidos llegan al intestino.

Las dos primeras sustancias, acetilcolina y colecistocinina, estimulan a las células acinares del páncreas con mucha mayor medida que a las células ductales. Por tanto, favorecen la producción de grandes cantidades de enzimas digestivas con cantidades relativamente pequeñas de líquido asociado. Sin el líquido, la mayoría de las enzimas quedan temporalmente almacenadas en los acinos y conductos hasta que una cantidad mayor de secreción líquida las arrastre hacia el duodeno.

La secretina, al contrario que las anteriores, estimula fundamentalmente la secreción de grandes cantidades de solución de bicarbonato sódico por el epitelio ductal y apenas actúa sobre la producción enzimática.

Cuando todos los estímulos de la secreción pancreática actúan al mismo tiempo, la secreción es mucho mayor de lo que sería gracias a la simple suma de las secreciones producidas por cada uno de ellos. Por tanto, se dice que los diversos estímulos se multiplican o potencian entre sí. En consecuencia, la secreción pancreática procede de los efectos combinados de varios estímulos básicos y no de uno sólo.^{8, 15}

La secreción pancreática se hace en tres fases similares a las de la secreción gástrica: la fase cefálica, la fase gástrica y la fase intestinal.

Durante la fase cefálica de la secreción pancreática, las mismas señales nerviosas que producen la secreción gástrica estimulan la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas vagales del páncreas. Ello se traduce en la secreción de cantidades moderadas de enzimas hacia los acinos y conductos pancreáticos, que aportan alrededor del 20% de la secreción total de enzimas pancreáticas durante la comida. Sin embargo, como la cantidad de agua y electrolitos secretados junto con las enzimas es escasa, es muy poca la cantidad de secreción que fluye fuera de los conductos pancreáticos hacia el intestino.

Durante la fase gástrica, continúa la estimulación nerviosa de la secreción pancreática y se añade otro 5 a 10% de las enzimas secretadas durante una comida. No obstante, la cantidad que llega al duodeno sigue siendo escasa, debido a la falta de secreción de líquido en cantidades significativas.

En la fase intestinal, cuando el quimo penetra en el intestino delgado, la secreción pancreática se hace copiosa, sobre todo como respuesta a la hormona secretina. Además, la colecistocinina induce un aumento mucho más evidente de la secreción de enzimas.^{8, 15, 16}

La secretina es un polipéptido formado por 27 aminoácidos, que se encuentra en las llamadas células S de la mucosa del duodeno y yeyuno en su forma inactiva (prosecretina). Cuando el quimo ácido, con un pH inferior a 4.5 o 5.0, penetra en el duodeno procedente del estómago provoca la liberación y activación de secretina, que pasa a la sangre. El único componente del quimo que estimula de forma realmente potente la liberación de secretina es el ácido clorhídrico, aunque algunos otros, como los ácidos grasos, contribuyen en cierta medida a dicha liberación.

La secretina, a su vez, estimula al páncreas para que secrete una gran cantidad de líquido muy rico en iones de bicarbonato (hasta 145 mEq/litro) y con una concentración baja de iones de cloro. Sin embargo, cuando la estimulación pancreática sólo procede de la secretina, este líquido contiene pocas enzimas, ya que la estimulación de las células acinares por la secretina es poco significativa.

El mecanismo de la secretina tiene gran importancia por dos razones. La primera es que la secretina comienza a secretarse en la mucosa del intestino delgado cuando el pH del contenido duodenal desciende por debajo de 4.5 a 5.0 y su liberación aumenta mucho cuando el pH llega a 3.0 a medida que cantidades crecientes de ácido van llegando a las porciones más distales del duodeno y del yeyuno. Ello hace que el páncreas secrete de inmediato grandes cantidades de líquido con abundante bicarbonato sódico. De esta forma, el contenido ácido que llega al duodeno procedente del estómago queda neutralizado con el consiguiente bloqueo de la actividad péptica del líquido gástrico. Como la mucosa del intestino delgado no puede soportar la acción del líquido gástrico ácido, se trata de un mecanismo de protección muy importante e incluso esencial frente al desarrollo de las úlceras duodenales.

La segunda razón es que la secreción de bicarbonato por el páncreas proporciona un pH adecuado para la acción de las enzimas pancreáticas, que alcanzan su función óptima en

los medios neutros o ligeramente alcalinos. El pH de la secreción de bicarbonato sódico es, por término medio, de 8.0.^{15, 20, 21}

Y finalmente, la presencia de alimentos en la parte superior del intestino delgado induce la liberación de una segunda hormona, la colecistocinina, un polipéptido formado por 33 aminoácidos y producido por un grupo distinto de células de la mucosa del duodeno y la parte proximal del yeyuno, llamadas células I. La síntesis de esta sustancia depende de la presencia de proteasas y peptonas (productos de degradación parcial de las proteínas) y de ácidos grasos de cadena larga; el ácido clorhídrico del jugo gástrico también estimula su liberación, aunque en menor medida.

La colecistocinina, como la secretina, pasa a la sangre y desde ella al páncreas, donde, en lugar de estimular la secreción de bicarbonato sódico, provoca la liberación de grandes cantidades de enzimas digestivas por las células acinares. Este efecto es similar al de la estimulación vagal, pero incluso más pronunciado que el de ésta, ya que constituye un 70 a 80% de la secreción total de enzimas pancreáticas después de una comida.^{8, 15, 22}

4.6. Fisiopatología de la pancreatitis aguda

Como ya hemos empezado a introducir anteriormente, la activación de enzimas pancreáticas antes de su llegada al duodeno puede ocasionar una inflamación y digestión del tejido pancreático provocando el cuadro denominado como pancreatitis.

La primera descripción que se dispone de la clínica y del aspecto del páncreas relacionable con una pancreatitis aguda fue publicada en Basilea en 1579 por Auberto Vindone, el cual realizó una autopsia a un paciente alcohólico que mostraba un páncreas necrosado.²³ Casi tres cuartos de siglos más tarde, en 1652, Nicholaes Pietrez Tulp, reputado médico y anatómico holandés, publicó en su cuarto libro de *Observationes medicae* la descripción de la clínica y los hallazgos anatómicos de un absceso pancreático que había observado en un hombre joven fallecido después de sufrir dolor de espalda, fiebre continua, insomnio y agitación.²⁴

Una década más tarde de la descripción de Tulp, Guy Patin (1601–1672), que había sido Decano de la Facultad de Medicina de París, publicó una observación similar. Y en 1679 Théophile Bonet describió el caso de un páncreas “corrupto y purulento” en su libro *Sepulchretum sive Anatómica Practica ex Cadaveribus Morbo denatis* (El cementerio o la anatomía práctica en cadáveres muertos de enfermedad), en el que recopiló casi 3000 autopsias incluyendo sus historiales clínicos; considerándose este el primer libro completo de Anatomía Patológica.^{4, 23}

Finalmente, la primera descripción detallada de la fisiopatología de la pancreatitis aguda se atribuye a Reginald Herber Fitz, profesor emérito de Anatomía Patológica de la Universidad de Harvard y antiguo alumno de Rokitansky y Virchow. El 21 de febrero de 1889 publicó en la revista *Boston Medical and Surgical Journal* un artículo en el que documentaba los signos y síntomas de la pancreatitis aguda y establecía las distintas etapas del proceso describiendo la fase gangrenosa, hemorrágica y supurativa. Propuso diferentes etiologías, como la litiasis, el alcohol, la úlcera péptica perforada y el traumatismo abdominal. Y también describió el absceso, la trombosis esplénica y el pseudoquiste como complicaciones asociadas a la pancreatitis aguda.^{25, 26}

Como ya se ha comentado, en condiciones normales las enzimas pancreáticas son activadas en la luz duodenal. Existen varios mecanismos que evitan que dicha activación tenga lugar dentro del páncreas, hecho que conlleva una destrucción del mismo. Estos son: 1) las enzimas se almacenan en forma de gránulos de zimógeno, es decir en su forma inactiva o también denominada proenzima, 2) las enzimas se secretan en forma inactiva, 3) la enzima que activa los zimógenos, la enteroquinasa duodenal, se encuentra fuera del páncreas, 4) las células acinares producen inhibidores de tripsina como la serina proteasa inhibidor Kazal tipo I (SPINK1), 5) el gradiente de presión favorece el flujo de líquido pancreático hacia el duodeno, 6) las bajas concentraciones de calcio ionizado intracelular.^{27, 28}

Estudios experimentales han encontrado que el bloqueo de la secreción enzimática y la activación del tripsinógeno y otros zimógenos son eventos que se encuentran de forma temprana, hasta 10 minutos antes de la iniciación del cuadro de pancreatitis, lo cual

sugiere que este es el evento inicial y no el resultado de ésta. Además de la activación de zimógenos, se requiere que éstos permanezcan dentro de las células acinares después de ser activados para iniciar el daño celular.

Se ha planteado varias teorías para la activación intraacinar de zimógenos. La hipótesis de la colocalización plantea que el evento inicial es el bloqueo de la excreción de los zimógenos. Debido a que la síntesis es continua al bloquearse su excreción hay una acumulación progresiva de zimógenos que finalmente trae como consecuencia la aproximación y la fusión entre los gránulos de zimógeno y las enzimas lisosomales en un proceso denominado colocalización. Esto conduce a que las enzimas lisosomales como la catepsina B activen los zimógenos a tripsina, la cual inicia el daño acinar pancreático. La retención de los gránulos de zimógenos posiblemente se deba a una alteración de los procesos de secreción relacionada con proteínas denominadas SNARE localizadas en la membrana celular. Otras hipótesis relatan que los zimógenos son activados por los neutrófilos, o que la elevación del calcio intracelular es el evento inicial en la activación de los zimógenos, sabiendo actualmente que el aumento del calcio intracelular es necesario, pero no suficiente para activar el tripsinógeno e inducir pancreatitis.^{27, 29, 30}

Existe una familia de proteínas que protege la célula contra mediadores inflamatorios y tóxicos, que son las denominadas proteínas calientes de shock (heat shock proteins). Estas son sintetizadas en condiciones de estrés celular, y se han encontrado aumentadas en modelos de pancreatitis. Concretamente la proteína HSP27 y la HSP70. Se ha planteado la hipótesis de que son capaces de atenuar el fenómeno de colocalización y evitar el aumento intracelular de calcio necesario para la activación de zimógenos aminorando la severidad de la pancreatitis.²⁸

Otro mecanismo protector es la alfa 1 antiproteasa que capta las proteasas y las transfiere a la alfa 2 macroglobulina que es la principal proteína inhibidora de proteasas circulante. En casos de liberación masiva de proteasas, el sistema se satura y no logra inactivarlas.^{28, 30}

El daño inicial sobre las células acinares pancreáticas induce la síntesis y liberación de citoquinas que aumentan el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos que a su vez

aumentan el daño pancreático y la producción de sustancias proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleuquinas (IL 1, IL 2, IL 6). De estas citoquinas la IL6 es una de las mejor estudiadas y caracterizada como inductor de reactante de fase aguda. Todos estos mediadores son los responsables de la respuesta inflamatoria sistémica y complicaciones como el síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRA). Se ha demostrado que por el contrario la estimulación de la interleuquina 10 tiene efecto antiinflamatorio. ²⁷⁻³¹

También se ha estudiado si la liberación de enzimas pancreáticas está relacionada con el compromiso inflamatorio sistémico. Únicamente la elastasa se ha relacionado en estudios experimentales como causa de daño pulmonar, posiblemente porque aumenta la producción de citoquinas. ^{29, 30}

En modelos experimentales se ha encontrado que, durante el proceso de pancreatitis, el sistema neural intrapancreático es estimulado para liberar sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGPR) que aumentan la permeabilidad vascular y la inflamación. Además, se han encontrado alteraciones vasculares tanto en grandes vasos como en la microcirculación. Estudios angiográficos han demostrado una alta frecuencia de vasoespasmo en pancreatitis severas, y la relación la aparición de zonas de necrosis en los lugares donde se produce el vasoespasmo. Encontrándose también alteraciones en la microcirculación relacionadas con la necrosis pancreática. Los factores asociados con el compromiso microcirculatorio son la sustancia P, la endotelina 1 y la sintetasa de óxido nítrico. Adicionalmente, la activación endotelial facilita la migración de leucocitos y aumenta la liberación de sustancias inflamatorias. ²⁸

La necrosis pancreática es uno de los factores más importantes para predecir el pronóstico de la pancreatitis aguda. Las investigaciones se dirigen a buscar formas de prevenir o frenar la necrosis, y así evitar el desarrollo de pancreatitis severa.

En la pancreatitis aguda se han identificado dos mecanismos de muerte celular que son la apoptosis y la necrosis. La apoptosis, denominada también como muerte celular programada, en condiciones fisiológicas controla la normal hemostasis de los tejidos. Sin embargo, este tipo de muerte celular también se puede dar en condiciones patológicas

como la pancreatitis aguda. Las células que inician este proceso son reconocidas y eliminadas por los macrófagos, proceso en el que no hay destrucción ni liberación del contenido celular al espacio extracelular, por lo cual induce únicamente una mínima inflamación. Concretamente, la apoptosis se inicia con la activación de proteasas de cisteína denominadas caspasas, las cuales inician cambios a nivel mitocondrial alterando la permeabilidad celular a través de la modificación del poro de permeabilidad de transición (PTP) para facilitar la liberación del citocromo C, factor importante en esta vía. Adicionalmente en la apoptosis hay moderada depleción de ATP producido a nivel mitocondrial.

Por otra parte, la necrosis es el segundo mecanismo de muerte celular en pancreatitis aguda, y a diferencia de la apoptosis se presenta exclusivamente en condiciones patológicas. Produce una disfunción mitocondrial severa, ruptura de la membrana plasmática y liberación de los constituyentes al espacio extracelular, asociándose a una marcada respuesta inflamatoria. Existe una mayor disfunción mitocondrial manifestada por una depleción de ATP más intensa.

Otros factores que regulan este tipo de muerte celular son: 1) el PoliADP-ribosa polimerasa (PARP) que es activado por la ruptura del DNA durante el daño celular, y cuya activación utiliza ATP el cual aumenta su depleción, 2) el factor nuclear KB (NF-kB) y el sistema de fosfatidil inositol 3 quinasa (PI-3), que pueden promover la necrosis al aumentar la expresión del inhibidor de apoptosis (IAPs). En estudios experimentales demuestran que la inhibición del NF-kB y el PI-3 podrían favorecer la vía de la apoptosis y no la de la necrosis, con mejoría de la severidad de la pancreatitis.²⁸⁻³⁰

Además, mencionar que en condiciones fisiológicas el calcio se encuentra localizado en el retículo endoplásmico y solamente se presentan pequeñas elevaciones transitorias de su concentración. En la pancreatitis hay una elevación de las concentraciones de calcio libre intracelular por su liberación desde el retículo endoplásmico aumentando de forma sostenida, ocasionando disfunción mitocondrial que conlleva necrosis celular.²⁸⁻³⁰

Y finalmente, también se ha demostrado que la catepsina B, la mayor enzima lisosomal pancreática, contribuye a la necrosis pancreática posiblemente a través de la conversión de tripsinógeno a tripsina.²⁹

4.7. Etiología de la pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda tiene innumerables causas (Tabla 1), sin poder identificar en muchas ocasiones el mecanismo exacto por el cual estas situaciones anormales desencadenan la inflamación del páncreas.

Los cálculos vesiculares son la causa principal de pancreatitis, con series que alcanzan hasta el 60% de los casos.^{27,31,32} La primera descripción sobre la asociación de las litiasis biliares con la pancreatitis aguda la realizó Antoine Portal en el 1803.²³ Posteriormente, en el 1826 Auguste-Nicolas Gendin relata unos hallazgos similares, y en 1901 Eugene L. Opie propuso su “teoría del canal común” basándose en sus hallazgos en autopsias de pacientes con pancreatitis aguda hemorrágica. Concretamente lo que observó fue una ocasión un pequeño cálculo que dilataba la vía biliar pero no el conducto pancreático, lo que le hizo sugerir que el reflujo de la bilis al interior del Wirsung era lo que provoca la pancreatitis. Esta teoría la demostró experimentalmente al inyectar bilis en el interior del páncreas de animales y provocarles pancreatitis. Esto le llevó a postular que la obstrucción del conducto pancreático causada por litiasis podría provocar la enfermedad.³³ Sus hallazgos no se alejaron mucho de la realidad, dado que como se ha introducido y se ampliará posteriormente, la obstrucción de la secreción de líquido pancreático a duodeno produce que este sea activado en el interior del páncreas conllevando la digestión de sus propios tejidos y como consecuencia la aparición de la pancreatitis.

El alcohol constituye la segunda causa de pancreatitis, originando entre un 15-30% de los casos, según registros recientes. En tercer lugar, se encuentra la hipertrigliceridemia (1.3-3.8%), con valores séricos habitualmente mayores a 11.3 mmol/L (>1000 mg/100ml). Y finalmente entre un 2-5% de los casos de pancreatitis aguda son causados

por fármacos. En este caso el mecanismo causal puede ser una reacción de hipersensibilidad o la generación de un metabolismo tóxico, aunque en algunos casos no se sabe cuál de los dos mecanismos interviene.^{27, 31, 32}

Obstrucción	<ul style="list-style-type: none"> • Litiasis biliar, colesterosis o pólipos vesiculares. • Tumores pancreáticos o periampulares, especialmente tumores mucinosos intraductales. • Estenosis ductal postnecrótica. • Disfunción del esfínter de Oddi. • Anomalías congénitas del páncreas (páncreas divisum, agenesia páncreas dorsal, páncreas anular). • Anomalías de la unión pancreatobiliar. • Obstrucción, divertículo o quiste de duplicación duodenal. • Quistes del colédoco. • <i>Ascaris lumbricoides</i> y otros parásitos.
Tóxicos	<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol, tabaco. • Veneno escorpión.
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Salicilatos, paracetamol, fármacos citotóxicos (L-asparaginasa), corticosteroides, inmunosupresores (azatioprina, 6-mercaptopurina), tiacidas, valproato de sodio, tetraciclina, eritromicina.
Enfermedades metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de α1-antitripsina. • Hipercalcemia (sobre todo por hiperparatiroidismo). • Hipertrigliceridemia.
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> • Virus de Epstein-Barr, sarampión, rotavirus, Legionella, Mycoplasma, Salmonella, Leptospira, virus herpes simple, VIH, virus hepatitis A y B, citomegalovirus, paperas, virus Cocksackie, Aspergillus, Toxoplasma, Cryptosporidium, Influenza A, rubeóla, malaria, ascariasis.
Traumática o iatrogénica	<ul style="list-style-type: none"> • Traumatismo abdominal. • Tras colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, colangiografía transparietohepática, biopsia pancreática, cirugía.
Genética	<ul style="list-style-type: none"> • Mutación de PRSS-1, SPINK-1, CFTR, CTSC
Miscelánea	<ul style="list-style-type: none"> • Diálisis peritoneal, trasplante hepático, isquemia, vasculitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis por realimentación, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, síndrome de Reye, enfermedad de Kawasaki, enfermedad inflamatoria intestinal, púrpura de Schölein-Henoch.

Tabla 1. Etiología pancreatitis aguda.³¹

Para poder entender mejor el mecanismo por el cual se forman las litiasis biliares que serán las causantes de más de la mitad de los casos de pancreatitis aguda, es necesario detenerse en estudiar la fisiología de la bilis.

4.8. Fisiología de la bilis

Una de las muchas funciones del hígado consiste en la secreción de bilis en cantidades que oscilan entre 600 y 1200 ml/día. La bilis tiene dos implicaciones importantes: en primer lugar, desempeña un papel significativo en la digestión y absorción de las grasas, no porque contenga ninguna enzima que las digiera, sino porque los ácidos biliares cumplen dos misiones: 1) ayudan a emulsionar las grandes partículas de grasas de los alimentos, a las que convierten en muchas partículas diminutas que pueden ser atacadas por la enzima lipasa secretada por el páncreas, 2) ayudan al transporte y a la absorción de los productos finales de la digestión de las grasas a través de la membrana de la mucosa intestinal. En segundo lugar, la bilis sirve como medio de transporte para la excreción de varios productos de desecho importantes procedentes de la sangre, entre los que se encuentran la bilirrubina, un producto final de la destrucción de la hemoglobina, y el exceso de colesterol sintetizado por las células hepáticas.³⁴

Los hepatocitos secretan la bilis que inicialmente contiene grandes cantidades de ácidos biliares, representando alrededor de la mitad de sus solutos totales; y otros componentes orgánicos como bilirrubina, colesterol, lecitina y electrolitos habituales del plasma. Es transportada por los canalículos biliares situados entre los hepatocitos, fluyendo hacia la periferia por los tabiques interlobulillares, donde los canalículos desembocan en conductillos biliares terminales, que se unen para formar conductos progresivamente mayores hasta que acaban dando lugar al conducto hepático y el colédoco, por el que la bilis se vierte directamente en el duodeno o deriva hacia la vesícula biliar a través del conducto cístico. A lo largo de los conductos biliares se va añadiendo a la bilis inicial una segunda porción de secreción, constituida por una solución acuosa de iones de sodio y bicarbonato secretados por las células epiteliales que revisten los conductos biliares. Su producción está estimulada por la secretina y su

llegada al duodeno aporta cantidades adicionales de bicarbonato, que se añaden a los de las secreciones pancreáticas para neutralizar el ácido procedente del estómago.

De manera ininterrumpida se produce secreción de bilis por parte de los hepatocitos que es almacenada en la vesícula biliar hasta que su presencia en el duodeno sea necesaria. La mucosa vesícula absorbe continuamente agua, sodio, cloro y la mayor parte de los electrólitos restantes, excepto iones de calcio; e incrementa la concentración de otros componentes, como las sales biliares, el colesterol, la lecitina o la bilirrubina.

A los 30 minutos de la ingesta de alimentos se produce el vaciamiento de la vesícula biliar, secundariamente a las contracciones rítmicas de su pared, aunque para que el vaciamiento sea eficaz también es necesaria la relajación simultánea del esfínter de Oddi, que ocluye la desembocadura del colédoco en el duodeno. El estímulo más potente de las contracciones vesiculares es la hormona colecistocinina, es decir la misma que facilita el aumento de la secreción de enzimas por las células acinares del páncreas. El estímulo para su liberación hacia la sangre por las células de la mucosa duodenal es la penetración de alimentos grasos en el duodeno. Además de la colecistocinina, las fibras nerviosas secretoras de acetilcolina, tanto vagales como del sistema nervioso entérico, también estimulan, aunque en menor medida, las contracciones vesiculares.¹⁵

Por otra parte, los factores contribuyen a que el esfínter de Oddi se relaje son: 1) la colecistocinina que produce la relajación del esfínter; 2) las concentraciones rítmicas de la vesícula biliar transmiten ondas peristálticas hacia el colédoco, que al llegar al esfínter de Oddi generan una onda de relajación que inhibe parcialmente la acción del esfínter; 3) por último el factor más potente son las ondas peristálticas intestinales que llegan al duodeno.

Las células hepáticas sintetizan diariamente alrededor de 0.6 gramos de sales biliares, que como ya se comentado, son el principal componente de la bilis. El precursor de estas sales es el colesterol, procedente de la dieta o sintetizado en los hepatocitos durante el metabolismo de las grasas y convertido después en ácido cólico y ácido quenodesoxicólico en cantidades aproximadamente similares. Dichas sales ejercen dos efectos importantes en el aparato digestivo, que no difieren demasiado de los que realiza

la propia bilis. En primer lugar, tiene una acción detergente sobre las partículas de grasa de los alimentos, disminuyendo su tensión superficial y favoreciendo la fragmentación de los glóbulos en otros de tamaño menor por efecto de la agitación del contenido intestinal. En segundo lugar, las sales biliares ayudan a la absorción de los ácidos grasos, los monoglicéridos, el colesterol, y otros lípidos del aparato digestivo. Para ello, forman diminutos complejos con los lípidos llamados micelas que, gracias a las cargas eléctricas aportadas por las sales biliares, se hacen muy solubles siendo transportados fácilmente hasta la mucosa intestinal donde son absorbidos. En ausencia de sales biliares en el tubo digestivo, se perderían por las heces hasta un 40% de los lípidos ingeridos, con el consiguiente déficit metabólico.

Alrededor del 94% de las sales biliares se reabsorben en el intestino delgado, penetran en la sangre y vuelven al hígado, donde son captadas casi en su totalidad por los hepatocitos, para ser excretadas de nuevo hacia la bilis. Las pequeñas cantidades que se pierden por vía fecal son sustituidas por las nuevas sales formadas continuamente por los hepatocitos. Esta recirculación de sales biliares se denomina circulación enterohepática.

Si existe una fístula biliar que vierte las sales biliares hacia el exterior durante varios días o semanas, de forma que no pueden reabsorberse en el intestino delgado, el hígado aumenta su producción en 6 a 10 veces en un intento de recuperar la normalidad.

Una alteración en la homeostasis de dicho sistema puede conllevar la aparición de litiasis en vesícula o el árbol biliar. Estudios epidemiológicos de Estados Unidos estiman una incidencia de 25 millones de personas con litiasis biliar y alrededor de un millón de casos nuevos al año.^{15, 34}

4.9. Etiopatogenia de la litiasis biliar

El conocimiento de la presencia de cálculos en el interior de la vesícula biliar no es nada novedoso. Las primeras menciones al respecto aparecen en el papiro de Ebers, que data del año 1.500 antes de Cristo, descubierto entre las piernas de una momia en la tumba de Assasif, en Luxor. Es considerado uno de los tratados médicos más antiguos, y actualmente se conserva en la biblioteca de la universidad de Leipzig (Alemania).^{1,2}



Figura 6. Papiro Ebers. Tratado médico redactado en el Antiguo Egipto (1.500 a.C.)

Así mismo, hay registros de momias egipcias que databan del año 3,000 a.C. que conservaban el hígado y vesícula, las cuales presentaban múltiples litiasis en su interior. Se encontraban en el museo del Royal College of Surgeons de Londres, pero desafortunadamente fueron destruidas durante la Segunda Guerra Mundial.^{1, 2, 5}

Los cálculos biliares se forman por aumento de la concentración de componentes habituales o anormales de la bilis. Se dividen en dos tipos principales: los cálculos de colesterol que representan el 80%, y los de pigmento que suponen el 20% restantes.

Los cálculos biliares de colesterol por lo general están compuestos por monohidrato de colesterol (>50%), además de una mezcla de sales biliares, pigmentos biliares, proteínas y ácidos grasos.

Los cálculos pigmentados constan principalmente de bilirrubinato de calcio, y menos de un 20% de colesterol. Se clasifican en tipo “negros” y “pardos”; estos últimos formándose a consecuencia de infecciones biliares crónicas.^{15, 27}

El colesterol es prácticamente insoluble en agua, pero las sales biliares y la lecitina de la bilis se combinan físicamente con él para formar micelas ultramicroscópicas solubles. Cuando la bilis se concentra en la vesícula biliar, las sales biliares y la lecitina se concentran con el colesterol, manteniéndolo en solución.

Pero, en condiciones anómalas, el colesterol puede precipitar, induciendo la formación de cálculos de colesterol. Los factores que favorecen la precipitación del colesterol son: 1) una absorción excesiva de agua a partir de la bilis; 2) una absorción excesiva de sales biliares y lecitina de la bilis; 3) una secreción excesiva de colesterol hacia la bilis; y 4) una inflamación del epitelio de la vesícula biliar.¹⁵

La cantidad de colesterol existente en la bilis está determinada en parte por la cantidad de grasa contenida en la dieta, ya que las células hepáticas sintetizan colesterol como uno de los productos del metabolismo orgánico de las grasas. Por esta razón, las personas que han seguido una dieta rica en grasas durante muchos años tienen tendencia a presentar cálculos biliares.

La inflamación del epitelio vesicular suele ocasionar una infección crónica de bajo grado que altera las características absorptivas de la mucosa vesicular, permitiendo a veces una absorción excesiva de agua, sales biliares u otras sustancias necesarias para mantener disuelto el colesterol; en consecuencia, este comienza a precipitar en forma de cristales de pequeño tamaño sobre la mucosa inflamada o sobre pequeñas partículas de bilirrubina, producto, a su vez, de la desconjugación por las enzimas bacterianas del glucurónido de la bilirrubina soluble. Las partículas de bilirrubina actúan como nidos que favorecen la precipitación de colesterol, con lo que los cristales van aumentando de tamaño. En ocasiones, se desarrollan grandes cantidades de cálculos en forma de arena,

pero es mucho más frecuente que se unan para formar unos pocos cálculos de gran tamaño o incluso un solo cálculo que ocupa la totalidad de la luz vesicular. Además, los iones de calcio, que suelen alcanzar una concentración cinco o más veces mayor en la vesícula que en el plasma, tienden a precipitar también sobre los cálculos vesiculares, volviéndose opacos a los rayos X, por lo que pueden verse en las radiografías abdominales.^{15, 27, 34}

Además, existen otros factores de riesgo, ambientales y genéticos, que se han relacionado con la formación de cálculos biliares, ya que la incidencia varía según el área geográfica donde se habita (Tabla 2). Y por último, la respuesta inmunitaria también puede contribuir a la vulnerabilidad del paciente frente a la formación de cálculos de colesterol.^{27, 31, 34, 35}

Factores de riesgos de colelitiasis.
<ul style="list-style-type: none"> • Edad (>65 años). • Género femenino. • Embarazo. Multiparidad. • Etnia: indios pima, escandinavos, mexicanos, orientales (cálculos pigmentarios). • Antecedentes familiares. • Obesidad. • Pérdida rápida de peso: dieta hipocalórica, cirugía de la obesidad. • Dieta pobre en fibra y rica en calorías. • Ayuno prolongado. • Sedentarismo. • Cirrosis. • Anemia hemolítica. • Hipertrigliceridemia. • Fármacos: estrógenos y anticonceptivos orales, octreotida, ceftriaxona, fibrato, hipocolesterolémicos y colestiramina. • Resección de íleon terminal o bypass ileal. • Estasis biliar: diabetes mellitus, nutrición parenteral total, postvagotomía, daño medular. • Otros: enfermedad de Crohn, infecciones o parasitosis de la vía biliar, divertículos duodenales, hiperparatiroidismo, bajos niveles de HDL, síndrome de intestino corto y fibrosis quística.

Tabla 2. Factores de riesgo para desarrollar colelitiasis.^{27, 31, 35}

Cuando los cálculos son de pequeño tamaño o se trata de barro biliar estos pueden migrar a través del conducto cístico hacia el colédoco y obstruir la confluencia con el conducto de Wirsung, desarrollando pancreatitis en hasta un 3-7% de los pacientes. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual el paso de cálculos biliares induce la pancreatitis. Sin embargo, se han sugerido dos factores como posible evento iniciador: reflujo de bilis hacia el conducto pancreático debido a la obstrucción transitoria de la ampolla durante el paso de los cálculos biliares y/o obstrucción del drenaje pancreático en la ampolla secundaria a litiasis o al edema resultante del paso de la litiasis. Todo ello conlleva, como ya se ha explicado anteriormente, la activación intrapancreática de las enzimas pancreáticas que producen inflamación de la glándula y de los tejidos circundantes.^{27, 31, 34}

Lo que sí que está bien establecido desde el 1974 es que los cálculos solo persisten un corto periodo de tiempo obstruyendo la vía biliar y pancreática. Juan Acosta y Carlos Ledesma (Rosario, Argentina) publicaron un estudio en el que describían que los cálculos se encontraban en las heces y no en la vía biliar en el 94% de los pacientes que habían sufrido pancreatitis aguda, lo que indicaba el paso de los cálculos al intestino después del periodo inicial de la enfermedad.³⁶

Antes de profundizar en el manejo de pancreatitis aguda se van a exponer los detalles anatómicos de la vesícula biliar y la vía biliar extrahepática para poder posteriormente entender mejor el tratamiento quirúrgico de las colelitiasis y eventuales coledocolitiasis.

4.10. Anatomía de la vesícula biliar

La primera descripción anatómica de la vesícula, conducto cístico y colédoco la realizaron los babilonios el año 200 a.C., mediante la realización de un modelo de barro de un hígado de oveja. Dicha pieza fue descubierta en la antigua baja Mesopotamia, y actualmente se encuentra expuesta en el en el Museo Británico en Londres.¹⁻³

La vesícula biliar se origina de un esbozo sacular endodérmico en la pared ventral del intestino anterior primitivo próximo a la entrada del tallo vitelino. Hacia la quinta semana

se vuelve tubular, para luego hacerse sólida y después, en la décimosegunda semana forman vacuolas que se fusionan. En esta etapa, se comunica con el parénquima hepático por múltiples canalículos que posteriormente serán obliterados.^{11, 34}

Se trata de un órgano piriforme o en forma de gorro frigio, que descansa entre los segmentos 4b y 5 del hígado y es referencia de la línea de Cantlie que divide el hígado en dos: lóbulo derecho y lóbulo izquierdo.

Se reconocen tres porciones: fondo, cuerpo y cuello. El cuello o infundíbulo se denomina también bolsa de Hartmann (Figura 7). El fondo y las caras inferior y lateral están cubiertos por peritoneo, y la acostada sobre el tejido hepático está libre de él. Mide entre 7 y 10 cm de largo y en condiciones normales almacena entre 30 y 60 ml de bilis.¹¹

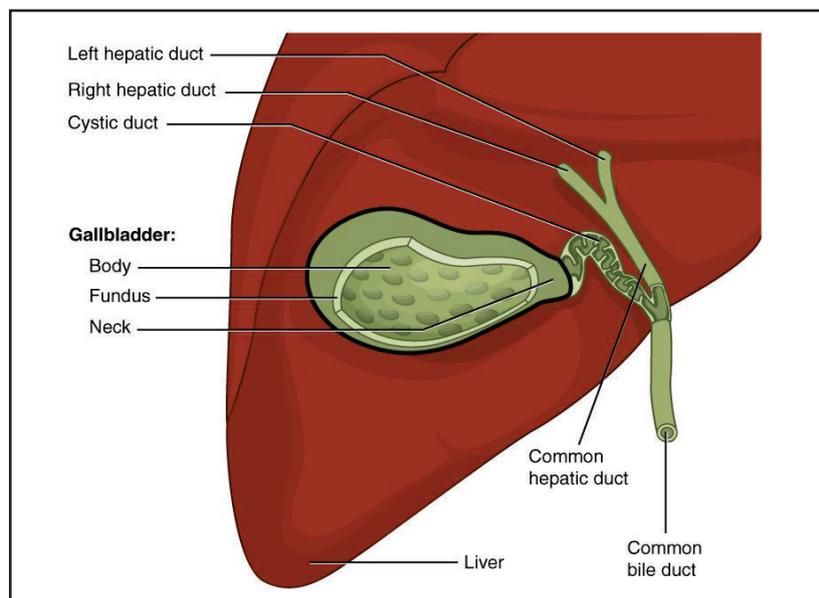


Figura 7. Anatomía vesícula biliar.¹⁰

La vesícula drena bilis por el conducto cístico, el cual se origina a continuación del cuello vesicular. Normalmente, tiene 0,5 a 4 cm de longitud y 2 a 3 mm de diámetro. En la mucosa presenta unos pliegues que actúan como válvula, que son denominados válvulas de Heister, que a veces dificultan o impiden la realización de la colangiografía intraoperatoria. Desemboca 4 cm por encima del duodeno en el conducto hepático

común, normalmente en su borde derecho (75% de los casos), pero puede variar y desembocar tanto en el lado izquierdo como en su parte posterior (Figura 8).^{10, 11, 34}

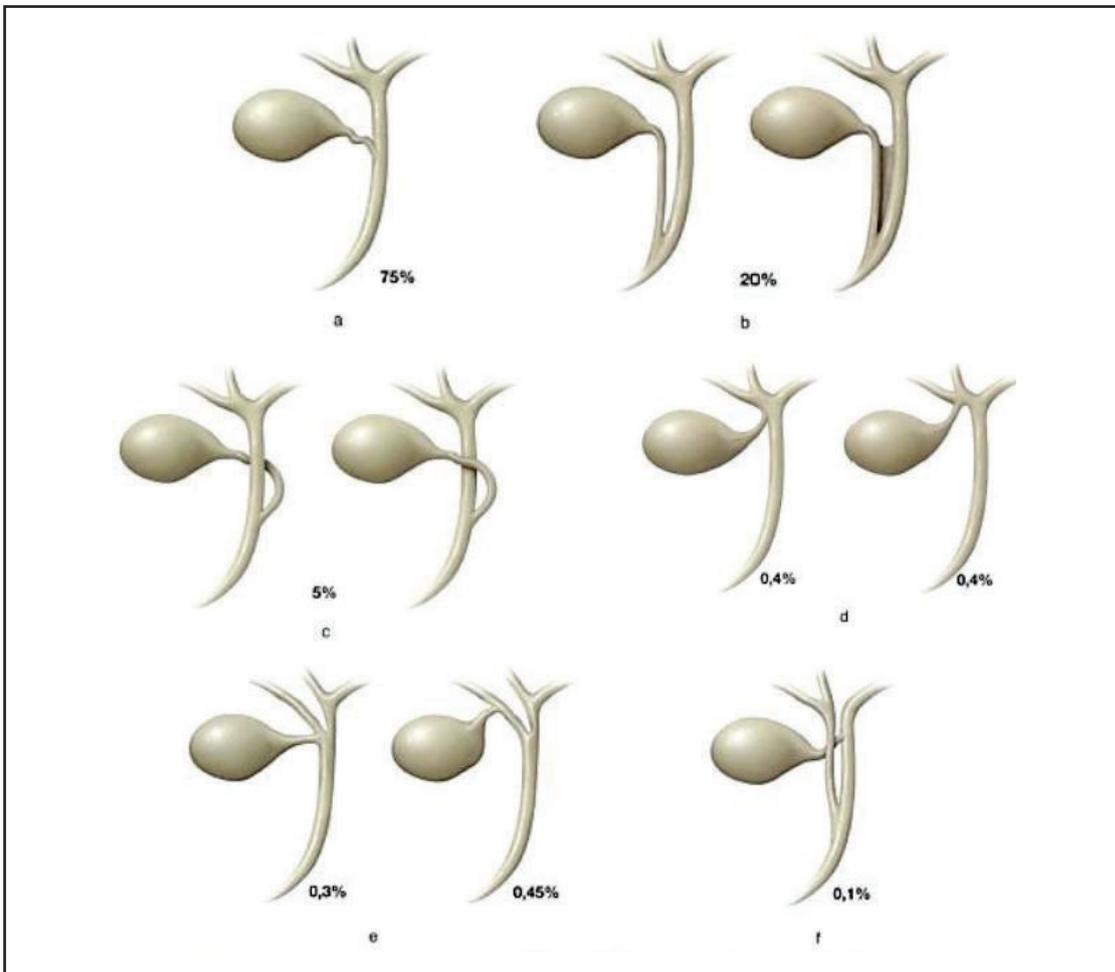


Figura 8. Variaciones anatómicas del conducto cístico.¹³⁶

La irrigación de la vesícula biliar viene de la arteria cística, que en el 95% de los casos es rama de la arteria hepática derecha, pero también hay variaciones. En el 80% de los casos la arteria hepática derecha discurre por la parte posterior de la vía biliar y da la arteria cística dentro del triángulo hepatocístico. Pero a veces, un 20% discurre por la parte anterior del conducto hepático, aproximándose mucho a la vesícula. En esta situación, la inflamación de la pared vesicular puede dar visión de acodamiento o sifón pronunciado que provoque la confusión con la arteria cística. Otra lesión típica de la

colecistectomía laparoscópica en colecistitis es la confusión del cístico con el hepático común (Figura 9).^{10, 11, 34}

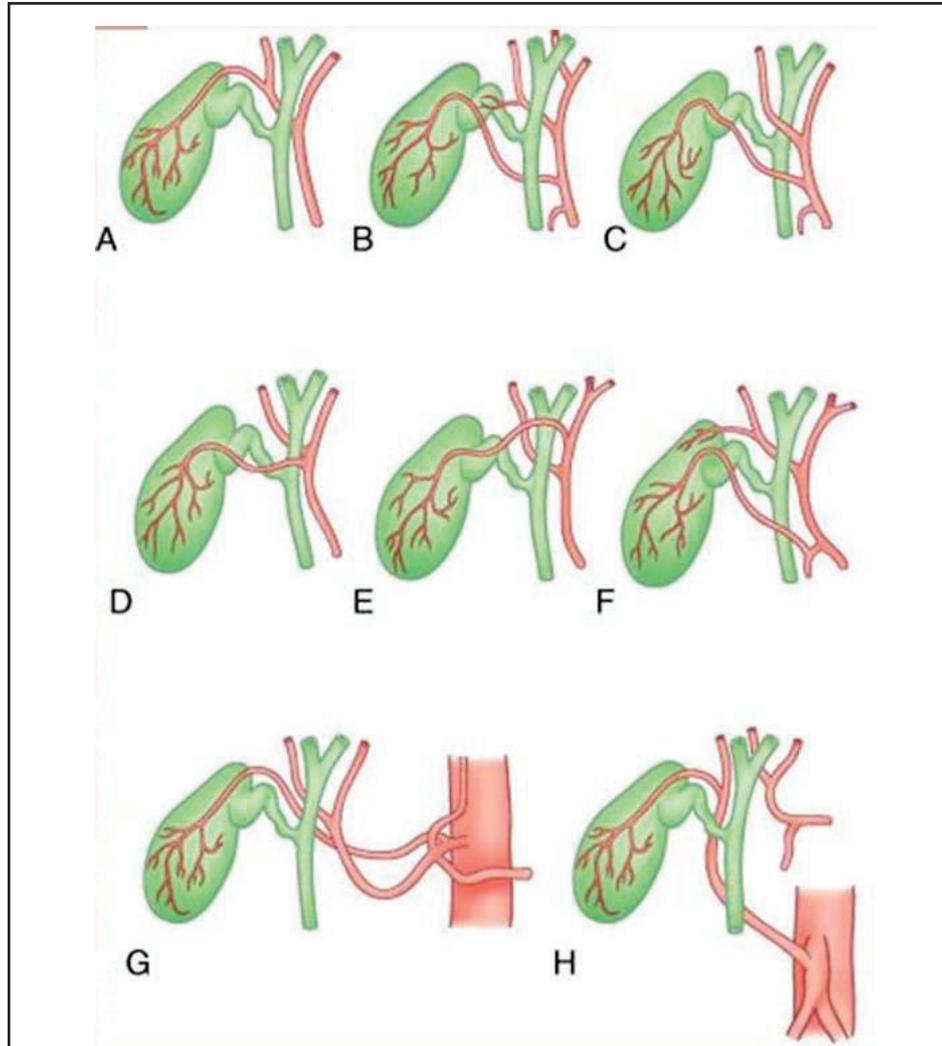


Figura 9. Variaciones anatómicas de la arteria cística.¹³⁶

A: disposición habitual (80%), rama de la arteria hepática derecha, la cual discurre posterior a la vía biliar principal (vbp). B: Arteria cística duplicada. C: Rama de la arteria hepática común, que cruza anterior a la vbp. D: Rama de la arteria hepática derecha que cruza anteriormente la vbp. E: Rama de la arteria hepática izquierda que cruza anterior a la vbp. F: Rama de la arteria gastroduodenal. G: Se origina en el tronco celíaco. H: Rama de la arteria hepática derecha que se origina en el tronco celíaco.

Además de éstas, existen otras variaciones en la anatomía habitual que deben ser consideradas en la cirugía biliar, como por ejemplo los conductos de Luschka. Son pequeños conductos que se originan en el lecho de la vesícula biliar y drenan mayoritariamente en los conductos hepáticos derechos. Su etología puede ser congénita o adquirida, aunque está en discusión. Son una de las causas más comunes de fístula biliar tras colecistectomía.

Los nervios de la vesícula biliar son ramas del nervio vago anterior y del sistema simpático de los segmentos torácicos 7 y 10 que vienen del plexo celiaco.³²

Jean-François Calot en 1890 describió una región anatómica en forma de triángulo isósceles que lleva su nombre, “Triángulo de Calot”. Está formado por la arteria cística y conducto cístico en sus límites superior e inferior respectivamente, y por el conducto hepático medialmente. La arteria hepática derecha puede contribuir en un tercio de los casos con su límite superior. Dicha región en terminología anatómica también es denominada como triángulo hepatocístico.

Posteriormente, Buddé en el 1906 describió otro triángulo anatómico comprendido entre el conducto cístico, el conducto hepático y el hígado. Contiene el pedículo cístico: arteria cística, vena cística y ramilletes del plexo celíaco; la arteria hepática derecha, la rama derecha de la vena porta, conductos biliares anómalos y ganglios linfáticos. El triángulo de Buddé o triángulo Cistohepático se puede dividir en dos sectores: uno medial, triángulo crítico, y otro lateral, triángulo de seguridad; siendo su límite de separación la línea que va desde el ángulo hepatocístico, pasa por el nacimiento de la arteria cística y alcanza el margen hepático. El triángulo descrito por Calot corresponde a la mitad inferior del triángulo de Buddé.

El triángulo de seguridad es la verdadera área de “visión crítica”, ya que en esta zona existe menor probabilidad de lesionar estructuras como la rama derecha de la arteria hepática, rama derecha de la vena porta, variantes de conductos biliares; y estaría limitado por la pared de la vesícula, el conducto cístico en su zona inferior y la arteria cística en su zona superior y medial (Figura 10).^{10, 11, 34, 137}

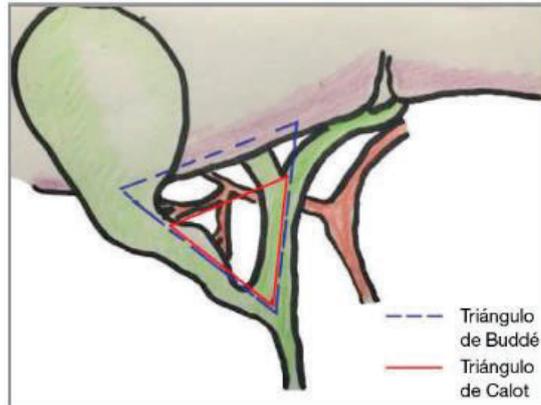


Figura 10. Triángulo Buddé y Calot.³⁴

4.11. Anatomía de la vía biliar extrahepática

El sistema biliar extrahepático nace de pequeños ductos, que convergen en la placa hiliar dando lugar al conducto hepático derecho e izquierdo.

El conducto hepático derecho se ubica por delante de la rama derecha de la vena porta y es más corto, tiene menos de 1 cm de longitud.

En cambio, el conducto hepático izquierdo es un poco más largo que el derecho (1,5cm) y presenta una mayor tendencia a la dilatación. Se localiza en el surco transversal del hígado también en posición preportal, por delante de la rama izquierda de la vena porta. La unión de ambos origina el conducto hepático común, el cual tiene una longitud entre 3-4 cm, hasta recibir el conducto cístico, que se continúa con el colédoco.

La confluencia del conducto hepático derecho e izquierdo se realiza en la cara inferior del hígado, donde se ubican superficialmente, por encima de la bifurcación portal. Se encuentran cubiertos por la placa hiliar, engrosamiento de la cápsula de Glisson que resulta de la coalescencia de las fascias vasculares del pedículo hepático y el epiplón menor. La placa hiliar debe ser disecada y retraída para poder abordar la confluencia de los conductos hepáticos.^{10, 11, 34}

Las variaciones en la conformación de la vía biliar son muy frecuentes. Healey y Schroy en 1953 sentaron las bases para el estudio de la arborización biliar, sin repercusión en el

ámbito quirúrgico en aquella época. Con el avance de la cirugía en los últimos años, estos hallazgos han vuelto a cobrar importancia.¹³⁸

El colédoco mide entre 8-11.5 cm, y su diámetro varía entre los 6-10mm. Se reconocen 4 porciones bien definidas: (1) porción supraduodenal. Desciende por el ligamento hepatoduodenal frente al Hiato de Winslow. Se sitúa por delante y a la derecha de la vena porta. La arteria hepática y su rama gastroduodenal se sitúan a su izquierda; (2) porción retroduodenal. Se relaciona íntimamente con la primera porción del duodeno, ubicándose lateralmente respecto a la vena porta y frente a la vena cava; (3) porción pancreática. Se extiende desde el borde inferior de la primera porción del duodeno hasta la pared posteromedial de la segunda porción del duodeno; (4) porción intramural duodenal; en ella se encuentra el esfínter de Oddi. Discurre en sentido oblicuo hacia abajo y lateralmente dentro de la pared del duodeno en una extensión de más o menos 2 cm. El colédoco suele unirse al conducto pancreático en el interior de la pared duodenal en el 89% de los casos.¹¹

La papila mayor duodenal comúnmente llamada papila o ampolla de Vater, fue descrita por primera vez en 1720 por el anatomista de Wittemberg (Alemania), Abraham Vater (1684-1751); quien la definió como una prominencia de la mucosa situada en la confluencia del conducto biliar, el pancreático y el duodeno.^{3,12} Se trata de una pequeña protusión o elevación de la mucosa duodenal que se localiza en el borde pancreático del duodeno, habitualmente entre la segunda y tercera porción del mismo, en situación posteromedial; aunque se han descrito otras situaciones poco habituales en cualquier punto entre el píloro y el ángulo de Treitz.

La forma de la terminación en el duodeno de los conductos biliares y pancreático varía según los sujetos, pero se han descrito tres tipos habituales de disposición. En el 70% de los casos, ambos conductos confluyen antes de su terminación en el duodeno, fundiéndose en un corto conducto común hasta la desembocadura (configuración en Y). En un 20% se evidencia una confluencia común justo en la terminación en el duodeno (configuración en V). Y en el 10% restante presentan una terminación independiente para cada conducto (configuración en U).^{10,11}

El esfínter pancreático-biliar fue descrito por el italiano Ruggero Oddi en 1887, siendo habitualmente conocido como esfínter de Oddi. Está formado por un grupo de fibras musculares lisas, funcionalmente independientes de la musculatura duodenal. Anatómicamente, el esfínter presenta una estructura compleja y una longitud no mayor de 10mm.

Finalmente, la irrigación de la vía biliar extrahepática principal depende en su tercio superior de la arteria hepática derecha y en sus dos tercios inferiores de la rama de la arteria gastroduodenal.^{10, 11, 136}

4.12. Diagnóstico pancreatitis aguda

Hasta el siglo XX el diagnóstico de pancreatitis se obtenía tras la realización de una laparotomía media o una autopsia. El gran avance en la asistencia clínica de estos pacientes aparece en 1908, cuando Julius Wohlgemuth, fisiólogo alemán, descubre un método para medir la concentración de amilasa en suero. Pocos años después, en 1911, Peter Rosenfeld Rona y Leonor Michaelis determinaron la actividad de la lipasa en sangre, y en 1925 propusieron la determinación de los valores de amilasa y lipasa para el diagnóstico bioquímico de las enfermedades pancreáticas.^{23,17} En 1929 Robert Elman, cirujano de Saint Louis, estableció la relación entre el aumento de los valores séricos de las enzimas pancreáticas y la existencia de inflamación de esta glándula, lo que demostraba definitivamente la utilidad diagnóstica de estas determinaciones.^{37, 38}

En 1916 y en 1920, el ginecólogo Thomas Stephen Cullen en Canadá, y el cirujano George Grey Turner en Reino Unido, describieron respectivamente, la equimosis periumbilical y en flancos abdominales que aparecen en la pancreatitis hemorrágica.

Y finalmente, el primer diagnóstico radiológico de enfermedad pancreática se realizó en 1927 al observarse, en una radiografía simple de abdomen, calcificaciones en el área pancreática.²³

Hoy en día el diagnóstico de pancreatitis aguda está bien establecido y es fácil de realizar con una adecuada anamnesis, una metódica exploración física, pruebas de laboratorio

fácilmente disponibles en todos los centros hospitalarios, y una prueba de imagen que no es siempre requerida. En el apartado de material y métodos se relatan en detalle cuales son los criterios diagnósticos y como debe realizarse el manejo inicial de estos pacientes.

Desde el punto de vista de la evolución clínica, en la pancreatitis aguda se reconocen dos fases: la temprana y la tardía.

La fase temprana normalmente implica la primera semana y puede extenderse a la segunda. Las alteraciones que se produce en ella son secundarias a la cascada inflamatoria que conlleva el SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) debido a la inflamación pancreática. Lo que determina la gravedad durante esta fase es el desarrollo o no de fallo orgánico, y si éste es transitorio o persistente.

La fase tardía empieza a la segunda o tercera semana y sólo ocurre en pacientes con pancreatitis aguda moderada o grave. Consiste en la persistencia de signos inflamatorios y el desarrollo de complicaciones locales y sistémicas que pueden evolucionar desde la fase inicial y que condicionan la mortalidad del cuadro.^{27, 31}

4.13. Clasificación pancreatitis aguda

Desde la descripción clínica y anatómica de Reginald Fitz en 1889 existen varios intentos de clasificación de las pancreatitis basados en las observaciones realizadas mediante laparotomía o autopsia, pero ninguno tuvo suficiente éxito como para perdurar, aunque fuera durante un periodo limitado.

En 1946 Mandred W. Comfort estableció un nuevo concepto de carácter clínico y anatomopatológico al introducir el término “pancreatitis crónica recidivante”.³⁹ Dos años más tarde, los cirujanos Henry Doubilet y John H. Mulholland, del Bellevue Hospital de Nueva York, introdujeron la idea de “pancreatitis aguda recurrente”.⁴⁰ Posteriormente, en 1958, Joseph L. Owens y John M. Howard, cirujanos de Atlanta, hicieron una clara distinción entre la pancreatitis litiásica y la alcohólica, y describieron una calcificación para las pancreatitis crónicas alcohólicas. Pero no fue hasta 1963, en la

reunión que tuvo lugar en Marsella, donde se consensuó la primera clasificación basada principalmente en criterios clínicos y morfológicos. De este modo se consideró que la pancreatitis podía ser aguda, aguda recidivante, crónica, y crónica recurrente.²³

Veinte años más tarde, gracias a la introducción de las técnicas de imagen y de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), se llevó a cabo una nueva clasificación en Cambridge (1983), y un año más tarde un segundo simposio en Marsella. Se mantuvo la división de pancreatitis aguda y crónica. Se consensuó que la forma aguda se caracterizaba por la existencia de dolor abdominal y elevación de enzimas en sangre y orina. Se reconoció que puede haber una respuesta sistémica de diferente intensidad y que los ataques pueden tener carácter recurrente. Y como complicaciones se estableció la necrosis, la hemorragia, el pseudoquiste, el flemón y el absceso.⁴¹

En 1992 se reunieron en Atlanta un grupo de expertos con el objetivo de diseñar una nueva clasificación sobre la pancreatitis.⁴² Teniendo en cuenta los nuevos conocimientos fisiopatológicos sobre la pancreatitis aguda indicaron que su gravedad viene marcada por la repercusión sistémica que ocasiona (fallo orgánico), especialmente si es persistente; y también por las complicaciones locales que se pueden desarrollar (coleciones líquidas o necrosis), sobre todo si se infectan. Se propusieron dos nuevas clasificaciones: la Clasificación basada en determinantes (PANCREA) y los Criterios de Atlanta que fueron revisados posteriormente en 2012.^{43, 44}

La Clasificación basada en determinantes divide la gravedad de los pacientes en cuatro niveles: leve (no necrosis ni fallo orgánico), moderada (necrosis estéril y/o fallo orgánico transitorio), grave (necrosis infectada o fallo orgánico persistente) y crítica (necrosis infectada y fallo orgánico persistente) (Tabla 3).⁴³ En cambio, los Criterios de Atlanta revisados diferencia tres niveles: leve (sin complicaciones locales, ni sistémicas, ni fallo orgánico) con una mortalidad inferior al 1%; moderadamente grave (complicaciones locales o sistémicas y/o fallo orgánico transitorio [<48 horas]) con una mortalidad del 8%; y grave (fallo orgánico persistente, >48 horas) con una mortalidad del 30-50% (Tabla 4). Está última introdujo además un nuevo tipo de complicación que denominaron “necrosis encapsulada”. Se trata de tejido pancreático o peripancreático necrosado

envuelto por una pared inflamatoria que se realiza en la tomografía computarizada, y que requiere de un mínimo de 4 semanas para la formación de esta pared (Tabla 5).⁴⁴

	PA leve	PA moderada	PA grave	PA crítica
Necrosis (peri) pancreática	No	Estéril	Infectada	Infectada
	y	y/o	o	y
Insuficiencia orgánica	No	Transitoria	Persistente	Persistente

Tabla 3. Clasificación de la gravedad de la pancreatitis aguda (PA) basada en determinantes (PANCREA).^{43, 46}

	PA leve	PA moderadamente grave	PA grave
Complicaciones locales o sistémicas	No	Sí	Sí/No
	y	y/o	o
Fallo orgánico	No	Transitorio	Persistente

Tabla 4. Clasificación de la gravedad de la pancreatitis aguda (PA): revisión Atlanta 2012.^{44, 46}

	< 4 semanas	> 4 semanas
Sin necrosis	Colección líquida aguda peripancreática*	Pseudoquiste*
Con necrosis	Colección aguda necrótica*	Necrosis encapsulada*

Tabla 5. Complicaciones locales (Revisión Atlanta 2012).^{44, 46}

* Estéril / Infectada

Los criterios de ambas han demostrado ser mejores que la vieja clasificación de Atlanta de 1992, pero todavía está por ver si entre ellas son excluyente o complementarias, como han apuntado algunos autores. Parece ser que la revisión de Atlanta de 2012 refleja mejor la práctica clínica diaria frente al paciente.⁴⁵

4.14. Escalas pronósticas de gravedad en la pancreatitis aguda

En 1974 John H. Ranson publicó un conjunto de criterios, conocidos por su epónimo, que se han usado para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda alcohólica, aunque posteriormente fueron ligeramente modificados para evaluar también la pancreatitis de origen biliar.^{23, 47} Este sistema de evaluación se basó en la medición de 11 factores: 5 valorados en el momento de la admisión y 6 a las 48 horas. La presencia de tres o más de estos factores predicen un mayor riesgo de muerte o gravedad de la enfermedad con una sensibilidad del 60-80% (Tabla 6).⁴⁶⁻⁴⁸

Al ingreso
Edad >70 años Leucocitosis > 18.000/mm ³ Glicemia > 220 mg/dL Lactato deshidrogenasa (LDH) > 400 U/L Aspartato transaminasa (AST) > 250 U/dL
Después de 48 horas
Caída del hematocrito > 10 puntos Aumento del nitrógeno ureico (BUN) > 2mg/dL Calcemia < 8mg/dL Pérdida de bases > 5 mEq/L Déficit de volumen > 4 L

Tabla 6. Criterios de Ranson para determinar la severidad de la pancreatitis aguda.⁴⁷

Cuatro años más tarde de la publicación de los criterios de Ranson, el equipo de cirujanos de la Glasgow Royal Infirmary publicaba otra serie de factores que permiten hacer una predicción pronóstica al inicio de un episodio de pancreatitis aguda, tanto si ha sido provocada por el alcohol como por litiasis. Si el paciente presenta tres o más criterios indica que existe riesgo elevado de que el paciente presente graves complicaciones en el curso de la enfermedad. Se les conoce como Criterios de Glasgow, y fueron revisados por el mismo equipo en 1984 (Tabla 7).^{23, 46, 50}

Edad	> 55 años
Leucocitos	>15.000/mm ³
Glucemia	> 10 mmol/l
Urea	> 16 mmol/L
Calcemia	< 2 mmol/L
PaO ₂	< 60 mmHg
Lactato deshidrogenasa (LDH)	> 600 UI/L
Albúmina	< 32 g/L

Tabla 7. Criterios de Glasgow modificados para pancreatitis aguda.⁵⁰

En 1983, Le Gall et al. desarrollaron en Francia el Simplified Acute Physiology Score (SAPS), que en 1993 modificarían y denominarían SAPS II⁵¹; y paralelamente, en 1989 también se empezó a utilizar también el Acute Physiology and Chronic Health Evolution (APACHE II)⁵² (Tabla 9). Realmente se tratan de sistemas generales de cuantificación de gravedad para pacientes con enfermedades agudas que requieren estancia en unidades de cuidados intensivos. No son escalas diseñadas únicamente para la predicción de la gravedad en la pancreatitis aguda. Además, son complejas de calcular, ya que ambos sistemas consisten en valorar 12 variables fisiológicas, edad y estado de salud previo.⁵⁰

Emil Jacques Balthazar en 1985 publicó los criterios que llevan su nombre. Se trata de un baremo que se utiliza para valorar el pronóstico de la pancreatitis aguda según los datos obtenidos mediante tomografía computarizada.⁵³ Cinco años más tarde divulgó un nuevo artículo en el que, gracias a la tomografía dinámica, añadía el porcentaje de la

extensión de la necrosis pancreática y que denominó CT Severity Index (CTSI).⁵⁴ Catalogando la pancreatitis como leve si cumple 0-3 puntos con una mortalidad del 3%; moderada 4-6 puntos con una mortalidad del 6%; y grave si presenta 7-10 puntos con una mortalidad del 17% (Tabla 8).

Siguiendo con el objetivo de buscar factores o escalas predictoras de gravedad para los pacientes con pancreatitis aguda, Paul Poulakkainen et al. de la Universidad de Helsinki, describieron en 1987 la utilidad de la cuantificación de los niveles séricos de la proteína C reactiva (PCR).⁵⁵ Esta proteína había sido descrita en 1930 por William S. Tillet y Thomas Francis, en relación con las lesiones pulmonares provocadas por el neumococo^{17, 23}, pero no había sido aplicada en el ámbito de la pancreatología hasta entonces.

En 1993, Ivor C. Funnell et al. de Ciudad del Cabo (Sudáfrica), apuntaron el riesgo que suponía la obesidad en los pacientes con pancreatitis aguda proponiendo que se incluyera el índice de masa corporal (IMC) > 30kg/m² como criterio de gravedad.⁵⁶ Sus resultados han sido posteriormente comprobados en diversos estudios como factor de riesgo de aparición de complicaciones locales, sistémicas y, también para la mortalidad.^{57, 58}

CT severity index		Modified CT severity index	
Prognostic indicator	Points	Prognostic indicator	Points
Pancreatic inflammation		Pancreatic inflammation	
Normal pancreas	0	Normal pancreas	0
Enlargement of pancreas	1	Pancreatic abnormalities with or without peripancreatic inflammation	2
Pancreatic abnormalities with peripancreatic inflammation	2	Pancreatic or peripancreatic fluid collection or fat necrosis	4
Single fluid collection	3		
Two or more collections or gas	4		
Pancreatic necrosis		Pancreatic necrosis	
None	0	None	0
<30%	2	<30%	2
30-50%	4	>30%	4
>50%	6	Extrapancreatic complications (pleural effusion, ascites, parenchymal complications, GI tract involvement)	2

Tabla 8. Criterios CT Severity Index como escala pronóstica de gravedad de pancreatitis aguda publicados por Balthazar et.al⁵⁴, y su modificación realizada por Mortele et.al.⁵⁹

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	≥40.9	39-40.9			36-38.4			32-33.9	≤30
Presión arterial media	≥159	130-159	110-129		70-109			50-69	≤50
Frecuencia cardíaca	≥179	140-179	110-129		70-109			55-69	≤40
Frecuencia respiratoria	≥49	35-49		25-34	12-24	10-11		6-9	<6
Oxigenación: Si FiO ₂ ≥ 0,5 (AaDO ₂) Si FiO ₂ < 0,5 (paO ₂)	≥499		200-349		<200 >70	61-70			<56
pH arterial	≥7.69								<7.15
Na plasmático (mmol/l)	≥179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤111
K plasmático (mmol/l)	≥6.9	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4		2.5-2.9		<2.5
Creatinina* (mg/dl)	≥3.4	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrito (%)	≥59.9		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (x 1000)	≥39.9		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
Edad	Puntuación	Enfermedad crónica		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤44	0	Posoperatorio programado	2						
45-54	2	Posoperatorio urgente o médico	5	Total Puntos APACHE II (A + B + C + D)					
55-64	3	Enfermedad crónica <i>Hepática:</i> cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático <i>Cardiovascular:</i> disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA) <i>Respiratorio:</i> EPOC grave, con hipercapnia, eritrocitosis o hipertensión arterial pulmonar <i>Renal:</i> diálisis crónica <i>Inmunocomprometido:</i> tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas							

*Creatinina: doble puntuación si FRA

Tabla 9. Escala pronóstica de gravedad APACHE II. ⁵²

Koenraad J. Mortele, del Brigham and Women's Hospital de Boston, publicó un artículo en 2004 en el que proponía un nuevo índice radiológico para mejorar el CTSI al modificar los criterios radiológicos y relacionarlos con la clasificación de Atlanta (Tabla 6).⁵⁹ También este mismo año Marianna Arvanitakis, del Erasmus University Hospital de Bruselas, publicó lo que se ha denominado el Magnetic Resonance Severity Index (MRSI) al observar que los datos proporcionados por la resonancia magnética son comparables a los obtenidos mediante TC para la identificación de la gravedad de la pancreatitis aguda, permitiendo además realizar un estudio más detallado de la vía biliar.⁶⁰

Recientemente, en 2008 Bechien U. Wu, de la Harvard Medical School de Boston, con el fin de simplificar la valoración de los diferentes criterios de gravedad aparecidos hasta entonces publicó el llamado Bedside Index of Severity Acute Pancreatitis (BISAP). Consiste en valorar, dentro de las primeras 24 horas del ingreso, el nitrógeno ureico >25 mg/dl, alteración del nivel de consciencia, la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la edad >60 años y/o la presencia de derrame pleural en la radiografía de tórax. Este sistema tiene una capacidad de predicción de mortalidad similar al APACHE II pero con un cálculo muchas más sencillo. Los datos fueron extraídos de un estudio multicéntrico que implicó a 17992 enfermos con pancreatitis aguda en 212 hospitales, y validado una vez ideado en una población de otros 18256 enfermos con pancreatitis aguda en 177 hospitales.⁶¹

Un año más tarde, Paul G. Lankish del Municipal Clinic de Lüneburg (Alemania), publicó un estudio en el que definía y evaluaba un sencillo algoritmo clínico para la rápida identificación de los pacientes que en un primer episodio de pancreatitis no precisarán de cuidados intensivos. Valoraba la defensa abdominal y/o sensibilidad a la descompresión, y la normalidad de los valores de hematocrito y de creatinina sérica. El estudio fue realizado en más de 800 pacientes con una precisión diagnóstica del 98%. A este sistema se le ha denominado Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS).⁶²

Los estudios más recientes que comparan las distintas escalas de gravedad determinan que tanto el sistema APACHE II como el BISAP son los que presentan una mayor sensibilidad y especificidad para predecir la mortalidad de los pacientes diagnosticados

de una pancreatitis aguda, siendo ambas escalas equiparables. Sin embargo, el sistema BISAP se puede calcular de manera más sencilla y rápida dentro de las primeras 24 horas tras el diagnóstico, constituyendo en estos momentos la escala de gravedad de elección en muchos centros hospitalarios.⁶³⁻⁶⁵

4.15. Complicaciones locales de la pancreatitis aguda

Las complicaciones locales se desarrollan en un tercio de los pacientes, siendo las más frecuentes las colecciones y la necrosis. Las colecciones agudas de líquido peripancreático (CALP) son solo colecciones líquidas que tienden a reabsorberse rápidamente, típicamente homogéneas en pruebas de imagen. El pseudoquiste es una CALP que dura más de 4 semanas, tiempo necesario para desarrollar una pared definida de tejido de granulación. Cuando hay necrosis tisular se producen colecciones inflamatorias que contienen líquido y restos necróticos, y son denominadas colecciones necróticas agudas. Estas se clasifican además como necrosis de la glándula pancreática, necrosis de la grasa peripancreática o ambas.

El TC con contraste es la prueba de elección para el diagnóstico de necrosis de la glándula, definiéndose como áreas del páncreas que no realzan con el contraste intravenoso. En cambio, la necrosis de la grasa peripancreática se muestra como colecciones peripancreáticas heterogéneas. La pancreatitis necrosante está asociada a peor curso clínico que las asociadas a CALP y tienen mayor tendencia a infectarse. Una colección necrótica que dura más de 4 semanas desarrolla una pared definida de tejido de granulación y pasa a llamarse necrosis tabicada (walled-off necrosis) (Figura 11).

Las colecciones pueden ser asintomáticas o estar asociadas a síntomas derivados de la compresión que esta ejerce sobre las estructuras vecinas. Además, pueden infectarse produciendo típicamente reaparición de criterios de SIRS cuando estos ya habían mejorado, y la presencia de picos de fiebre. La infección pancreática o peripancreática se asocia a un aumento de la morbilidad y la mortalidad; conllevando estancias hospitalarias muy prolongadas.^{31, 48}

Otra posible complicación derivada de la pancreatitis aguda es la trombosis venosa peripancreática, ya sea de la vena porta, vena esplénica, o vena mesentérica superior; condicionando un estado inflamatorio local importante. Pese a que el riesgo de desarrollar circulación colateral debido a hipertensión portal izquierda e incluso varices gástricas es alto, el riesgo real de hemorragia masiva es relativamente bajo, aunque puede ocurrir con el tiempo.

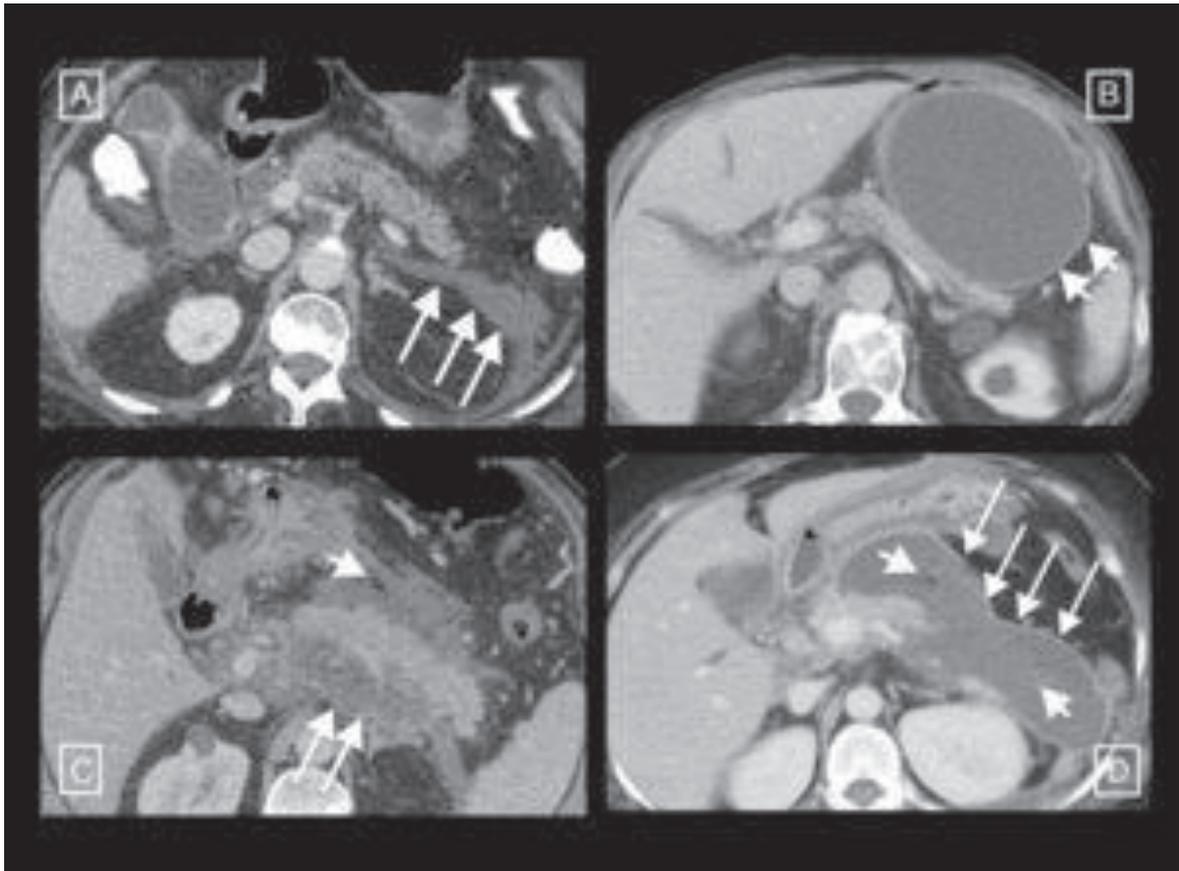


Figura 11. Complicaciones locales de la pancreatitis aguda.⁶⁶

A) La colección aguda líquida peripancreática (CALP). Se trata de una colección líquida homogénea que se adapta a los espacios y planos fasciales (flechas largas).

B) Pseudoquiste. Resulta de la persistencia de una CALP en el tiempo, dando lugar a una colección que sigue siendo homogéneamente líquida, pero que se rodea completamente de una cápsula de tejido de granulación (flechas cortas).

C) Colección necrótica aguda. Se caracteriza por su contenido heterogéneo, formado por líquido entremezclado con elementos sólidos o semisólidos (flecha corta). Puede estar parcialmente encapsulada (flechas largas).

D) Necrosis encapsulada. (flechas largas). Presenta elementos sólidos hipo e hiperdensos en su interior (flechas cortas) entremezclados con el líquido.

Finalmente, de manera más infrecuente se puede producir un síndrome compartimental abdominal, es decir el aumento de la presión abdominal asociado a fallo orgánico progresivo; el desarrollo de un pseudoaneurisma arterial o necrosis colónica debida a isquemia o daño inflamatorio directo.

Y aún con menos frecuencia, en algunos pacientes con necrosis pancreática central, el conducto pancreático puede romperse y filtrar el líquido pancreático hacia el peritoneo (ascitis pancreática), hacia trayecto de drenajes percutáneos previos (fístula pancreático-cutánea) o hacia la pleura (derrame pleural pancreático); a todo ello se denomina síndrome del conducto pancreático desconectado. ^{31, 48, 49}

La mortalidad tiene dos picos de incidencia: en las primeras 2 semanas se debe a un fallo orgánico como consecuencia de una respuesta inflamatoria incontrolada; más allá de las primeras 2 semanas la mortalidad es generalmente ocasionada por un fallo orgánico debido a la infección de la necrosis pancreática y/o peripancreática u otras infecciones nosocomiales. Por tanto, el fallo orgánico es el escenario más peligroso para el paciente con pancreatitis aguda. ³¹

4.16. Colectomía

4.16.1 Aspectos históricos de la técnica quirúrgica

Carl Langenbuch realizó la primera colectomía en el Hospital Lazarus de Berlín el 15 de julio de 1882. Para aprender la anatomía, Langenbuch había realizado múltiples disecciones en cadáveres antes de intentar realizar la cirugía. La base de esta innovación quirúrgica era algunas investigaciones bien olvidadas del siglo XVII que demostraron que los animales podrían sobrevivir sin la vesícula biliar.¹³⁹ Antes de esta exitosa colectomía, los médicos trataban los cálculos biliares sintomáticos mediante la realización de una colecistostomía y extracción manual de las litiasis. Y no fue hasta el 1913, cuando el cirujano Hans Kehr, en una presentación del Congreso de la Sociedad Alemana de Cirugía, afirmó la superioridad de la colectomía sobre la colecistostomía respecto a la tasa de mortalidad y resolución de síntomas. ¹³⁸

Toda intervención quirúrgica implica un traumatismo tisular con diferentes grados de agresión. El concepto de cirugía mínimamente invasiva nace del deseo de reducir el tamaño de las incisiones de acceso y, consecuentemente, la respuesta inmunitaria y neuroendocrina a la agresión, minimizando el dolor postoperatorio y acortando el tiempo de recuperación del paciente.¹⁴⁰ La existencia de una clara evidencia consolidada al respecto conlleva que en la actualidad el gold estándar de la colecistectomía sea el abordaje laparoscópico.¹⁴¹⁻¹⁴³

Concretamente, el acceso por cirugía mínimamente invasiva a la cavidad abdominal se originó en el siglo XIX; acuñando el término laparoscopia del griego lapar-, <<abdomen>>, y -skopía, <<examinar>>.¹⁴¹

Son numerosos los médicos que a lo largo de la historia han aportado sus descubrimientos en dicho ámbito. Se considera como origen de la laparoscopia la primera “ventroscopia” mediante una colpotomía posterior, realizada por el ginecólogo Dimitri von Ott a principios del siglo XX.

Posteriormente, ante la necesidad de obtener un neumoperitoneo para lograr un espacio intraabdominal adecuado para la visualización del interior del abdomen, Otto Goetz, Roger Korbsch y Janos Veress (1911-1920) diseñaron agujas adaptadas para acceder al abdomen e introducir aire, todas dotadas de resorte que protege la entrada de la punta y evitar lesiones viscerales. Goetz inventó además el insuflador, y el ginecólogo Richard Zollkoffer describió la utilidad del dióxido de carbono (CO₂) para la insuflación del peritoneo. Desde 1920 hasta 1940 la laparoscopia fue reconocida sólo como herramienta diagnóstica, para biopsias, lisis adherencial o esterilización tubárica.

Sin embargo, tras la Segunda Guerra Mundial, la lente del físico Harold Hopkins, que mejoraba la nitidez y claridad de las imágenes y la fuente de luz fría de Karl Storz (1945), que evitaba las quemaduras por la luz, permitieron un amplio desarrollo de la laparoscopia.

Y sucesivamente fueron apareciendo diferentes hitos que permitieron el avance del abordaje laparoscópico. Raoul Palmer advirtió del beneficio de mantener las presiones

por debajo de 25mmHg. El ginecólogo alemán Kurt Semm desarrolló el control de la presión intrabdominal con un insuflador automático en 1965 y diseñó sistemas de irrigación y aspiración, instrumentos de corte y disección y el primer “pelvitrainer”.

André Soulas en 1956 conectó a la óptica la primera cámara en blanco y negro, de 50kg de peso; y el cirujano húngaro George Berci en 1962 adaptó una cámara miniaturizada a la óptica, lo que facilitó la libertad de movimientos del cirujano y del equipo quirúrgico. La posible yatrogenia inducida por las agujas para insuflar el neumoperitoneo hizo que Harrith M. Hasson en 1970 desarrollara un trocar adaptado de punta roma que se introduce bajo visión directa por una incisión de 12mm, evitando lesiones inadvertidas. Y finalmente, fue John Wickham, en un artículo publicado en 1987 en el British Medical Journal, el que acuñó el concepto de cirugía de mínimo acceso.^{138, 141}

La primera colecistectomía por abordaje laparoscópico la realizó Erich Mühe el 12 de septiembre de 1985 en Böblingen, Alemania. Para ello uso tres orificios, uno umbilical y dos suprapúbicos, a través de los cuales se introdujo el “galloscope”; que consistía en un sistema óptico de visión lateral con varias lentes y un prisma, así como conductos para la insuflación del gas y la introducción de los instrumentos quirúrgicos. Los dos trocares se hicieron utilizando tubos de aluminio usados en la estructura de las bicicletas.

En 1986, Mühe presentó su nueva técnica en el Congreso de la Sociedad Alemana de Cirugía, reportando que el uso del abordaje mínimamente invasivo reduce el dolor postoperatorio y las estancias hospitalarias. La comunidad científica no fue receptiva a este adelanto, y hasta el 1992 no fue reconocido su trabajo.

Entre 1987 y 1988 Phillipe Mouret en Lyon, François Dubois en París y Jacques Perissat en Bourdeaux efectúan múltiples colecistectomías laparoscópicas con las limitaciones propias de los equipos iniciales. Y a partir de finales de 1989 se inicia una difusión masiva del procedimiento, popularizando la técnica francesa para la colecistectomía laparoscópica. En paralelo, John Barry McKernann y Eddie J. Reddick desarrollaron en Estados Unidos la técnica americana.^{138, 141}

Respecto a la exploración quirúrgica de la vía biliar, los primeros datos descritos son datan del 1881, cuando William Stewart Halsted realizó la primera operación en su casa de Albany, Nueva York. La paciente se trataba de su madre, que mejoró de sus síntomas, pero dos años más tarde falleció de litiasis coledociana persistente.

Ocho años más tarde, el 9 de mayo de 1889, el cirujano escocés John Knowsley Thornton elimina el antiguo temor de lesionar las vías biliares con su manipulación, al ser capaz de triturar dos coledocolitiasis con unas pinzas suaves cubiertas con caucho que generalmente se utilizaban para el tratamiento de pólipos nasales. Dos meses después, en el mismo hospital de Londres, Thornton realizó la primera coledocotomía de la historia para la extracción de cálculos.

Aparentemente el mismo procedimiento fue hecho más o menos al mismo tiempo en Norteamérica por Robert Abbe (1851-1928), y por Ludwig Georg Courvoisier (1843-1918) en Riehen (Suiza). A su vez, Hans Kehr (1862-1916) en Alemania también practicó dicha cirugía, diseñando además el tubo en T de caucho que lleva su nombre, para la descompresión de la vía biliar después de la coledocotomía.¹³⁸

En los siguientes años se produjo un rápido avance en la cirugía de las vías biliares. Destaca la aparición de la coledocoscopia con espejos y dilatadores de la ampolla de Vater, introducidos por Bakes en 1923. El importantísimo uso de la colangiografía intraoperatoria descrita por primera vez por el cirujano de Córdoba (Argentina), Pablo Luis Mirizzi en 1931.¹³² La introducción en 1941 por Monroe A. McIver en New York del endoscopio rígido angulado para el colédoco, y la popularización de las canastillas de Dormía para extracción percutánea de cálculos por Buhenne en Norteamérica y por Mazzariello en Argentina.¹³⁸⁻¹⁴¹

4.16.2 Colecistectomía tras la pancreatitis aguda biliar

Actualmente, la pancreatitis aguda constituye un problema sanitario relevante. Es considerada la tercera causa de ingreso por enfermedad gastrointestinal, y los estudios estiman que la incidencia es de 30 a 45/100.000 personas año. Tasa que está en aumento

debido al incremento de los casos de obesidad y litiasis biliar a nivel mundial, dado que, como ya se ha comentado previamente, más de la mitad de los casos de pancreatitis aguda son debidos a la presencia de colelitiasis.^{32, 35, 67}

Después de una pancreatitis aguda biliar (PAB) los pacientes pueden experimentar episodios recurrentes de pancreatitis u otros eventos biliares, como colecistitis aguda, coledocolitiasis con obstrucción de la vía biliar principal, colangitis o cólicos biliares. Por tanto, es necesario un tratamiento definitivo para evitar nuevos reingresos, que en determinadas ocasiones pueden llegar a ser potencialmente mortales.⁶⁸⁻⁷³

Hay clara evidencia que, en caso de pancreatitis aguda biliar severa con complicaciones locales, necrosis pancreática o fallo orgánico, la colecistectomía se debe posponer hasta que el proceso inflamatorio esté resuelto.⁷⁴⁻⁷⁷ Sin embargo, en la pancreatitis aguda biliar leve, que constituyen el 80% de los casos, el momento óptimo de la cirugía aún es controvertido.

Las guías clínicas recomiendan realizar la colecistectomía entre las 2-4 semanas después del alta por pancreatitis aguda biliar leve para evitar reingresos por nuevos eventos biliares. Sin embargo, en la práctica clínica habitual los cirujanos tienden a posponer la colecistectomía de 6 a 12 semanas por la percepción de que la disección quirúrgica puede llegar a ser más dificultosa, y por razones logísticas.⁷⁸⁻⁸¹

En 2013, en una revisión de la Cochrane se concluye que la colecistectomía temprana es factible y no incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias, pero anotan que son necesarios más estudios randomizados para reducir los sesgos que presentan las publicaciones publicadas hasta la fecha.⁸²

En 2018, utilizando la American Readmission Database, se ha realizado un estudio retrospectivo nacional para analizar la tasa de reingreso de los pacientes con antecedente de pancreatitis aguda biliar. Concluyen una Odds Ratio de readmisión de 2.27 a favor de realizar la colecistectomía en el mismo ingreso.⁸³ Los autores recomiendan realizar la colecistectomía temprana para evitar eventos biliares

recurrentes que acaben en reingreso, ocasionando morbilidad a los pacientes e incremento de los costes.^{48, 84-88}

De 2012 a 2019, se han publicado siete revisiones sistemáticas y un metaanálisis sobre la elección del momento óptimo de la colecistectomía.⁸⁹⁻⁹⁴ Únicamente se incluían cinco estudios randomizados, los demás eran retrospectivos. Todos los autores concluyen que la cirugía temprana no presenta una mayor morbilidad y reduce el número de reingreso por eventos biliares. Sin embargo, reconocen que existe un sesgo de selección de pacientes en los estudios revisados, y que son necesarios más estudios randomizados para poder llegar a conclusiones firmes.

Recientemente, el grupo Duch Pancreatitis Study Group ha publicado un estudio randomizado⁹⁵, encontrando diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos biliares recurrentes en relación con el momento de la realización de la cirugía: 5% en la colecistectomía temprana a las 24 horas del ingreso por pancreatitis, versus 17% en la colecistectomía practicada a las 4 semanas. Así mismo, describen un elevado número de CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) realizadas un día antes de la randomización: 27% en el grupo de cirugía en el mismo ingreso y un 31% en el grupo de cirugía intervalo. Por otra parte, los pacientes mayores de 75 años ASA III fueron excluidos del estudio. Sin embargo, este grupo de pacientes representa a una parte importante de la población afectada por pancreatitis aguda biliar. En nuestra área de referencia un 25% de los pacientes ingresados por pancreatitis aguda biliar son mayores de 75 años, muchos de los cuales también son ASA III.

La pancreatitis aguda biliar, como ya se ha expuesto anteriormente, se asocia al paso de una litiasis por la vía biliar principal hasta el duodeno. Un estudio analizó la presencia de la coledocolitiasis persistente tras la pancreatitis aguda biliar leve, mediante la realización de colangiopancreatografías por resonancia magnética (CRMN). La prueba fue practicada durante los 10 días posteriores al diagnóstico evidenciando en un 14.2% coledocolitiasis persistentes. En cambio, las realizadas a partir de los 10 días después del diagnóstico demostraron un incidencia del 3.5%.⁹⁶ Por tanto, la colecistectomía temprana tras un episodio de pancreatitis aguda biliar leve probablemente se asociaría

con mayor frecuencia a la presencia de coledocolitiasis persistente que la cirugía más tardía. Es decir, que la elección del momento óptimo para realizar la cirugía podría influir en el número de coledocolitiasis persistentes, y consecuentemente en la necesidad de realizar CPRE o instrumentación quirúrgica de la vía biliar.

Asimismo, las guías de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) no recomiendan la CPRE inmediata tras el diagnóstico de pancreatitis aguda biliar leve en ausencia de una evidencia clara de colestasis o coledocolitiasis.⁹⁷⁻⁹⁹ Concretamente, dichas guías fueron publicadas en el año 2010 con la intención de definir predictores clínicos y categorías de riesgo para coledocolitiasis. En el año 2019 se publicó una revisión y actualización de las mismas que son resumidas en la tabla 10. Según esta última actualización, en la categoría de «riesgo alto» los pacientes pueden presentar coledocolitiasis en más del 50% de los casos, y se debe realizar directamente una CPRE. La categoría de «riesgo intermedio» predice coledocolitiasis entre el 10-50% de las veces, y estos pacientes se beneficiarían de la realización de estudios menos invasivos como una ecoendoscopia, una CRMN o una colangiografía intraoperatoria. La ausencia de predictores de riesgo indica un «riesgo bajo», o probabilidad de coledocolitiasis menor al 10% y a estos pacientes se les puede realizar la colecistectomía sin estudios adicionales. Debido a la falta de correlación, en esta actualización se ha eliminado la presencia de pancreatitis biliar como criterio predictivo.

Probability	Predictors of choledocholithiasis	Recommended strategy
High	Common bile duct stone on US/cross-sectional imaging or Clinical ascending cholangitis or Total bilirubin >4 mg/dL and dilated common bile duct on US/cross-sectional imaging	Proceed to ERCP
Intermediate	Abnormal liver biochemical tests or Age >55 years or Dilated common bile duct on US/cross-sectional imaging	EUS, MRCP, laparoscopic IOC, or intraoperative US
Low	No predictors present	Cholecystectomy with/without IOC or intraoperative US

US, Ultrasound; IOC, intraoperative cholangiography.

Tabla 10. Criterios guías ASGE para predecir riesgo de coledocolitiasis, y manejo recomendado.⁹⁹

En este sentido, en 2020 la Italian Society of Surgey publicó un estudio retrospectivo de 239 pacientes con pancreatitis aguda biliar leve que fueron intervenidos a las 48 horas de la resolución del cuadro inflamatorio. De manera rutinaria realizaron a todos los pacientes una colangiografía intraoperatoria encontrando en un 25.1% de los casos coledocolitiasis persistentes.¹⁰⁰ Por tanto, la cirugía temprana definida como aquella realizada a las 48 horas del diagnóstico de pancreatitis aguda biliar, puede incrementar el riesgo de tener una coledocolitiasis inadvertida.

El estudio Gallstone PANC trial¹⁰¹ define el grupo cirugía temprana como aquella que es llevada a cabo a las 24 horas del diagnóstico, siendo el grupo control aquel que es intervenido a las 42 horas. Por protocolo fueron excluidos todos aquellos pacientes con dos indicadores fuertes o uno muy fuerte de riesgo de padecer coledocolitiasis según la guía de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE).⁹⁹ A pesar de ello reportan un gran número de CPRE; 15% en el grupo de cirugía temprana, y un 30% en el grupo control, todos ellos con extracción de barro o litiasis.

Por otra parte, comentar que la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una técnica diagnóstica y sobre todo terapéutica de gran utilidad en el manejo de las enfermedades biliopancreáticas. Permite estudiar endoscópicamente y mediante rayos X el árbol biliar, y poder realizar además múltiples procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos.

Los primeros descubrimientos en este campo aparecen en el 1968, cuando McCune et al. consiguen por primera vez canular la papila de Vater y obtener radiografías de los conductos pancreáticos.¹⁰² Cinco años después, Demling y Classen en Alemania, y Kawai en Japón, hicieron las primeras esfinterotomías endoscópicas, hecho que conlleva el inicio del tratamiento endoscópico de las enfermedades biliares y pancreáticas. Y finalmente, en el 1974 se adoptó por consenso el término Colangiografía retrógrada endoscópica para identificar esta exploración endoscópica del árbol bilio-pancreático.¹⁰³

Actualmente, la CPRE es un procedimiento endoscópico comúnmente practicado, pero a pesar de ello presenta morbilidad no despreciable. La incidencia global de complicaciones es variable según las series, oscilando entre un 4-16%, con una

mortalidad del 0.12-1.5%. La tasa de complicaciones mayores es del 4-5%. Esta variabilidad es debida a la falta de uniformidad de criterios en la definición de las complicaciones y el pequeño tamaño muestral de muchos estudios. Sin embargo, las últimas publicaciones reportan que el riesgo perforación es de un 0.57-1%, de hemorragia del 0.9-1.13% y de pancreatitis del 1.8-3.8%.¹⁰⁴⁻¹¹¹ Datos que hay que tener siempre en cuenta cuando se indica dicho procedimiento.

Para poder unificar la definición de las complicaciones tras la realización de una CPRE, desde 1991 existe un documento de consenso es sintetizado en la tabla 11.

	LEVE	MODERADA	GRAVE
Hemorragia postesfinterotomía	<ul style="list-style-type: none"> • Hematemesis o melenas • Caída de la Hb>2g/dl • No necesidad de transfusión 	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusión (1-4 concentrados hematíes) • No necesidad de tratamiento angiográfico o quirúrgico 	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusión (≥5 concentrados hematíes) • Necesidad de tratamiento angiográfico o quirúrgico
Perforación duodenal	<ul style="list-style-type: none"> • Posible perforación o escasa fuga de contraste (o colección pequeña) • Tratable con hidratación, dieta absoluta y antibióticos (≤3 días) 	<ul style="list-style-type: none"> • Perforación confirmada radiológicamente tratada médicamente durante 4-10 días. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento médico durante más de 10 días o necesidad de intervencionismo (drenaje radiológico o cirugía)
Pancreatitis aguda	Ingreso hospitalario ≤3 días	Ingreso hospitalario 4-10 días	Ingreso hospitalario >10 días
Infección (colangitis/colecistitis)	Fiebre (>38°C) durante 24-48h	Fiebre o sepsis que requiere >3 días de ingreso hospitalario, tratamiento endoscópico o percutáneo	Presencia de shock séptico o necesidad de tratamiento quirúrgico

Tabla 11. Definición de las complicaciones más frecuentes tras la realización de una CPRE.

A parte de las complicaciones precoces directamente relacionadas con la técnica existen también complicaciones tardías, con una presentación menos frecuente. Estas son: 1) la estenosis papilar postesfinterotomía, 2) recidiva de coledocolitiasis y colangitis, y 3) complicaciones derivadas de la colocación de prótesis biliares y pancreáticas como son las migraciones y roturas en el interior de los conductos biliopancreáticos. Y finalmente, también hay que tener en cuenta las complicaciones indirectas, sobre todo las cardiopulmonares derivadas de los métodos de sedación y agravadas por el estado basal del paciente.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Es fundamental establecer una clara valoración individualizada de cada paciente e indicación conociendo la relación riesgo-beneficio de la CPRE.

Por tanto, después de una pancreatitis aguda biliar leve la colecistectomía temprana es la mejor opción, ya que esto permite disminuir la tasa de reingreso por eventos biliares recurrentes, y la consecuente morbilidad y costes económicos extra que ello supone. En la literatura el concepto colecistectomía “temprana” incluye cirugías realizadas desde 24 horas tras el diagnóstico hasta 10 días después de este. Basándonos en los ensayos clínicos previos^{95, 101}, la colecistectomía realizada a las 24-72 horas puede incrementar el riesgo de tener una coledocolitiasis inadvertida, que requiera de una CPRE, una exploración quirúrgica de la vía biliar, o puede significar que el paciente reingrese después de la cirugía por otro evento biliar.

La colecistectomía debe de realizarse de forma precoz, pero dejando el tiempo suficiente como para permitir el paso del cálculo causante del proceso. Este pequeño retraso terapéutico debería probablemente disminuir el número de pacientes afectados de coledocolitiasis persistente y así mismo reducir el número de CPRE u otras actuaciones invasivas sobre la vía biliar principal.

5. HIPÓTESIS

La colecistectomía realizada a los 7 días tras la resolución clínica de la pancreatitis aguda biliar leve permite disminuir la incidencia de eventos biliares de repetición con respecto a la cirugía de intervalo a las 4 semanas.

Por otra parte, la fisiopatología de la pancreatitis aguda de etiología biliar viene determinada por el paso de una litiasis o barro por la vía biliar principal hasta el duodeno. Según estudios previos, cirugías demasiado tempranas pueden provocar que la ocupación del árbol biliar aún esté presente en el momento de la cirugía; generando un porcentaje significativo de coledocolitiasis persistente con el consiguiente aumento de la necesidad de CPRE o exploraciones intraoperatorias de la vía biliar. Teniendo en cuenta la bibliografía existente hasta la fecha, creemos que un leve retraso hasta los 7 días podría ser suficiente para permitir la migración de las litiasis al duodeno, con la consiguiente disminución de la necesidad de actuaciones sobre la vía biliar.

6. OBJETIVOS

1. Demostrar que la colecistectomía temprana, realizada tras un pequeño intervalo de 7 días tras el episodio de pancreatitis aguda biliar tiene una incidencia de coledocolitiasis persistente similar a la cirugía de intervalo realizada a las 4 semanas del episodio.
2. Corroborar que la colecistectomía a los 7 días se asocia a una baja incidencia de instrumentación de la vía biliar por presencia de coledocolitiasis, en comparación con estudios previos que realizan cirugías más precoces.
3. Confirmar que la colecistectomía temprana a los 7 días se relaciona con una disminución de la recurrencia de otros eventos biliares respecto a la colecistectomía de intervalo realizada a las 4 semanas.
4. Objetivar que la dificultad técnica de la colecistectomía y la incidencia de complicaciones postoperatorias es similar en el grupo de 7 días y el de 4 semanas.
5. Determinar si la colecistectomía temprana es factible también en el subgrupo de pacientes mayores de 75 años.
6. Comprobar si existe algún factor analítico, clínico o basal del paciente que se relacione con la presencia de coledocolitiasis.
7. Determinar la morbilidad sobreañadida en cada reingreso por otro evento biliar.

Los primeros 5 objetivos citados se incluyen en el artículo publicado (*Cholecystectomy 7 days vs 4 weeks after mild biliary pancreatitis; looking a decrease the incidence of persistent choledocholithiasis and ERCP: A multicentric randomized clinical trial*), el cual se adjunta como anexo A de la presente tesis doctoral.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio randomizado multicéntrico en el cual participan seis hospitales del sistema de salud público de Catalunya. Estos centros sanitarios son: el Consorci Sanitari Integral (Hospital Moises Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona) que actúa como centro coordinador del estudio, el Hospital de Martorell, el Hospital Joan XXIII de Tarragona, el Consorci Sanitari Garraf, el Hospital de Vic y el Hospital Dos de Maig de Barcelona.

El estudio compara la colecistectomía realizada a los siete días de la resolución clínica de la pancreatitis aguda biliar leve, con la cirugía realizada a las cuatro semanas.

7.2. Población de estudio

La población de estudio son todos aquellos pacientes diagnosticados de un primer episodio de pancreatitis aguda biliar leve (PABL), desde enero 2017 hasta diciembre 2019. Los pacientes que cumplían criterios de inclusión al estudio y aceptaban participar, fueron randomizados en dos grupos. En el grupo A los colecistectomizados de manera temprana, a los siete días de la resolución de los síntomas; y en el grupo B aquellos colecistectomizados de manera tardía a las cuatro semanas.

Los criterios de inclusión fueron: (1) edad superior o igual a 18 años; (2) diagnóstico de pancreatitis aguda; (3) que se trate de una pancreatitis leve según los criterios de Atlanta; (4) ausencia de necrosis, colecciones peripancreáticas, fracaso de algún órgano o complicaciones de las comorbilidades basales de los pacientes; (5) confirmación de la etiología biliar de la pancreatitis; (5) aceptación por parte del paciente de ser incluido en el estudio, y firmar el consentimiento informado.

Son excluidos los pacientes ASA IV o V, historia de abuso de alcohol, antecedente de pancreatitis crónica, alteración de la anatomía gastroduodenal, embarazo o aquellos que no dispongan de una prueba preoperatoria o intraoperatoria que descarte la presencia de coledocolitiasis.

7.2.1. Diagnóstico pancreatitis aguda

El diagnóstico de pancreatitis aguda se realiza cuando los pacientes cumplen dos de los tres siguientes criterios: (1) dolor abdominal persistente de inicio agudo en epigastrio, que a menudo se irradia en cinturón a ambos flancos o a la espalda (50% de los casos), con sensibilidad a la palpación en la exploración física. Este puede aliviarse parcialmente al sentarse o inclinarse hacia delante; (2) aumento del nivel de amilasa y/o lipasa sérica al menos tres veces superior al límite alto de la normalidad, definido en 1.92 μ Kat/L y 2.67 μ Kat/L respectivamente; (3) hallazgos característicos de pancreatitis aguda en la ecografía abdominal, aunque más frecuentemente en una tomografía computarizada con contraste intravenoso. Las pruebas de imagen se reservan para aquellos pacientes con síntomas atípicos y/o ausencia de elevación sérica de enzimas pancreáticas.

La mayoría de los pacientes, aproximadamente un 90%, tienen náuseas o vómitos asociados que pueden persistir durante varias horas.

Pueden desarrollar ictericia en caso de coledocolitiasis persistente, o con menor frecuencia debido a la compresión inflamatoria de la cabeza del páncreas sobre la vía biliar.^{31, 46}

En la exploración física puede aparecer distensión abdominal y ruidos intestinales hipoactivos debido a un íleo secundario a la inflamación. Si al dolor a la palpación de hemiabdomen superior, se añaden signos de irritación peritoneal (signo de Murphy, Blumberg, sensibilidad a la percusión o defensa) los pacientes deben someterse a una prueba de imagen (TC o ecografía abdominal) para descartar otras causas de abdomen agudo y poder realizar así un correcto diagnóstico diferencial.

Infrecuentemente, los pacientes con pancreatitis aguda pueden desarrollar equimosis de la piel en caso de pancreatitis necrohemorrágica, por infiltración subcutánea de exudados inflamatorios provenientes del retroperitoneo. Los signos más típicos asociados a este fenómeno se localizan en la región periumbilical (signo de Cullen) o en los flancos (signos de Grey Turner).

Otros síntomas y signos raros de pancreatitis aguda son el desarrollo de nódulos subcutáneos dolorosos debido a la digestión de la grasa subcutánea inducida por lipasa circulante (paniculitis pancreática), la pérdida de la visión debido a retinopatía de Purtscher, o trastornos psiquiátricos (encefalopatía pancreática).³¹

Respecto a los datos de laboratorio, la amilasa sérica se eleva dentro de las 6-12 horas posteriores al inicio de la pancreatitis aguda. Tiene una vida media corta de aproximadamente 10 horas, esto hace que un episodio de más de 24 horas de duración puede pasar desapercibido. En episodios de pancreatitis sin complicaciones vuelve a la normalidad en 3-5 días. Y tiene una sensibilidad para el diagnóstico del 67-83% y una especificidad del 85-98%.^{44, 46}

La lipasa sérica tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico que varía del 82 al 100%. Aumenta dentro de las 4-8 horas posteriores al inicio de los síntomas, alcanza su punto máximo a las 24 horas, y se normaliza dentro de los 8-14 días posteriores. Las elevaciones de la lipasa ocurren antes y duran más en comparación con las elevaciones de la amilasa, por tanto, son especialmente útiles en pacientes con episodios de más de 24 horas desde el inicio del dolor.

Además, los pacientes con pancreatitis pueden tener leucocitosis y un hematocrito elevado debido a la hemoconcentración por extravasación de líquido intravascular hacia terceros espacios. Un hematocrito superior al 44% se asocia a complicaciones locales.

En cuanto a los marcadores inmunológicos, la activación de granulocitos y macrófagos en la pancreatitis aguda produce liberación de varias citocinas y mediadores inflamatorios. Concretamente, se asocia con elevación de la proteína C reactiva, interleucinas (IL-6, IL-8, IL-10), factor de necrosis tumoral y elastasa de polimorfonucleares. Un nivel de proteína C reactiva por encima de 150 mg/L a las 48 horas se relaciona con la pancreatitis aguda grave.^{44, 70}

En el diagnóstico inicial de la pancreatitis aguda se debe solicitar una radiografía de abdomen y tórax. Los hallazgos pueden ser muy variables, desde insignificantes en la enfermedad leve hasta presencia de un íleo reactivo en la enfermedad más grave. Se

puede visualizar como un segmento de intestino delgado dilatado (asa centinela) o ausencia del colon distal a nivel de la flexura esplénica por espasmo funcional del colon descendente secundario a la inflamación pancreática (“signo del colon cortado”). Además, un tercio de los pacientes presentan alteraciones en la radiografía de tórax, como elevación de un hemidiafragma, derrame pleural, atelectasia basal o infiltrado pulmonar bilateral secundario a distrés.^{31, 70, 71}

Si en caso de duda diagnóstica se solicita un TC de abdomen los hallazgos de pancreatitis edematosa intersticial incluyen el agrandamiento focal o difuso del páncreas con realce heterogéneo con contraste intravenoso. La necrosis del tejido pancreático se reconoce como falta de captación de contraste. Si se realiza 3 o más días después de la aparición del dolor abdominal, el TC con contraste puede establecer la presencia y el alcance de la necrosis pancreática y las complicaciones locales, así como predecir la gravedad de la enfermedad.¹²⁰

7.2.2. Valoración de la gravedad de la pancreatitis aguda

En el estudio se incluyen únicamente los pacientes diagnosticados de una pancreatitis leve según los criterios de Atlanta revisados.⁴⁴ Ésta se caracteriza por la ausencia de fallo orgánico y complicaciones locales y sistémicas, incluyendo descompensaciones de comorbilidades basales de los pacientes. No suele requerir prueba de imagen y el paciente se recupera en 3-7 días. Presenta una mortalidad inferior al 1%.

Las complicaciones locales incluyen: las colecciones líquidas peripancreáticas, el pseudoquiste pancreático, la colección necrótica aguda y la colección necrótica encapsulada. Las características de cada una de ellas han sido descritas en la introducción.

Aunque la clasificación de la gravedad se establece en el momento del alta, hay ciertos síntomas y signos iniciales que nos hacen predecir que la pancreatitis puede llegar a ser moderada o severa, y por tanto, en estos casos, los pacientes no van a ser incluidos en el estudio.

Además de la existencia de SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), definido como presencia de dos o más de los siguientes criterios: (1) frecuencia cardíaca superior a 90lpm; (2) temperatura <36 o >38°C; (3) leucocitosis <4.000 o >12.000/mm³ o 10% de fórmulas inmadura; (4) frecuencia respiratoria >20rpm o PaCO₂ >32mmHg; la presencia de hipotensión (PAS <90mmHg o disminución en 40mmHg de PAS basal) que no responde a fluidoterapia agresiva, oliguria (<30ml en 3 horas o <700ml en 24 horas), derrame pleural o deterioro del estado mental se asocian con una mayor probabilidad de mala evolución, con aparición de complicaciones locales y fallo orgánico, especialmente en aquellos en los que la clínica persiste durante más de 48 horas.

Cuando se evidencia aumento de la creatinina sérica (>1,2mg o incremento basal x2), disminución de la presión de oxígeno arterial (PaO₂ <60mmHg basal), disminución del pH arterial o venoso, aumento de los niveles de lactato y presencia de coagulopatía, ya es indicativo de fallo orgánico.¹¹²⁻¹¹⁴

En el presente estudio se ha utilizado el sistema BISAP (Bed-Side Index for Severity in Acute Pancreatitis) como escala de predicción de la gravedad en el momento diagnóstico de la pancreatitis aguda, dado que se trata de un método rápido de realizar con la misma sensibilidad y especificad que otros sistemas (Tabla 12).^{61, 63-65}

BUN – (UREA)	>25 mg/dl – (>54 mg/dl)
EDAD	>60 años
SIRS	1.Frecuencia cardíaca >90 lpm 2.Temperatura >38°C o <36°C 4. Frecuencia respiratoria >20rpm o PaCO ₂ >32mmHg 3. Leucocitosis >12.000 o <4.000/mm ³
ESTADO MENTAL	Alteración de la consciencia
DERRAME PLEURAL	Presencia de derrame pleural en la radiografía de tórax

Tabla 12. Escala pronóstica de gravedad BISAP.⁶¹

En este sistema cada criterio suma un punto, los pacientes con una puntuación de 0 o 1 presentarán una mortalidad inferior al 1% y que aquéllos con una puntuación de 5, una mortalidad del 22-27%. Por tanto, se consideran leves aquellos casos que suman como máximo 2 puntos de la escala BISAP durante las primeras 24 horas tras el diagnóstico de pancreatitis aguda.

7.2.3. Etiología biliar de la pancreatitis

La etiología biliar de la pancreatitis aguda se define por la presencia radiológica de colelitiasis o barro biliar, dilatación de la vía biliar principal o elevación de las transaminasas dos veces el límite normal, siendo este de 36 U/l. ¹¹⁵⁻¹¹⁷

La ecografía abdominal es la primera técnica de imagen que se debe realizar para el estudio de la vesícula y de la vía biliar, al tratarse de una prueba inocua, con alta disponibilidad y bajo coste. Tiene una alta sensibilidad para la detección de colelitiasis, y permite confirmar o descartar la dilatación de la vía biliar. Sin embargo, es operador dependiente, y tiene baja rentabilidad diagnóstica para la valoración del colédoco distal. ^{118, 119}

La vesícula biliar se encuentra fisiológicamente distendida después de 6-8 horas de ayuno. El diámetro de la vía biliar normal es controvertido, pero la gran mayoría de guías lo establecen en 6 mm, considerándolo patológico a partir de 10mm. Entre 6 y 10 mm se debe valorar individualmente cada caso, teniendo en cuenta que el diámetro de la vía biliar extrahepática aumenta con la edad y tras la colecistectomía. Sin embargo, una dilatación superior a 10mm se debe considerar como un signo indirecto de una posible obstrucción de la vía biliar; por ejemplo, por la presencia de coledocolitiasis.

La ecografía tiene una sensibilidad diagnóstica mayor del 96% para el diagnóstico de litiasis vesicular. Ésta se presenta como una imagen hiperecogénica, móvil y con sombra acústica posterior. Si no existe sombra posterior, hay que diferenciar entre barro biliar espeso (bolas ecogénicas de movilidad nula o lenta), pequeñas litiasis más móviles y pólipos que se encuentran adheridos a la pared. ^{118, 119}

También es considerada la técnica de elección en caso de sospechar una colecistitis aguda, patología a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes con dolor en hemiabdomen superior. Los criterios diagnósticos de colecistitis aguda son: (1) presencia de colelitiasis, (2) signo de Murphy ecográfico positivo, es decir, defensa abdominal al presionar con el transductor encima de la vesícula, (3) engrosamiento parietal mayor de 3 mm, (4) aumento del tamaño vesicular, con diámetro longitudinal mayor de 10 cm o transversal mayor de 5 cm, y (5) líquido perivesicular.

Ante un engrosamiento de la pared vesicular, focal o difuso, sin clínica de colecistitis, debemos plantear como diagnóstico diferencial adenomiomatosis, carcinoma de vesícula biliar y algunas formas raras de colecistitis como la xantogranulomatosa.

Se debe sospechar malignidad cuando el engrosamiento parietal sea irregular, mayor de 12 mm, exista pérdida de la interfase entre la pared de la vesícula y el hígado, asocie calcificaciones en la pared, adenopatías, metástasis hepáticas u obstrucción biliar.¹¹⁸

El rendimiento de la ecografía abdominal para el diagnóstico de litiasis en la vía biliar es muy bajo. Los valores concretos de sensibilidad varían según los estudios, sin embargo, en un reciente metaanálisis se concluye que la sensibilidad es aproximadamente del 73%. Lo que sí es bien conocido es que su capacidad diagnóstica se ve disminuída por la interposición de gas intestinal que impide la transmisión del ultrasonido y consecuentemente la visualización de la parte distal de la vía biliar. No obstante, su especificidad es superior al 91-95% y su valor predictivo positivo cercano al 80%. Por ello, si bien la ecografía no detecta la mayoría de las litiasis en la vía biliar, puede aceptarse que si se visualizan con claridad no sería necesario realizar más pruebas de imagen adicionales.¹²¹

7.3. Protocolo de estudio.

El estudio fue aprobado por el comité ético (Anexo B 5) y fue registrado en el Clinicaltrial.gov con la referencia NCT04625712. Se han seguido los estándares de las guías CONSORT.

Los pacientes diagnosticados de un primer episodio de pancreatitis aguda leve de etiología biliar fueron ingresados a cargo del equipo quirúrgico especializado en patología hepatobiliopancreática de cada uno de los diferentes hospitales participantes. Durante su estancia hospitalaria se manejaron médicamente siguiendo las directrices establecidas por las guías clínicas, y que posteriormente son detalladas.

La randomización fue realizada por el centro coordinador del estudio mediante una aleatorización simple, utilizando el sistema de sobre cerrado. Ésta fue llevada a cabo cuando se confirmaba la ausencia de complicaciones locales o sistémicas secundarias a la pancreatitis y se cumplían los siguientes criterios: bajos requerimientos de analgesia, tolerancia de la ingesta vía oral, previsión de alta hospitalaria en 1 o 2 días. En ese momento, el paciente era informado de las características del estudio y daba su consentimiento para poder ser incluido.

7.3.1. Manejo médico de la pancreatitis aguda leve

La mayoría de las pancreatitis agudas consisten en episodios leves que se resuelven en pocos días con medidas de soporte general. Hasta el momento actual ninguna terapia médica ha demostrado útil en el tratamiento de esta patología. El actual manejo incluye la resucitación con fluidos, la analgesia, la nutrición enteral precoz, y la rápida identificación de los casos graves.

La inflamación del páncreas y la consiguiente respuesta inflamatoria sistémica provocan extravasación de fluidos a un tercer espacio, que en casos graves conduce a hipovolemia e hipoperfusión y, finalmente, fallo orgánico; por lo que la reposición de líquidos es crucial.^{31, 47, 48} La IAP (International Association of Pancreatology) recomienda el uso de cristaloides, dado que el uso de coloides parece aumentar la mortalidad. Las recomendaciones actuales indican un aporte de entre 2.500-4.000 mL durante las primeras 24 horas, a una velocidad de 5-10 mL/kg por hora de solución cristaloides isotónica como Ringer Lactato.⁷¹ Volúmenes por debajo o por encima de estos niveles se asocian con un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad. Excepcionalmente, en aquellos pacientes con depleción importante de volumen que se manifiesta con

hipotensión y taquicardia, se podría iniciar una reposición más rápida con 20 mL/kg de líquido intravenoso administrado durante 30 minutos.¹²²⁻¹²⁴ De todas formas, es importante individualizar el aporte en función de la edad y comorbilidades del paciente, y es más adecuado monitorizar el volumen de administración para conseguir una frecuencia menor de 120 latidos por minuto, una presión arterial media de 65-85 mmHg, una diuresis de al menos 0,5-1 mL/kg a la hora y un hematocrito del 35-44%. Los requisitos de líquidos se vuelven a evaluar a intervalos frecuentes en las primeras 6 horas y durante las siguientes 24-48 horas, y se ajustan en función de la evaluación clínica y los valores de hematocrito y nitrógeno ureico en sangre.⁷⁰⁻⁷³ La reanimación agresiva de líquidos pasadas 48 horas puede no ser aconsejable ya que se ha relacionado con una mayor necesidad de intubación y un mayor riesgo de síndrome compartimental abdominal.¹²²⁻¹²⁴

El dolor abdominal suele ser el síntoma predominante en pacientes con pancreatitis aguda y debe tratarse con analgésicos. Ninguna estrategia analgésica se ha mostrado superior a otra, por lo que el tratamiento del dolor debe seguir los protocolos habituales, como puede ser la escala de dolor de la Organización Mundial de la Salud. Los opioides son seguros y efectivos para proporcionar control del dolor en pacientes con pancreatitis aguda. Resulta necesario una monitorización y una revaloración continua del dolor para el correcto ajuste.^{31, 78, 79}

Los pacientes con pancreatitis aguda deben ser monitorizados de forma estrecha en las primeras 24-48 horas. Se deben controlar los signos vitales, incluida la saturación de oxígeno. La diuresis debe medirse cada hora y el aporte de líquidos debe ajustarse para mantenerla por encima de 0,5-1mL/kg a la hora. Los electrolitos deben controlarse con frecuencia las primeras 48-72 horas.⁷⁰⁻⁷³

Evidencias recientes han demostrado que el uso de antibióticos de forma profiláctica en pacientes con pancreatitis aguda no supone una disminución significativa en cuanto a la mortalidad o morbilidad. Por lo tanto, su uso rutinario ya no se recomienda para todos los pacientes con pancreatitis aguda independientemente del tipo de pancreatitis aguda o de la gravedad de la misma. El uso de antibióticos sólo está indicado en caso de

sospecha o confirmación de infección. Los probióticos tampoco se han demostrado útiles.^{70-73, 78, 79}

Hasta el 20% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan una infección extrapancreática, por ejemplo, bacteriemia, neumonía o infección del tracto urinario, la cual se asocia con un aumento de la mortalidad.

En la pancreatitis aguda leve se debe reintroducir la dieta oral cuando el dolor remite, en ausencia de náuseas/vómitos e íleo, sin que sea necesario la normalización de los niveles de lipasa o amilasa.³¹

7.4. Objetivos

7.4.1. Objetivo principal

Como ya se ha especificado en el apartado de objetivos, el principal motivo de llevar a cabo el presente estudio es poder llegar a establecer el momento óptimo para la realización de la colecistectomía tras un primer episodio de pancreatitis aguda biliar leve. Para ello se determina la presencia de coledocolitiasis persistentes, y se registran el número de reingresos por otros eventos biliares previos a la cirugía.

Para poder establecer la presencia de coledocolitiasis persistentes tras un episodio de pancreatitis aguda biliar leve, todos los pacientes fueron estudiados preoperatoriamente o intraoperatoriamente mediante una prueba de imagen. Ésta podía ser una colangiopancreatografía por resonancia magnética (CRMN) realizada antes de la cirugía o una colangiografía intraoperatoria (CIO). La elección de una u otra depende de la disponibilidad, preferencias y habilidad del equipo quirúrgico. Ambas técnicas tienen la misma sensibilidad y especificidad para detectar coledocolitiasis.^{125, 126}

7.4.1.1. Colangiopancreatografía por resonancia magnética

En 1971 Raymond Damadian demostró que los distintos tejidos del cuerpo emiten señales de diferente naturaleza en respuesta a un campo magnético, e intuyó que este

hecho podría ser útil para detectar enfermedades; creando un año más tarde el primer equipo de resonancia magnética. Posteriormente, en 1973 el químico Paul Lauterbur en la Universidad de New York, codificó espacialmente la señal mediante la aplicación de gradientes magnéticos, para poder después reconstruir la imagen de manera similar a la tomografía computada. Y ese mismo año, el físico inglés Peter Mansfield de la Universidad de Nottingham, extendió el uso de los gradientes mediante un modelo matemático que producía señales que podían ser analizadas directamente, reduciendo mucho el tiempo de captura de imágenes, de horas a segundos, y producirlas con mejor definición.^{17, 127}

Tras estos descubrimientos el uso de la resonancia magnética para el estudio de diversas enfermedades fue extendiéndose a lo largo de los años. En 1991, Wallner BK, et al. describe por primera vez el uso de la resonancia magnética para la visualización de la vía biliar, denominando dicha exploración como colangiopancreatografía por resonancia magnética (CRMN).¹⁷

Actualmente, la resonancia magnética se considera la exploración estándar para el estudio de la vía biliar intra y extrahepática y el conducto pancreático, al tratarse de la técnica no invasiva más precisa para el diagnóstico de patologías a dicho nivel. No emplea radiación ionizante, ni precisa el uso de contraste endovenoso, y se trata de una prueba poco operador dependiente.

Se emplean secuencias potenciadas en T2 en las cuales las estructuras llenas de líquido estático o con movimiento muy lento como es la vía biliar y el conducto pancreático tienen una señal muy alta; mientras que el tejido circundante es de intensidad de señal reducida. Por tanto, permite distinguir fácilmente los conductos biliares de los vasos sanguíneos de su alrededor, al tener estos últimos una señal de intensidad muy baja. Esto permite obtener representaciones anatómicas del árbol biliar de gran resolución, y poder detectar litiasis en su interior. Además, la resonancia magnética permite adquirir imágenes en los tres planos del espacio, pudiendo realizar reconstrucciones en tres dimensiones.

Para el diagnóstico de coledocolitiasis la CRMN tiene una precisión del 83%, la sensibilidad oscila entre el 81% y el 88%, la especificidad entre el 73% y el 95%, el valor predictivo positivo entre el 63-97%, y el negativo entre el 84-100%. La sensibilidad disminuye para los cálculos menores de 5mm de diámetro, que pueden ser difíciles de distinguir disminuyendo la sensibilidad al 70%.

Sin embargo, no es posible realizarla en todos los pacientes. Está contraindicada en casos de obesidad mórbida, en pacientes claustrofóbicos, o portadores de ciertas prótesis metálicas, marcapasos, o desfibriladores autoimplantables no compatibles con el campo magnético que genera la resonancia. Y finalmente, el último inconveniente que presenta la CRMN es la falta de disponibilidad en todos los centros hospitalarios.¹²⁸⁻¹³¹

7.4.1.2. Colangiografía intraoperatoria

La colangiografía intraoperatoria (CIO) fue descrita por primera vez el 17 de octubre de 1931 en el III Congreso Argentino de Cirugía por Pablo Luis Mirizzi, como un método para explorar radiológicamente las vías biliares durante la cirugía por medio de la introducción de contraste.¹³² Posteriormente, en los años noventa dicho procedimiento también se introdujo en el abordaje laparoscópico.¹³³

Para la realización de la colangiografía intraoperatoria se debe realizar una adecuada disección del triángulo de Calot, con una correcta identificación del conducto cístico. A continuación, se inserta en el conducto cístico un clip distal para evitar salida de bilis de la vesícula o introducción de contraste en el interior de esta durante la realización de la CIO. Se realiza una pequeña incisión en la cara anterior del conducto cístico, justo por debajo del clip. A nivel de hipocondrio derecho se realiza una pequeña incisión, con el fin de poder introducir de manera percutánea un catéter de colangiografía que es insertado en la apertura llevada a cabo en el conducto cístico, el cual es fijado con un clip. En este momento el arco de rayos X es posicionado a nivel de hemiabdomen superior del paciente. Se administra a través del catéter de colangiografía el contraste yodado (Iomeron® 350mg iodine/ml, ROVI S.A.) diluido al 50% con suero fisiológico y se

obtienen las imágenes del árbol biliar para poder descartar la presencia de litiasis en su interior, además de poder definir bien su anatomía.

Este procedimiento añade un promedio de 16 minutos a la duración del procedimiento quirúrgico, y sólo en un 5% de los casos no es posible la canulación del cístico con el catéter de colangiografía. Principalmente, puede convertirse en un procedimiento difícil en los casos de intensa inflamación, fibrosis o adherencias (colecistitis aguda, vesícula escleroatrófica, cirugía previa), o variaciones anatómicas como un conducto cístico corto o presencia de válvulas de Heister que impiden el avance del catéter. Además de la imposibilidad de realizar la CIO, estas dificultades pueden favorecer las complicaciones específicas de esta técnica, tales como perforación de la vía y fuga biliar.

La CIO tiene una sensibilidad del 59%-100% y una especificidad del 93-100% para el diagnóstico de coledocolitiasis.^{134, 135}

7.4.2. Objetivos secundarios

Registro de las características demográficas de los pacientes, los parámetros analíticos, la dificultad técnica quirúrgica, y la morbilidad postoperatoria. A los 30 días tras la cirugía se realiza una visita postoperatoria, y a los 6 meses un seguimiento telefónico.

La dificultad técnica de la colecistectomía es determinada por el tiempo quirúrgico, la incidencia de conversión a cirugía abierta, y la dificultad subjetiva percibida por el cirujano.

7.5. Técnica quirúrgica de la colecistectomía

En cada uno de los hospitales se ha asignado un equipo de cirujanos con experiencia en cirugía hepatobiliar, habituados en el manejo de este tipo de patología y en la técnica quirúrgica.

La litiasis biliar es una de las patologías digestivas más frecuentes y esto hace de la colecistectomía uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentemente realizados.

A pesar de ello, ningún acto quirúrgico está exento de riesgo. La incidencia de lesiones de la vía biliar por laparoscópica es de 0,3-0,6%, siendo en cirugía abierta del 0,1-0,3%. Por vía laparoscópica son más complejas al ser más altas de localización, incluso intrahepáticas, con extirpación de largos segmentos de la vía biliar y con más riesgos de lesiones vasculares; sobre todo de la arteria hepática derecha, aunque también de la arteria hepática común y de la vena porta. Uno de los aspectos más determinantes que contribuye a disminuir su incidencia es conocer los diferentes factores de riesgo que se han relacionado con su aparición durante la colecistectomía. Alrededor del 70-80% de todas las lesiones iatrogénicas de la vía biliar son una consecuencia de la identificación errónea de la anatomía biliar. Las anomalías comunes responsables más frecuentes son las relacionadas con el conducto cístico y su inserción en el conducto hepático común, anomalías del conducto hepático derecho o de los sectores anterior y posterior derechos, y anomalías de la arteria hepática derecha. La hemorragia en el hilio hepático es el principal enemigo, ya que dificulta la correcta visualización de las estructuras. Los intentos de hemostasia a ciegas con clips o electrocauterio aumentan la probabilidad de lesiones del conducto biliar. Otros factores son: grandes cálculos biliares, conducto cístico corto, obesidad, exceso de grasa dentro del ligamento hepatoduodenal, y género masculino. El factor humano también tiene un papel crucial en la fisiopatología de estas lesiones. Una exagerada retracción cefálica o una inadecuada retracción lateroinferior pueden distorsionar la relación de la vía biliar principal.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷

La técnica de “visión crítica de seguridad” fue introducida por Strasberg en 1995 y se considera el estándar para realizar una colecistectomía segura. Ésta se basa en tres principios fundamentales: 1) el triángulo hepatocístico debe estar libre de tejido adiposo y fibrótico, y ni el colédoco ni el conducto hepático derecho deben exponerse; 2) el tercio inferior de la vesícula biliar debe estar separado del lecho hepático; 3) deben verse sólo dos estructuras que se introducen en la vía biliar.¹⁴⁸

Dentro de los diferentes abordajes descritos para evitar una lesión yatrogénica de la vía biliar destacan: a) el método infundibular, dónde se trabaja muy cerca de infundíbulo vesicular teniendo cuidado con el síndrome del “conducto cístico oculto”; b) la técnica de disección retrógrada desde el fondo de la vesícula biliar hasta el infundíbulo lejos del triángulo de Calot, dejando la vesícula dependiendo exclusivamente de la arteria cística y el conducto cístico; c) la colecistectomía subtotal o parcial, que consiste en dejar la pared posterior de la vesícula adherida al hígado y asegurar el conducto cístico en su origen.¹⁴⁹⁻¹⁵⁰

Algunos autores también propusieron el “método B-SAFE”, mediante el uso de cinco puntos de referencia anatómicos (B, conducto cístico; S, surco de Rouvière; A, arteria hepática; F, fisura umbilical; E, entérico/duodeno).¹⁵⁰

A pesar de la gran cantidad de publicaciones, todavía no hay consenso sobre qué método es mejor para su prevención. En general, la principal recomendación en todos los casos de colecistectomía complicadas es que el cirujano no debe dudar en la conversión.

En el presente estudio, se ha optado por la realización de la colecistectomía por vía laparoscópica realizada por un equipo de cirujanos expertos en cirugía hepatobiliar, siguiendo todas las recomendaciones de colecistectomía segura.^{151, 152}

Concretamente, en todos los pacientes se han seguido los siguientes pasos. Tras la preparación del paciente se procede a colocar los trócares en posición francesa o americana según preferencia del cirujano. En la francesa el paciente se coloca con piernas abiertas, cirujano entre ellas y ayudante a la izquierda del paciente; en cambio, en la americana el paciente se coloca con piernas cerradas, el cirujano se coloca a su izquierda y el ayudante frente a él o a su izquierda. Se opta por un trócar umbilical para la óptica y otros tres trócares accesorios distribuidos por el abdomen según sea técnica francesa o americana (Figura 12 y 13).

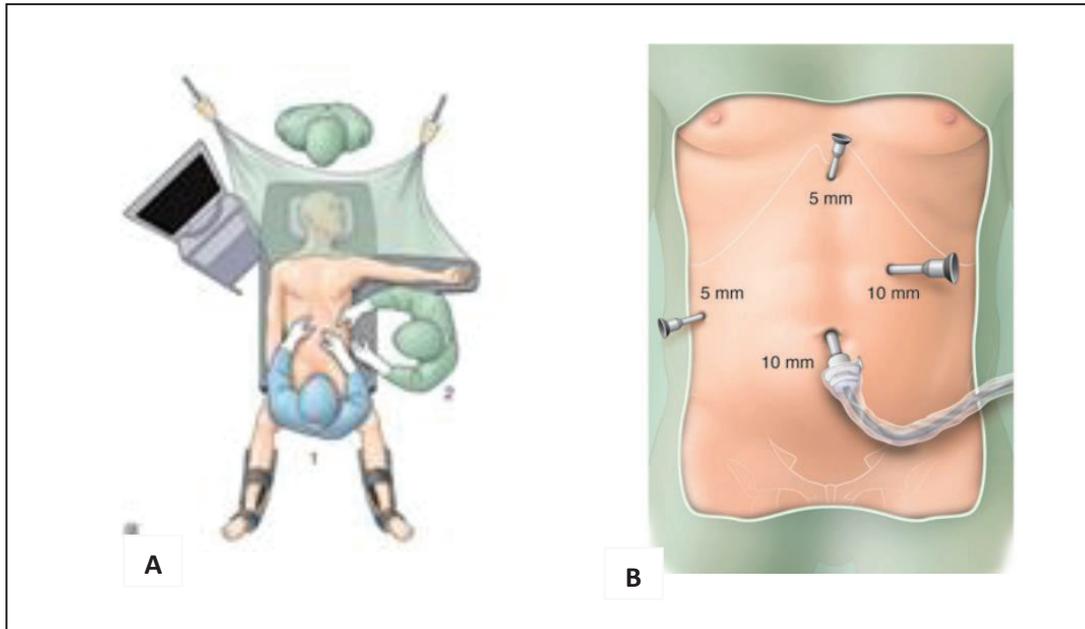


Figura 12. ¹³⁶

A. Colocación del paciente, cirujano (1) y ayudante (2) según técnica francesa.
 B. Colocación de trócares según técnica francesa para la colecistectomía.

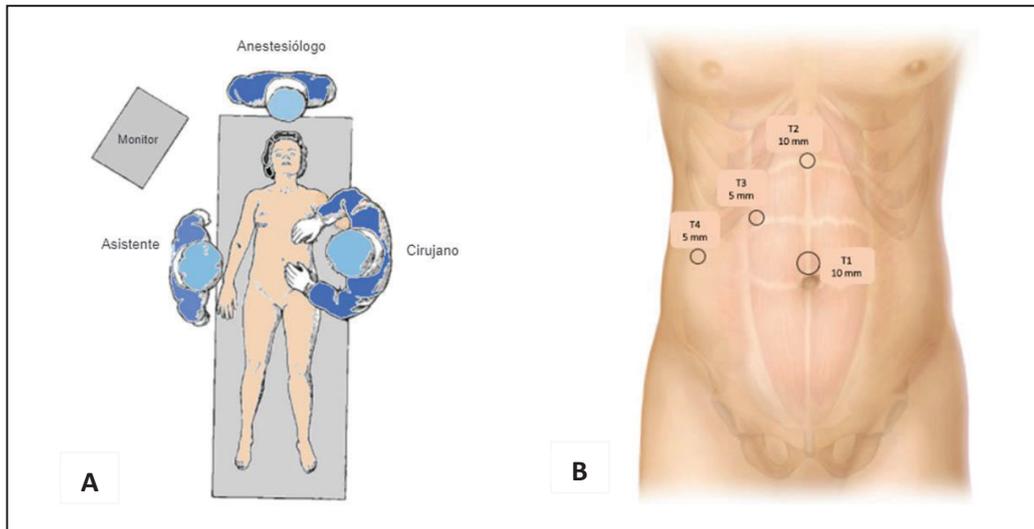


Figura 13. ¹³⁶

A. Colocación del paciente, cirujano y ayudante según técnica americana.
 B. Colocación de trócares según técnica americana para la colecistectomía.

Se inicia la cirugía liberando eventuales adherencias vesiculares a estructuras adyacentes. A continuación, se procede con la tracción del fundus vesicular en sentido cefálico y hacia la pared para exponer el Hartman. Se disecan las hojas peritoneales medial y lateral del ligamento hepatoduodenal para exponer el triángulo de Calot que se delimita, tal y como ya hemos comentado anteriormente, en su límite inferior por el conducto cístico y la vesícula, en su límite medial por la vía biliar principal, y en su límite superior por el lecho hepático. En su interior se debe encontrar la arteria cística.

Se prosigue con la disección del pedículo de abajo hacia arriba, hasta identificar y exponer adecuadamente el conducto cístico y la arteria cística. En este momento se procede al doble clipaje de ambas estructuras por separado y sección de las mismas.

Se sigue con la liberación del lecho vesicular mediante gancho o tijera con electrocauterio. Es preciso asociar hemostasia del lecho hepático si es necesario. Es importante realizarla en el plano adecuado (subseroso) para evitar la apertura de la pared vesicular o el daño del lecho hepático. Tras completar la colecistectomía retrógrada se comprueba la hemostasia y se realiza aspiración y lavado si procede a nivel perihepático.

Se extrae la vesícula mediante endobolsa a través de la incisión umbilical, se retiran los trócares bajo visión directa y se procede a la extracción del neumoperitoneo y cierre de la pared abdominal.^{136, 144, 151, 152}

7.6. Tratamiento de la coledocolitiasis

En la actualidad existen dos enfoques terapéuticos para la extracción de las litiasis coledocianas: la vía endoscópica mediante CPRE y la vía quirúrgica mediante exploración laparoscópica de la vía biliar principal. La primera estrategia se denomina abordaje en dos tiempos, puesto que incluye de forma general la colecistectomía laparoscópica diferida. Y por el contrario, la vía totalmente laparoscópica recibe el nombre de abordaje en un tiempo, ya que durante el mismo procedimiento se efectúa tanto la colecistectomía como la extracción de los cálculos de la vía biliar.¹⁴⁴

Numerosos ensayos clínicos y metaanálisis realizados en los últimos 15 años han tratado de establecer la superioridad de una estrategia sobre la otra. Ambos abordajes presentan una eficacia similar para la eliminación de las litiasis coledocianas. Aunque las complicaciones principales de ambos procedimientos son diferentes. En el caso de la CPRE es el desarrollo de pancreatitis, y en la cirugía en un tiempo las fístulas biliares. Sin embargo, la morbilidad y mortalidad global asociadas para ambos enfoques son también equivalentes.^{144, 153-155}

De forma general, los fracasos en la extracción endoscópica de litiasis localizadas en la vía biliar principal se resuelven mediante cirugía, y a su vez, cuando la extracción transcística o por coledocotomía no ha sido posible, los pacientes son sometidos a una CPRE. La conclusión es que ambos abordajes deben coexistir y que cada centro debe optar por su propia preferencia en función de su experiencia acumulada y sus resultados.

Con independencia del abordaje preferencial de cada centro hospitalario, existen escenarios clínicos que aconsejan el empleo de una u otra técnica. Aquellos pacientes con antecedentes quirúrgicos de realización de una derivación en Y de Roux o incluso en Billroth II pueden tener un acceso papilar dificultoso por vía endoscópica, aconsejándose el abordaje quirúrgico laparoscópico o abierto. En cambio, en casos de litiasis coledocianas numerosas, enclavadas en la papila, o pacientes con anatomía del conducto cístico y colédoco poco favorable para el abordaje quirúrgico, es preferible optar en primer lugar por el tratamiento endoscópico.¹⁴⁴

En el presente estudio, si tras realización de una CRMN o una CIO se diagnostica de una coledocolitiasis se procede a su extracción de manera preoperatoria mediante una CPRE o intraoperatoriamente a través de la exploración de la vía biliar. Ambos procedimientos tienen una misma morbilidad y la elección de uno u otro no va a influir en los resultados del estudio.

7.6.1. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

Como ya se ha adelantado en la introducción, la CPRE es una técnica endoscópica y radiológica para el diagnóstico y sobre todo tratamiento de las enfermedades del árbol

biliar. Sin embargo, es un procedimiento intervencionista no exento de morbilidad ni mortalidad, presentado una tasa de complicaciones globales del 4-16%, complicaciones mayores del 4-5% y mortalidad del 0,12-1,5%. Por tanto, en la actualidad no debe efectuarse una CPRE si no es en el contexto de un abordaje terapéutico justificado.^{104, 156-158}

Se estima que la sensibilidad de la CPRE para la identificación de coledocolitiasis es del 80-97%, con una especificidad del 99-100%, un valor predictivo positivo del 79-100%, un valor predictivo negativo del 93-96% y una precisión del 89-97%.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ Dentro de sus ventajas cabe destacar que proporciona una imagen de excelente calidad, facilitando su interpretación; y que permite la extracción de cálculos y drenaje de la vía biliar en un mismo tiempo.¹⁵⁹

Para la realización del procedimiento se requiere de sedación profunda del paciente y colocación del mismo en decúbito lateral izquierdo en una sala provista de rayos X. Se introduce por la boca un endoscopio específico denominado duodenoscopio hasta visualizar correctamente la desembocadura de la vía biliar principal al duodeno. A continuación, se procede a la canulación de la papila mediante la introducción de un catéter que permite la inyección de contraste radiológico para dibujar la anatomía del árbol biliar. Para poder canular la papilar es preciso seccionar su esfínter mediante el uso de electrocauterio.

La esfínterotomía generalmente es posible efectuarla en el 95-100% de los casos. Tras ella, se estima que entre el 85-90% de los cálculos del colédoco pueden ser extraídos mediante una técnica endoscópica estándar con un balón o una canastilla helicoidal (cesta de Dormía). Alrededor del 10 al 15% restante presentan litiasis que no se pueden extraer con la técnica convencional.^{160, 161} En general, son cálculos que miden más de 15mm, se encuentran impactados o se sitúan proximales a una estenosis; pero existen otros factores de riesgo que son resumidos en la tabla 13.¹⁶²

CATEGORIA	FACTORES DE RIESGO
Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Edad >65 años. • Alteración anatómica por cirugía previa (duodenopancreatectomía, reconstrucciones en Y de Roux).
Litiasis coledociana	<ul style="list-style-type: none"> • Litiasis >15mm. • Litiasis alargadas u ovaladas. • Localización periampular con o sin impactación. • Litiasis migradas a conductos intrahepáticos. • Litiasis múltiples.
Anatomía vía biliar	<ul style="list-style-type: none"> • Angulación distal del colédoco (<135°). • Colédoco redundante, de gran capacidad. • Estenosis distal. • Síndrome de Mirrizi.

Tabla 13. Factores de riesgo para la extracción endoscópica de coledocolitiasis.¹⁶²

En situaciones de coledocolitiasis complejas de difícil extracción existen técnicas alternativas para aumentar la tasa de éxito de la CPRE.¹⁶³ Estas son: el uso de una endoprótesis biliar, la dilatación endoscópica papilar con balón y el uso de la litotricia mecánica o hidráulica para la fragmentación de las litiasis.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷

Finalmente, algunos centros han logrado protocolizar la CPRE junto a la colecistectomía laparoscópica en un solo acto efectuándola en el quirófano. Si bien este abordaje ofrece las máximas ventajas para el paciente, resulta organizativamente muy complejo.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

7.6.2. Exploración intraoperatoria vía biliar

La principal ventaja que presenta el tratamiento de la coledocolitiasis en un tiempo respecto a la realización de una CPRE peroperatoria y posterior colecistectomía, es como su propio nombre indica, la resolución de una patología compleja en un solo acto terapéutico.

Existen dos estrategias para la extracción quirúrgica de coledocolitiasis por vía laparoscópica. Estas son: el abordaje transcístico y el abordaje transcoledociano.

El abordaje transcístico está especialmente indicado para las litiasis únicas inferiores a 5mm que se alojan en la vía biliar de menos de 8mm, aunque se tratan de indicaciones relativas, dado que en función de la experiencia del equipo quirúrgico se pueden tratar mediante dicho abordaje litiasis de mayor tamaño, si el diámetro del conducto cístico lo permite, y también es posible la extracción de más de un cálculo a través de esta vía.

Si tras la realización de la CIO se detectan coledocolitiasis, el abordaje transcístico es la primera opción recomendada en la gran mayoría de casos. En primer lugar, se puede intentar desplazar la litiasis de la vía biliar hacia el duodeno mediante la inyección de suero fisiológico a alta presión a través del mismo catéter de colangiografía o una sonda insertada en el conducto cístico. Para ayudar el paso de la litiasis a través de la papila se puede administrar 1mg glucagón vía endovenosa con la intención de facilitar la relajación de sus fibras musculares. En caso de fracasar dicha técnica, se procede a la introducción transcística de una canastilla de Dormía para conseguir la extracción de la coledocolitiasis. En este caso es posible complementar el procedimiento mediante el uso de rayos X con escopia continua, el empleo del coledoscopio de 3mm o la ecografía intraoperatoria.^{154, 155}

La principal ventaja del abordaje transcístico es que evita la coledocotomía y su sutura posterior. Por tanto, el riesgo de fístula biliar y estenosis del colédoco es muy bajo.

No obstante, este acceso presenta también inconvenientes y limitaciones. Si la implantación del cístico es muy angulada o discurre paralelo al colédoco, la

maniobrabilidad para la extracción de las litiasis puede resultar difícil. Además, los cálculos de gran tamaño no siempre pueden ser retirados a través del conducto cístico. Para ello, actualmente hay centros que realizan su fragmentación con láser para poder permitir su eliminación transcística.^{164, 167}

El abordaje transcoledociano es empleado cuando los cálculos son de gran tamaño y numerosos. Requiere una vía biliar de al menos 8-10mm para evitar la estenosis biliar tras el cierre.

La coledocotomía se realiza longitudinal. De la misma manera que en el abordaje transcístico, la exploración de la vía biliar se puede realizar mediante el uso de colangiografía, coledoscopia de 3mm o 5mm o ecografía intraoperatoria. En todos los casos se debe realizar una exploración completa, desde la papila hasta las ramificaciones sectoriales.¹⁴⁴

La extracción de las litiasis se realiza mediante lavado a presión con una sonda, el uso balón de Fogarty o de la cestilla de Dormia. Asegurada la limpieza de la vía biliar bajo visión directa, se debe proceder al cierre del colédoco. Clásicamente se optaba por un cierre sobre tubo de Kehr, dado que permite un cierre sin tensión que conlleva una disminución del riesgo de estenosis de la vía biliar, evita la hipertensión biliar tras el cierre fisiológico de la papila reduciendo así la fístula postoperatoria y finalmente permite una instrumentación del colédoco a través de la fístula dirigida que deja el tubo. En la actualidad referidos beneficios han quedado minimizados o descartados.¹⁷¹ Se considera que la coledocorrafia primaria con sutura 5-0 permite una estanqueidad suficiente para impedir la fístula biliar o al menos minimizar su repercusión clínica si se mantiene un drenaje aspirativo los primeros días postoperatorios. En función de la experiencia de cada equipo quirúrgico se puede realizar una sutura continua o con puntos sueltos; el uso de sutura monofilamento o barbada. Todos los procedimientos son equivalentes, y la morbilidad postoperatoria viene determinada en gran parte por la curva de aprendizaje del equipo quirúrgico. En el presente estudio, todos los hospitales participantes tienen amplia experiencia en dicho abordaje quirúrgico.^{154, 155}

7.7. Cálculo de la muestra

Tras un episodio de pancreatitis aguda biliar leve existe un riesgo elevado de volver a padecer otro evento biliar. En estudios previos se ha demostrado que si la colecistectomía se realiza de manera temprana el número de reingresos es menos elevado, respecto la cirugía tardía.⁶⁸⁻⁷³ Teniendo en cuenta este hecho, aceptando un riesgo alfa de 0.005 y un riesgo beta de 0.2, son necesarios 100 pacientes para poder obtener unos resultados estadísticamente significativos en cuanto a la incidencia de reingresos por otros eventos biliares previos a la cirugía, esperados del 0.17 en el grupo cirugía temprana y 0.005 en el grupo tardía con unas pérdidas de seguimiento del 1%.

7.8. Análisis estadístico

El análisis estadístico ha sido realizado con el programa IBM SPSS Statistics versión 26, de manera ciega.

Se ha realizado un análisis por protocolo, detallando las características demográficas y los datos clínicos de la pancreatitis aguda para poder estudiar la homogeneidad entre grupos.

El análisis comparativo entre grupos de las variables continuas se ha realizado con la prueba T Student o Mann-Whitney U; y las no paramétricas o variables categóricas mediante la Chi cuadrado o el test exacto de Fisher. Todas las pruebas binomiales fueron bilaterales y el nivel de significación estadística se estableció en 0,05.

8. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero 2017 y junio 2019, 228 pacientes diagnosticados de un primer episodio de pancreatitis aguda biliar leve fueron incorporados en el estudio.

Siguiendo las recomendaciones de las guías CONSORT, en la figura 14 (página 114) se describe el diagrama de flujo que refleja cómo fueron incluidos dichos pacientes.

Concretamente, en el presente estudio participaron seis hospitales integrantes del sistema de salud público de Catalunya. Dentro de la extensa área poblacional de referencia que representan, durante el periodo anteriormente citado, se diagnosticaron 642 pacientes con pancreatitis aguda biliar leve tributarios de entrar en el estudio. Se excluyeron 414 pacientes por razones diversas. La gran mayoría, 256, porque no cumplían criterios de inclusión; 63 tenían algún criterio de exclusión; y 95 por razones personales rechazaron su participación. Finalmente fueron incluidos 228.

Tras la randomización de los pacientes, 112 acabaron en el grupo A, es decir en la rama de tratamiento de colecistectomía a los 7 días tras la resolución clínica del episodio de pancreatitis aguda; y 116 en el grupo B, por tanto, realización de la colecistectomía a las 4 semanas.

Todos los pacientes fueron seguidos durante 6 meses. Así pues, el estudio finalizó en diciembre 2019 tras acabar la totalidad del periodo de seguimiento. Tras ello, la muestra final de pacientes fue de 198; 98 en el grupo A y 100 pacientes en el grupo B.

En el grupo de colecistectomía a los 7 días fueron eliminados del análisis final 14 pacientes. 3 de ellos no pudieron ser intervenidos quirúrgicamente en el momento determinado por la randomización; 1 paciente por elevado riesgo quirúrgico, otro por retrasar la cirugía por motivos personales y un tercero por no estar disponible el quirófano en la fecha asignada. Por otra parte, hubo un paciente que no completó el seguimiento de los 6 meses; y 10 pacientes no realizaron el estudio preoperatorio o intraoperatorio para excluir la presencia de alguna coledocolitiasis persistente, hecho imprescindible para poder ser incluido en el estudio.

Respecto al grupo de colecistectomía a las 4 semanas, 16 pacientes fueron eliminados del análisis estadístico final. En este caso, 3 pacientes no pudieron ser intervenidos por elevado riesgo quirúrgico y uno demoró la cirugía por motivos personales. Otros 3 pacientes no completaron el seguimiento completo, y 9 pacientes no realizaron el estudio por imagen para determinar la existencia de coledocolitiasis.

Con el fin de determinar la homogeneidad entre grupos se determinaron las características demográficas de los pacientes del estudio (Tabla 14).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, edad o comorbilidad basal.

En ambos grupos se han incluido más mujeres que hombres (60,8% mujeres grupo A, 60,4% mujeres grupo B), y la edad en ambos grupos es alrededor de los 60 años de media. En un 77,3% de los pacientes del grupo A y un 78,2% del grupo B presentan alguna comorbilidad basal. Dentro de ellas destaca la hipertensión arterial (39,2% grupo A, 42,6% grupo B), y presencia de alguna cirugía previa; siendo abdominal en el 22,7% de los pacientes del grupo colecistectomía temprana y 20,8% del grupo de cirugía tardía.

Por otra parte, también se ha analizado las características de la pancreatitis aguda en ambos grupos, con la intención de estudiar la homogeneidad de grupos (Tabla 14).

En todos los casos se trataron de pancreatitis aguda leve según criterios de Atlanta y la etiología biliar fue confirmada en el 100% de los pacientes.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los días de evolución de la pancreatitis o a los días de ingreso hospitalario, que fueron de $4,6 \pm 2,6$ en el grupo A, y $4,4 \pm 2,3$ en el grupo B.

Finalmente, también se han analizado los valores de la analítica de sangre realizada en el momento del diagnóstico de la pancreatitis sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Todos los pacientes presentaron una leve leucocitosis, con discreta hiperbilirrubinemia ($31,9 \pm 31,0$ $\mu\text{mol/L}$ en el grupo A, $34,7 \pm 29,2$ $\mu\text{mol/L}$ en el

grupo B), una leve elevación de la PCR, y presencia de hiperamilasemia superior tres veces o más al valor normal de referencia.

	GRUPO A Colecistectomía a los 7 días	GRUPO B Colecistectomía a las 4 semanas	Valor p
Sexo			
Hombre	38 (39.2%)	40 (39.6%)	0.951
Mujer	59 (60.8%)	61 (60.4%)	
Edad	60.5 ± 17.7	60.2 ± 17.7	0.859
Comorbilidades	75 (77.3%)	79 (78.2%)	0.879
Hipertensión arterial	38 (39.2%)	43 (42.6%)	0.627
Diabetes	11 (11.3%)	10 (9.9%)	0.742
Cardiopatía	9 (9.3%)	19 (18.8%)	0.054
Neumopatía	7 (7.2%)	18 (17.8%)	0.025
Enfermedad neurológica	7 (7.2%)	8 (7.9%)	0.851
Vasculopatía	5 (5.2%)	5 (5%)	1.000
Cirugía abdominal	22 (22.7%)	21 (20.8%)	0.747
Cirugía torácica	1 (1%)	1 (1%)	1.000
Otras cirugías	28 (28.9%)	37 (36.6%)	0.245
Otras enfermedades	52 (53.6%)	57 (56.4%)	0.689
Días de evolución de la pancreatitis	1.7 ± 1.9	2.2 ± 2.2	0.068
Días de ingreso por pancreatitis	4.6 ± 2.6	4.4 ± 2.3	0.788
Resultados analíticos			
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	11.6 (±4.1)	11.6 (±4.6)	0.909
Bilirrubina (µmol/L)	31.9 (±31.0)	34.7 (±29.2)	0.250
Amilasa (U/L)	1803.7 (±1524.7)	1734.2 (±1208.2)	0.863
GOT (UI/L)	286.8 (±303.5)	288.1 (±264.6)	0.958
GPT (UI/L)	285.7 (±265.4)	241.1 (±230.5)	0.270
Proteína C reactiva (mg/L)	38 (±65.6)	24 (± 40.4)	0.460
Días entre la randomización y la cirugía	6.5 ± 4.1	28 ± 9.9	<0.005

Tabla 14. Características demográficas, y resultados analíticos de la pancreatitis.

La randomización de los pacientes fue llevada a cabo cuando presentaban un adecuado control del dolor, toleraban la ingesta de la dieta, los marcadores analíticos inflamatorios mejoraban y había una previsión de alta en 24-48 horas.

Tras el alta hospitalaria, los pacientes reingresaban para realización de la cirugía según fecha prevista por randomización; excepto en 9 casos (9.3%) donde la colecistectomía se realizó en el mismo ingreso por pancreatitis.

El periodo entre la randomización y la cirugía fue de 6.5 ± 4.1 días en el grupo de cirugía temprana, y de 28.0 ± 9.9 en el de cirugía tardía.

Antes de la intervención quirúrgica, 7.2% pacientes del grupo A presentó otro evento biliar que precisó de reingreso hospitalario. Concretamente, 3 presentaron un nuevo episodio de pancreatitis aguda, leve en todos los casos; 3 casos desarrollaron una colecistitis, con lo que la cirugía se tuvo que adelantar; y un paciente acudió a urgencias por un cólico hepático que fue resuelto con analgesia vía endovenosa.

En el grupo B, fueron registrados el doble de eventos biliares recurrentes preoperatorios (15.8%) ($p= 0.058$). En este caso, 10 pacientes presentaron otro episodio de pancreatitis aguda leve y 6 de ellos cólicos hepáticos resueltos con tratamiento médico.

Estos nuevos eventos biliares, en un 4.1% de los pacientes del grupo cirugía temprana y un 7.9% del grupo de cirugía tardía conllevaron tener que cambiar la fecha de la cirugía prevista según randomización.

Este nuevo ingreso supuso una estancia media de 4 días en el grupo A, y 5,3 días en el grupo B. (Tabla 15).

	GRUPO A Colecistectomía a los 7 días (n=98)	GRUPO B Colecistectomía a las 4 semanas (n=100)	Valor p
Reingreso por otro evento biliar previo a la cirugía	7 (7.2%) CI95%: (3.0% – 14.3%)	16 (15.8%) CI95%: (9.3% – 24.5%)	0.058
Cambia la fecha de la cirugía	4 (4.1%) CI95%: (1.1% – 10.2%)	8 (7.9%) CI95%: (3.5% – 15.0%)	0.263
Días de ingreso	4 ± 3.4	5.3 ± 6.5	0.943
Reingreso por patología no biliar	1 (1%)	1 (1%)	1.000
Cambia la fecha de la cirugía	1 (1%)	1 (1%)	1.000

Tabla 15. Incidencia reingresos previos a la cirugía.

Así mismo, durante el periodo comprendido desde el alta hospitalaria por la pancreatitis aguda y la fecha de la cirugía, tanto en el grupo de colecistectomía a los 7 días como en el de cirugía a las 4 semanas, un paciente reingresó por una patología de etiología no biliar que motivó un cambio en la fecha de la cirugía. Se trata de un paciente que presentó una neumonía y otro con patología cardíaca de debut que precisó de estudio cardiológico exhaustivo antes de poderlo someter a una anestesia general.

En ambos grupos la cirugía fue realizados por el mismo equipo de cirujanos con amplia experiencia en cirugía de la litiasis biliar.

En cuanto al tipo de cirugía no han existido diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En la gran mayoría de casos se realizó la colecistectomía laparoscópica; 59.8% en el grupo A, 65.3% en el grupo B. En segundo lugar, el procedimiento quirúrgico más realizado fue la colecistectomía laparoscópica con exploración de la vía biliar; 37,1% en el grupo A, 31,7% en el grupo B. En un caso del

grupo de cirugía tardía se realizó cirugía abierta al tratarse de un paciente con comorbilidad basal que contraindicaba el uso del abordaje laparoscópico. Y respecto la tasa de conversión a cirugía abierta en el grupo A hubo 3 casos (3,1%), y en grupo B 2 (2%).

Para definir el grado de dificultad de la cirugía se estimó el tiempo quirúrgico y la dificultad técnica subjetiva percibida por el cirujano que fue considerada fácil o con mínimas dificultades en el 85.9% de los casos. En ambos aspectos no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 16).

Respecto a la tasa de complicaciones postoperatorias, esta fue baja y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Concretamente, en el grupo cirugía temprana fueron registradas dos casos con complicaciones postoperatorias (2.1%). El primer paciente padeció una fuga biliar de bajo débito correctamente recogida por el drenaje intraabdominal y sin repercusión clínica que cedió tras manejo conservador. Y el segundo caso se trató de un paciente con un pico febril que tras la realización de pruebas diagnósticas no se encontró su causa y esta cedió con simple tratamiento sintomático.

En el grupo B fueron registrados 4 casos de complicaciones postoperatorias (4%), dos de ellos requiriendo reintervención quirúrgica (2%). En esta ocasión las complicaciones registradas fueron: (1) paciente con colección intrabdominal sobreinfectada que requiere de tratamiento antibiótico; (2) paciente con un hematoma en pared abdominal a nivel de la inserción de uno de los trócares de laparoscopia; (3) paciente con sangrado intrabdominal a nivel de lecho quirúrgico que precisa de reintervención por hemoperitoneo; (4) paciente con coleperitoneo por una fuga biliar a través de un conducto de Luschka que requirió también de reintervención. Este último paciente acabo en exitus.

La estancia media postoperatoria fue de un día (1-10), sin diferencias entre ambos grupos.

	GRUPO A Colecistectomía a los 7 días	GRUPO B Colecistectomía a las 4 semanas	Valor p
Tipo cirugía			
Colecistectomía laparoscópica	58 (59.8%)	66 (65.3%)	0.715
Colecistectomía laparoscópica con exploración de la vía biliar	36 (37.1%)	32 (31.7%)	
Cirugía abierta	0 (0%)	1 (1%)	
Conversión	3 (3.1%)	2 (2.0%)	
Dificultad técnica			
Fácil o escasas dificultades	81 (83.5%)	89 (88.1%)	0.642
Difícil con problemas de disección	13 (13.4%)	10 (9.9%)	
Conversión a cirugía abierta	3 (3.1%)	2 (2%)	
Tiempo quirúrgico (minutos)	76.2 ± 37	72.1 ± 29.3	0.767
Complicaciones	2 (2.1%)	4 (4.0%)	0.683
Fuga biliar	1 (Clavien Dindo I)	1 (Clavien Dindo V)	
Sangrado intrabdominal	0	1 (Clavien Dindo III)	
Sangrado pared abdominal	0	1 (Clavien Dindo I)	
Colección intrabdominal	0	1 (Clavien Dindo II)	
Fiebre de origen desconocido	1 (Clavien Dindo I)	0	
Reintervención	0 (0%)	2 (2%)	<0.005
Exitus	0 (0%)	1 (1%)	

Tabla 16. Características de la cirugía

Todos los pacientes fueron sometidos a un estudio de imagen para descartar la presencia de una coledocolitiasis persistente antes o durante la cirugía.

En el grupo A, a 65 pacientes se les realizó una CRMN preoperatoria y 33 pacientes una CIO. Y en el grupo B, 75 pacientes fueron sometidos a una CRMN, y 25 a una CIO.

Un total de 19 pacientes (8,3%) fueron diagnosticados de una coledocolitiasis persistente, 11 mediante una CRMN y 8 durante la realización de la CIO.

A 6 pacientes (31,58%) se les practicó una CPRE preoperatoria, y a los 13 restantes (68,42%) la extracción de la coledocolitiasis se realizó durante la colecistectomía laparoscópica (Tabla 17).

	GRUPO A Colecistectomía a los 7 días	GRUPO B Colecistectomía a las 4 semanas	Valor p
Incidencia coledocolitiasis	10 (9%) CI95%: (4.4% – 15.9%)	9 (7.7%) CI95%: (3.6% – 14.1%)	0.719
Resolución coledocolitiasis			
- <u>CPRE preoperatoria</u>	2 (20%)	4 (44.5%)	
- <u>Intraoperatoriamente</u>			
Extracción laparoscópica transcística	7 (70%)	4 (44.4%)	
Extracción laparoscópica mediante coledocotomía	1 (10%)	1 (11.1%)	

Tabla 17. Incidencia y resolución de coledocolitiasis.

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al número de coledocolitiasis; 10 (9%) en el grupo de cirugía temprana y 9 (7.7%) en el grupo de cirugía tardía ($p= 0.719$). Y no se encontraron complicaciones secundarias a la CPRE o la exploración laparoscópica de la vía biliar.

Estos últimos datos son los que se han tenido en cuenta para la escritura del artículo publicado a raíz de la realización de dicho estudio.

Respecto a la incidencia de readmisión tras la colecistectomía, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (3.1% grupo A vs 4.0% grupo B).

En el grupo de cirugía temprana, dos pacientes reingresaron por un nuevo episodio de pancreatitis aguda biliar leve, y un paciente por ictericia obstructiva. Se realizó estudio de imagen por CRMN que descartó presencia de coledocolitiasis o barro en la vía biliar principal. Y en ningún caso se requirió de tratamiento invasivo.

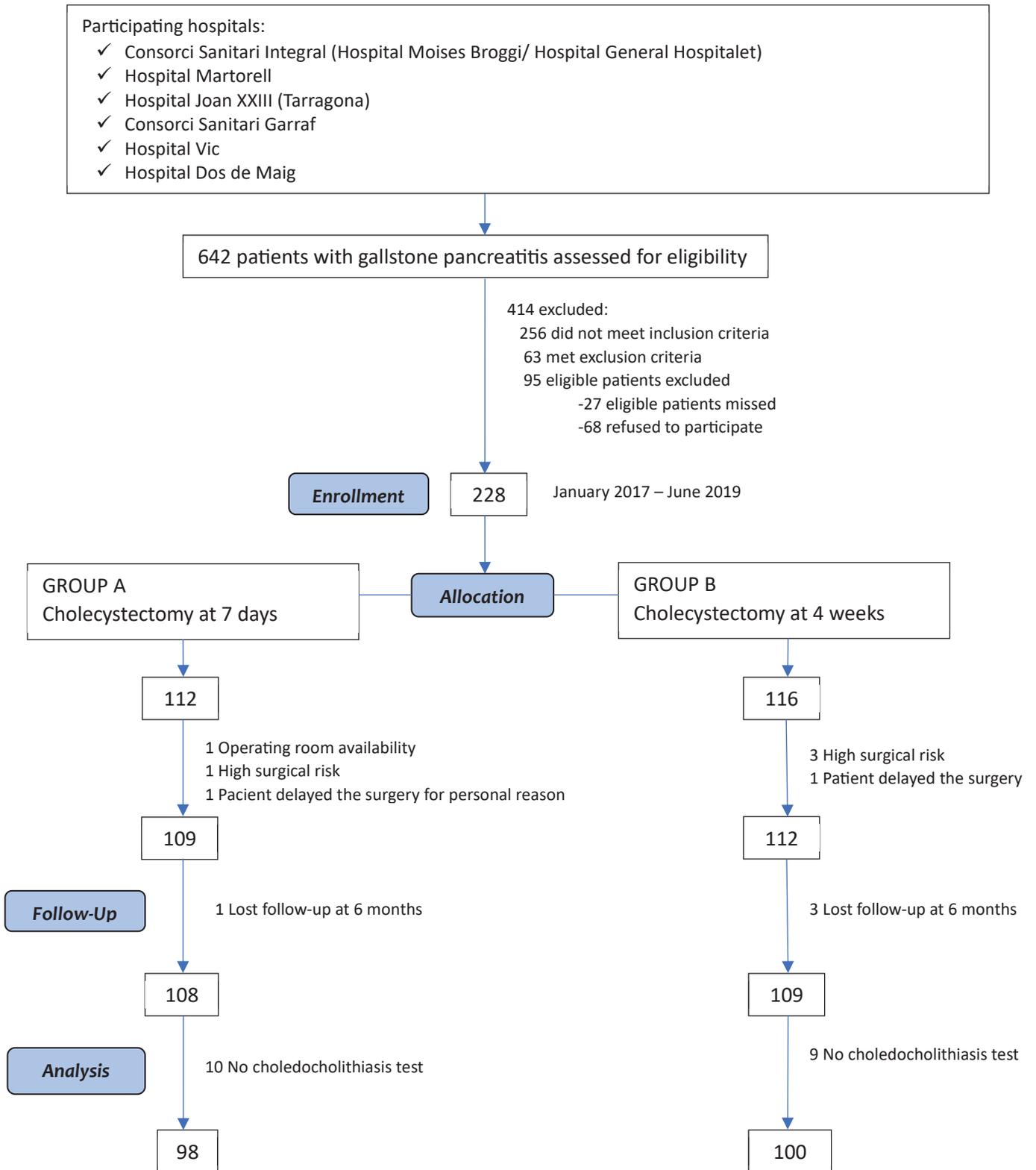
En el grupo de cirugía tardía reingresaron 4 pacientes. Tres de ellos por pancreatitis aguda biliar leve que de la misma manera que en el grupo A se realizó estudio con imagen del árbol biliar que descarta patología. Y un caso de coledocolitiasis persistente que precisó de una CPRE, sin complicaciones posteriores.

Tras un análisis de regresión, no se ha llegado a determinar que ningún valor analítico ni la edad o sexo del paciente esté relacionado con una mayor incidencia de coledocolitiasis.

Finalmente, se ha analizado por separado el subgrupo de pacientes mayores de 75 años encontrándose que su proporción es homogénea en ambos grupos; 20,6% grupo A, 23,8% grupo B, $p=0,595$. En este subgrupo de pacientes, el 16,7% fueron ASA I, 70,7% ASA II, y 12,6% ASA III. En este estudio no se han excluido los pacientes mayores de 75 años ASA III (5.59%).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los reingresos o complicaciones postoperatorias en este subgrupo de pacientes.

Figura 14. CONSORT flowchart.



9. DISCUSIÓN

El páncreas es un órgano de localización retroperitoneal que presenta una fisiología muy compleja. Todo ello ha conllevado que sus conocimientos anatómicos, fisiológicos y, sobre todo, las distintas enfermedades que asientan sobre él hayan sido descritas recientemente en la historia. Y que incluso hoy en día, aún haya muchos aspectos sobre el manejo de su patología pendientes de validar por estudios con evidencia científica suficiente para poder generar conclusiones firmes y aplicables en la práctica clínica diaria.

De hecho, como se ha expuesto a lo largo de la introducción, la primera descripción detallada de la fisiopatología de la pancreatitis aguda fue realizada en el siglo XIX por Reginald Herber Fitz en su publicación en la revista Boston Medical and Surgical Journal del año 1889. Antes de ello únicamente se disponían de descripciones anatómicas en la mesa de autopsias de pacientes que presentaban previamente a su fallecimiento dolor abdominal.

Posteriormente, se fueron sucediendo varios progresos en el estudio de la pancreatitis, pero se podría decir, que uno de los mayores avances en el campo de la pancreatología ocurrió en el siglo XX con la aparición de las técnicas de laboratorio que permitieron la determinación de la amilasa y la lipasa en sangre. Puesto que su descubrimiento permitió llegar a un diagnóstico rápido y certero de pancreatitis, con una simple anamnesis, una correcta exploración física y una analítica de sangre.

Actualmente es bien conocido, y estudios de alta calidad lo certifican, que la activación de enzimas pancreáticas antes de su llegada al duodeno puede ocasionar una inflamación y digestión del tejido pancreático provocando el cuadro inflamatorio descrito.

Existen múltiples causas que lo pueden provocar, pero sin duda la litiasis vesicular es la principal causa de inflamación aguda del páncreas, representando más de la mitad de los casos.

La colelitiasis es una entidad cada vez más prevalente en los países occidentales. Esto es debido en gran parte a que su formación está relacionada con la obesidad y las dietas ricas en grasas.

Lamentablemente la obesidad es una pandemia mundial que repercute de manera directa en el aumento de la incidencia de múltiples enfermedades, y la colelitiasis es una de ellas. El aumento de la incidencia de dichos cálculos vesiculares en la población conlleva a su vez un incremento de patologías biliares agudas, ya sean cólicos biliares, colecistitis, colangitis, ictericias o pancreatitis biliares. Siendo una de la principal causa de consulta a urgencias y en muchas ocasiones de ingreso hospitalario.

Por tanto, es especialmente relevante profundizar en el estudio de dichas enfermedades con el fin de obtener todas las herramientas necesarias para poder manejar adecuadamente estos pacientes, ya que se tratan de patologías con una morbilidad y mortalidad no despreciable que precisan de un correcto tratamiento. Además, todo ello permite mejorar la calidad de vida global de los pacientes, y realizar un uso más racional del gasto sanitario evitando costes económicos innecesarios.

Es por dicho motivo, que en la presente tesis doctoral no hemos querido focalizar en el estudio de una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes, la pancreatitis aguda leve de etiología biliar; con el objetivo de poder solventar algunas incógnitas aún presentes sobre su manejo.

El mejor método para poder llegar a recomendaciones científicamente válidas, clínicamente relevantes y útiles para la práctica clínica diaria es realizando estudios de alta calidad. Se deben caracterizar por una correcta metodología, una muestra representativa de la población que se pretende atender, evitar todos los posibles sesgos que disminuyan la validez del estudio, realizar un correcto análisis estadístico y tener siempre en cuenta que los resultados además de estadísticamente significativos deben ser clínicamente relevantes. Este conjunto de propósitos nos conducen a poder desarrollar unas conclusiones firmes sobre el manejo de una patología en concreto, y darnos las herramientas suficientes para poderlas aplicar.

En la cúspide de la pirámide de la máxima evidencia científica se encuentran los estudios de metaanálisis y las revisiones sistemáticas basados en estudios prospectivos. Por debajo de ellos, el segundo tipo de estudio que presenta una mayor evidencia científica con menor sesgo, son los ensayos clínicos.

El presente trabajo está basado en un ensayo clínico randomizado multicéntrico, validado por un comité ético y registrado en el clinicaltrials.gov. Para su elaboración se han seguido las guías CONSORT, y se ha llegado a la muestra poblacional necesaria para poder obtener conclusiones con un adecuado potencial estadístico. Por consiguiente, podemos afirmar que se trata de un estudio de elevada calidad científica.

Se han incluido pacientes con un primer episodio de pancreatitis aguda con confirmación de origen biliar y de categoría leve según los criterios de Atlanta 2012.

Ya es bien conocido que tras un primer evento de pancreatitis biliar es necesario realizar un tratamiento definitivo de las colelitiasis con el fin de evitar reingresos recurrentes por otros episodios de pancreatitis u otras patologías de etiología biliar (colecistitis, colangitis...).

A pesar de que en la gran mayoría de casos dichas patologías no presentan una elevada morbilidad, un tanto por ciento no despreciable de pacientes acaban desarrollando enfermedades moderadas o graves y potencialmente mortales; concretamente un 4% finalizan con la muerte del paciente.⁶⁸⁻⁷¹ De ahí la relevancia de realizar la colecistectomía.

Ha sido ampliamente demostrado que la colecistectomía debe realizarse de manera temprana para evitar que el paciente reingrese por un nuevo evento biliar durante el intervalo de tiempo transcurrido desde el alta hospitalaria por la pancreatitis y la cirugía.

Varios estudios concluyen que la cirugía temprana en los casos de pancreatitis aguda leve no incrementa la morbilidad del procedimiento quirúrgico, siendo un tratamiento factible y ampliamente reproducible.

Respecto al nivel de evidencia científica de estas afirmaciones, la gran mayoría de estudios son retrospectivos, existiendo únicamente cinco estudios randomizados.⁸⁹⁻⁹⁴ Todos ellos han sido recopilados y analizados en distintas revisiones sistemáticas y metaanálisis, llegando a las mismas conclusiones.

En primer lugar, que la colecistectomía temprana es segura. Y, en segundo lugar, que cuanto más tiempo transcurre entre el alta hospitalaria por la pancreatitis y la cirugía, mayor es el número de reingresos por otros eventos biliar existe. Sin embargo, remarcan que la evidencia científica es baja y que se precisan de más estudios de mayor calidad para llegar a afirmaciones más firmes.⁸²

Expuesto todo ello, es evidente que tras un episodio de pancreatitis aguda biliar leve es preciso realizar una cirugía temprana en el tiempo para evitar morbilidad al paciente, además de aumentar innecesariamente el gasto sanitario y disminuir su calidad de vida; todo ello provocado por posibles reingresos reiterados por patología biliar.

Sin embargo, los estudios publicados hasta la fecha difieren en la precisión del término cirugía temprana, dado que cada uno de ellos lo estipula en momentos muy distintos tras el episodio de pancreatitis aguda biliar leve. Pensamos que la clave es poder definir bien el concepto de cirugía temprana, teniendo en cuenta los pros y contras de cada situación.

Los estudios randomizados más recientes sitúan la colecistectomía nombrada como temprana entre las 24 horas y 72 horas tras el ingreso por pancreatitis aguda biliar leve.⁹⁵⁻¹⁰⁰ En nuestra opinión, basándonos en estudios previos y en la propia fisiopatología de la pancreatitis, creemos que el número de coledocolitiasis persistentes en este periodo de tiempo puede ser muy alto; y por tanto, en muchas ocasiones se va a requerir la instrumentalización de la vía biliar.

La pancreatitis aguda biliar es producida por el paso de una litiasis vesicular por la vía biliar principal obstruyendo a su paso el conducto pancreático principal. En la gran mayoría de casos dicha litiasis consigue pasar a duodeno sin llegar a precisar de su extracción.

Sin embargo, varios estudios previos por resonancia magnética nuclear y colangiografía intraoperatoria muestran que la litiasis perdura en el interior del colédoco durante los primeros días tras el episodio de pancreatitis, tardando hasta una semana a descender hasta el duodeno.⁹⁶⁻¹⁰⁰ Concretamente, por CRMN la tasa de coledocolitiasis persistente desciende de un 14,2% a un 3,5% a los 10 días; y en el estudio por colangiografía intraoperatoria en una muestra de 239 pacientes se demuestra que la incidencia de coledocolitiasis a las 48 horas del diagnóstico de pancreatitis aguda es del 25,1%.

Por tanto, cirugías demasiado tempranas en el tiempo podrían tener un elevado riesgo de presentar coledocolitiasis en el momento de la intervención quirúrgica. Y en estos casos, no se trataría de realizar una simple colecistectomía, sino que los pacientes deben ser sometidos a una exploración quirúrgica de la vía biliar o realización de una CPRE.

Profundizando en los estudios randomizados previos, vemos que el PONCHO trial⁹⁵ pretende demostrar de la misma manera que nuestro estudio el momento óptimo para realizar la colecistectomía tras un episodio de pancreatitis aguda biliar leve. En sus conclusiones demuestra de manera estadísticamente significativa que demorar la cirugía cuatro semanas supone un incremento muy notable de los ingresos recurrentes por otros eventos biliares previos a la cirugía (17% vs 5%). Sin embargo, el estudio recoge en ambos grupos un elevado número de CPRE realizadas un día antes de la randomización, 27% en el grupo de cirugía en el mismo ingreso y un 31% en el grupo de cirugía intervalo.

De la misma manera, la otra publicación reciente al respecto es el estudio Gallstone PANC trial.¹⁰¹ En esta ocasión, se define el grupo cirugía temprana como aquella que es llevada a cabo a las 24 horas del diagnóstico, siendo el grupo control aquel que es intervenido a las 42 horas. Por protocolo fueron excluidos todos aquellos pacientes con dos indicadores fuertes o uno muy fuerte de riesgo de padecer coledocolitiasis según la guía de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE).⁹⁹ A pesar de ello reportan un gran número de CPRE; 15% en el grupo de cirugía temprana, y un 30% en el grupo control, todos ellos con extracción de barro o litiasis.

Así pues, los datos de la literatura hasta la fecha reflejan que la colecistectomía excesivamente temprana tiene una incidencia elevada de coledocolitiasis persistentes.

De un 30% a las 48 horas, pudiendo llegar a descender a un 3,5% a los 10 días tras el evento de pancreatitis, según los hallazgos radiológicos descritos previamente.

Es indiscutible que ante la presencia de una coledocolitiasis debemos realizar un tratamiento sobre ella. En los grupos experimentados en explorar de manera intraoperatoria la vía biliar se puede optar por realizar una cirugía en un tiempo. Pero para ello se requiere de un equipo entrenado y un material quirúrgico específico; que no siempre está disponible. Además, se añade morbilidad al procedimiento quirúrgico en comparación con la colecistectomía simple; hecho que es evitable retrasando la cirugía unos días para poder dar tiempo al paso del cálculo por el duodeno.

Igualmente, la segunda técnica terapéutica para la extracción de coledocolitiasis es la CPRE, que como ya se ha ido explicando a lo largo del trabajo es un procedimiento no exento de morbilidad ni mortalidad, ya que la incidencia global de complicaciones es del 4-16% con una mortalidad del 0.12-1.5%.¹⁰⁴⁻¹¹¹ Por todo ello, creemos que hay que determinar muy bien el momento de la cirugía tras un episodio de pancreatitis aguda biliar leve, para tener el menor número de coledocolitiasis persistentes y realizar la CPRE únicamente en los casos estrictamente necesarios.

Todas nuestras hipótesis las hemos podido demostrar en el presente estudio randomizado multicéntrico llegando a conclusiones firmes con una alta evidencia científica.

En primer lugar, hemos corroborado que demorar la cirugía 4 semanas duplica el número de reingresos por otros eventos biliares previos a la colecistectomía respecto aquellos pacientes intervenidos a la semana de la resolución del cuadro de pancreatitis (7,2% vs 15,8%, $p=0,058$). Estos datos concuerdan con los ya publicados en otros trabajos. Por tanto, es evidente que demorar la cirugía incrementa el número de episodios biliares, y consecuentemente esto asocia una posible morbilidad a los pacientes e incremento de los costes. Así pues, se reafirma la idea que el tratamiento definitivo de la colelitiasis tras un episodio de pancreatitis aguda biliar leve debe de ser precoz en el tiempo.

Por otra parte, también demostramos con elevada potencia estadística otro aspecto ya intuido en estudios previos. Este es que la colecistectomía temprana, en este caso realizada a los 7 días tras la pancreatitis, no presenta una mayor dificultad técnica ni mayores complicaciones postoperatorias, siendo una cirugía factible y ampliamente reproducible. De hecho, las complicaciones más severas se han encontrado en el grupo de cirugía tardía: una reintervención por hemoperitoneo, y una reintervención por coleperitoneo que terminó con la muerte de la paciente.

Finalmente, la incidencia de coledocolitiasis persistente en el grupo de cirugía a los 7 días fue del 9,0%, y en el grupo de colecistectomía a las cuatro semanas del 7,7% (p 0,719). Se tratan de tasas extremadamente bajas en comparación con los estudios que realizan la cirugía entre las 24 horas y 72 horas tras el diagnóstico de pancreatitis. Estamos hablando de una diferencia de más de la mitad; 9% en nuestro estudio vs 30% en estudios previos. Además, se evidencia que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Es decir, que tanto si son intervenidos a la semana de la resolución del episodio de pancreatitis como a las cuatro semanas la incidencia de coledocolitiasis es la misma. Por tanto, demorar la cirugía más allá de la semana no disminuye la incidencia de litiasis retenida, y lo único que se consigue retrasando la colecistectomía es aumentar la tasa de reingresos por otros eventos biliares.

Estos siete días además, permiten realizar una correcta preparación preoperatoria del paciente, practicar un adecuado estudio de la vía biliar preoperatorio si es preciso, buscar un quirófano con las herramientas necesarias para llevar a cabo una exploración de la vía biliar si fuese necesario, y asegurar que la pancreatitis aguda es leve descartando posibles complicaciones derivadas de las mismas.

Estos resultados se relacionan directamente con el número de pacientes que son sometidos a CPRE o exploración quirúrgica de la vía biliar. En nuestro estudio únicamente 2 pacientes se les practicó una CPRE en el grupo de cirugía temprana, y 4 en el grupo de colecistectomía a las 4 semanas. Por ende, demorar la cirugía hasta transcurridos 7 días tras la resolución clínica del episodio de pancreatitis aguda biliar leve permite evitar CPRE innecesarias, ya que en nuestra muestra de un total de 198 pacientes solamente

fue realizada en un 3% de ellos, es decir en 6 pacientes. O dicho de otra manera, el 91.7% de los casos precisaron únicamente de una simple colecistectomía laparoscópica como tratamiento definitivo; siendo definida por los cirujanos como fácil en el 86% de las ocasiones.

Se ha intentado determinar si los pacientes diagnosticados de coledocolitiasis persistente presentan alguna característica diferencial respecto al resto. Se ha analizado si la concentración de la bilirrubina en sangre, las transaminasemia, la evidencia de dilatación de la vía biliar principal definida como mayor a 8mm, la edad o sexo del paciente se relaciona con la presencia de coledocolitiasis; sin poder llegar a conclusiones estadísticamente significativas.

Hay que tener en cuenta que al realizar dicho análisis el tamaño de la muestra desciende considerablemente, dado que únicamente hay 19 pacientes diagnosticados de litiasis intracoledocal. Este hecho disminuye la potencia estadística e impide poder llegar a conclusiones firmes.

Para ello, se debería conseguir una muestra más amplia de pacientes diagnosticados de coledocolitiasis con el fin de determinar qué factores determinan su presencia. En definitiva, poder vislumbrar si los criterios ya estipulados por las guías de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy y/o de la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) son de utilidad.

Como hemos explicado previamente, la muestra inicial de pacientes diagnosticados de un primer episodio de pancreatitis aguda biliar leve fue de 228. Después de la randomización se excluyeron 30 pacientes; 14 en el grupo de cirugía a la semana y 16 en el grupo de cirugía tardía. La exclusión fue equitativa entre ambos grupos y el resultado final tras el análisis estadístico es que ambos grupos son homogéneos, teniendo las mismas características demográficas, estancia media durante el ingreso por pancreatitis, y resultados de laboratorio. Sin embargo, este hecho puede haber implicado un sesgo de selección.

El principal motivo de exclusión fue no disponer de una prueba de imagen que determine la presencia de coledocolitiasis persistente, hecho indispensable para poder ser incluido en el estudio.

Respecto al estudio por imagen de la vía biliar hoy en día existen distintas opciones. La CRMN permite realizar un adecuado estudio de la vía biliar y poder planificar una CPRE o una cirugía con exploración de la vía biliar. El principal inconveniente que presenta es su disponibilidad, ya que no en todos los centros sanitarios es posible realizarla de manera rápida por razones logísticas.

Por ello, otra opción igual de válida es realizar la valoración de la vía biliar directamente en el quirófano. En dicho caso, debes asegurar que si se diagnostica una coledocolitiasis el equipo quirúrgico tenga la experiencia suficiente para poder realizar una exploración de la vía biliar y extracción de la litiasis; y disponer de todas las herramientas necesarias para ello. Dado que a pesar de que la probabilidad de hallar una coledocolitiasis a la semana de la pancreatitis va a ser muy baja, esta siempre existe.

En el presente estudio, se ha optado por el uso de la colangiografía intraoperatoria que es una técnica estandarizada, ampliamente difundida y conocida por todos los grupos de cirugía hepatobiliar que han participado en el estudio. Otra opción sería el estudio intraoperatorio de la vía biliar mediante el uso de un ecógrafo. La literatura ya ha demostrado que ambas pruebas, colangiografía y ecografía intraoperatorias, presentan la misma sensibilidad y especificidad para la detección de coledocolitiasis.¹⁷²⁻¹⁷³ La diferencia es que la ecografía ofrece ciertas ventajas como son, no usar radiación, ser más rápida, evitar el uso de contraste, y ser una técnica fácilmente repetida durante la intervención quirúrgica. Sin embargo, precisa de un mayor aprendizaje, no se encuentra disponible en todos los hospitales, y no todos los cirujanos están habituados a ello. Por tanto, se ha optado por el gold estándar hasta la fecha que es la colangiografía intraoperatoria. Sabiendo que, en un futuro, la ecografía intraoperatoria para el estudio de la vía biliar puede llegar a desbancar a la colangiografía dado sus múltiples ventajas.

El envejecimiento poblacional es un hecho bien conocido. Y actualmente, con mayor frecuencia, atendemos pacientes más ancianos y frágiles, que igualmente requieren de

tratamientos quirúrgicos. Se trata de pacientes con múltiples comorbilidades basales, en ocasiones con cierto grado de dependencia funcional o deterioro cognitivo, que ingresan en nuestros centros sanitarios con patología biliar. Se estima que hasta en 25% de los casos de pancreatitis aguda biliar son pacientes mayores de 75 años.³¹⁻³² Así pues, consideramos de vital importancia que en los estudios también sean incluidos este grupo de pacientes. De esta manera se consiguen muestras realmente representativas de la población real y que los resultados derivados de estos trabajos sean extrapolables.

Por ello, en nuestro estudio, a diferencia de otras publicaciones, hemos incluido todos los grupos de edad, incluso aquellos pacientes mayores de 75 años ASA III (5,59%). Así pues, podemos afirmar que la cirugía temprana tras un episodio de pancreatitis aguda biliar leve también es segura en pacientes ancianos con comorbilidad.

Creemos que en este grupo de pacientes frágiles es muy importante conseguir un tratamiento definitivo de las colelitiasis, dado que los eventos biliares recurrentes pueden tener consecuencias nefastas, con elevada morbilidad y mortalidad. Y que una posible línea futura investigación es generar estudios específicos para este grupo poblacional cada vez más numeroso. Es importante proporcionarles el mejor manejo de la patología biliar y determinar en qué caso está indicado el tratamiento quirúrgico, valorando siempre el balance riesgo beneficio teniendo en cuenta su fragilidad basal.

Por consiguiente, es preciso realizar la colecistectomía tras un primer episodio de pancreatitis aguda biliar leve para evitar nuevos reingresos por otros eventos biliares. Sabemos que demorar excesivamente la cirugía incrementa exponencialmente estos reingresos y que la cirugía temprana es factible desde el punto de vista de dificultad técnica. Sin embargo, una colecistectomía demasiado cercana al diagnóstico de pancreatitis tiene una elevada incidencia de coledocolitiasis persistentes y por tanto, necesidad de instrumentalización de la vía biliar.

Pensamos que el equilibrio se encuentra en la cirugía realizada a la semana tras la resolución clínica de la pancreatitis aguda biliar leve, dado que en ese momento la tasa de coledocolitiasis persistente es muy baja, y este pequeño lapsus de tiempo no incrementa significativamente el número de reingresos por otros eventos biliares,

permitiendo además, preparar adecuadamente el quirófano y realizar una prueba preoperatoria de la vía biliar si es preciso.

A pesar de todo ello, y siendo realistas, el modelo de gestión actual de los centros sanitarios de nuestro ámbito dificulta preocupantemente que en la práctica clínica habitual los resultados obtenidos en este trabajo puedan ser aplicados. La gran presión asistencial y falta de recursos tanto de personal como logísticos hace que no siempre sea posible realizar la colecistectomía a la semana tras un primer episodio de pancreatitis.

Normalmente, estos pacientes acaban en una lista de espera con demoras que muchas veces llegan a superar las cuatro semanas. Este hecho es un gran error, dado que como hemos podido demostrar con nuestros resultados un 17% de estos pacientes al mes vuelven a reingresar por otro evento biliar, ya sea pancreatitis, colangitis, colecistitis, ictericia obstructiva o un cólico biliar. Y conforme pasan las semanas la incidencia de reingresos se incrementa con creces, provocando morbilidad al paciente, empeoramiento de su calidad de vida, y consumo innecesario de recursos sanitarios.

Por tanto, es muy importante aportar un tratamiento definitivo de la colelitiasis en el momento más idóneo, que consideramos que es a la semana del primer evento de pancreatitis, dado que tanto la tasa de reingresos como la incidencia de coledocolitiasis persistente va a ser la más baja posible. Sin dejar atrás aquellos pacientes mayores de 75 años, en muchas ocasiones ASA III, que también se beneficiarían de este manejo eficiente de la patología biliar tan prevalente en este grupo poblacional.

Para terminar, y con la intención de seguir demostrando que la demora del tratamiento quirúrgico definitivo de estos pacientes es un error; como futuras líneas de investigación proponemos realizar estudios para determinar el coste económico y morbilidad sobreañadido en cada reingreso por otro evento biliar, además de analizar la mejoría de la calidad de vida global de los pacientes que son intervenidos a los 7 días tras el episodio de pancreatitis respecto a los colecistectomizados a las 4 semanas.

10. CONCLUSIONES

Tras un episodio de pancreatitis aguda biliar leve se debe realizar una colecistectomía como tratamiento definitivo de las colelitiasis.

La cirugía debe realizarse de manera temprana, ya que, demorar la colecistectomía conlleva que los pacientes reingresen por otros eventos biliares durante el periodo comprendido desde el alta hospitalaria por la pancreatitis y la cirugía.

La colecistectomía temprana es factible y segura. No presenta mayor dificultad técnica ni complicaciones postoperatorias.

Cirugías excesivamente tempranas, 24-72 horas tras el diagnóstico de pancreatitis, pueden presentar una elevada incidencia de coledocolitiasis persistentes.

La presencia de coledocolitiasis persistentes implica tener que realizar una instrumentalización de la vía biliar, ya sea mediante cirugía en un tiempo o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Ambos procedimientos no están exentos de morbilidad.

Esperar siete días a la realización de la colecistectomía permite dar el tiempo suficiente a que un mayor número de coledocolitiasis pase a duodeno, además de poder preparar adecuadamente al paciente y el quirófano.

A pesar de que se demore más tiempo la cirugía, es muy poco probable que la incidencia de coledocolitiasis llegue a disminuir más.

Retrasar la cirugía más allá de siete días tras el diagnóstico de pancreatitis va a producir un incremento del número de reingresos por otros eventos biliares.

La colecistectomía a la semana tras la resolución clínica de un primer episodio de pancreatitis aguda biliar leve es factible en pacientes mayores de 75 años ASA III.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Howard J.M, Hess W. History of the pancreas: Mysteries of a hidden organ. 1º ed. New York: Kluwer Academic/Plenum; 2002.
2. Tando Y, Yanagamachi M, Matsushashi Y, Nakamura T, Kamisawa T. A breif outline of the history of the pancreatic anatomy. Dig Surg. 2010;27: 84-86.
3. Navarro S. A brief history of the anatomy and physiology of a mysterious and hidden gland called the pancreas. Gastroenterol Hepatol. 2014;37(9):527-534.
4. Chávez M. Historia del Páncreas y de la evolución de los conceptos y la clasificación de Pancreatitis. Rev. gastroenterol. 2002; 22(3): 243-247.
5. Busnardo C, DiDio J, Tidrick T, Thomford R. History of the pancreas. Am J Surg. 1983; 146:539-50.
6. Modlin IM, Champaneric MC, Chan KC, Kidd M, Eick GN, et al. The history of the pancreas. En: The pancreas. An integrated textbook of basic science, medicine and surgery. 3º ed. Boston: Wiley;2018. p.9-41.
7. Avisse C, Flament JB, Delattre JF. Ampulla of Vater. Anatomic, embryologic, and surgical aspects. Surg Clin North Am. 2000; 80:201-12.
8. Muñoz E, Pérez L, Dorcaratto D, et al. Anatomía quirúrgica y fisiología del páncreas. En: Martín E, Sabater L, Sánchez-Bueno F, editores. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. Cirugía biliopancreática. 2º ed. Madrid: Aran;2018. p.42-57.
9. Hartley M, Finch-Jones M. Surgical anatomy of the pancreas. En: Poston GJ, Blumgart LH, editores. Surgical management of hepatobiliary and pancreatic disorders. London: Martin Dunitz Taylor & Francis Group; 2003. p. 19-28.

10. Blumgart LH, Hann LE. Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. 4^o ed. London: Saunders; 2006. Vol. 1. p. 10-6.
11. Garden OJ. Hepatic, biliary and pancreatic anatomy. En: A Companion to specialist surgical practice. Hepatopancreatic surgery. 4^a ed. London: Elsevier; 2009. p. 17-37.
12. Navarro S. Epónimos relacionados con la pancreatología. Sus protagonistas. Gastroenterol Hepatol. 2017; 40 (4): 317-326.
13. Comité Federal sobre terminología anatómica, Sociedad Anatómica Española. Terminología anatómica: terminología anatómica internacional. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2001.
14. Jolles S. Paul Langerhans. J Clin Pathol. 2002 Apr;55(4):243.
15. Guyton, Hall. Funciones secretoras del aparato digestivo. En: Tratado de fisiología médica. 9^o ed. Madrid: McGraw-Hill; 1996. p. 883-903.
16. Sastre J, Sabater L, Aparici L. Fisiología de la secreción pancreática. Gastroenterol Hepatol. 2005;28 (Supl 2):3-9.
17. Navarro S. Descubrimientos y técnicas que han contribuido a mejorar el tratamiento de las enfermedades pancreáticas. Gastroenterol Hepatol. 2015; 38 (5):330-337.
18. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. J Physiol. 1902 Sep 12;28(5):325-53.
19. Zarate A, Saucedo R. El centenario de las hormonas. Un recuerdo de Ernest H. Starling y William M. Bayliss. Gac Med Mex. 2005; 141: 437-439.

20. Gardner JD, Jensen RT. Receptors for secretagogues on pancreatic acinar cells. En: Gardner JD, DiMagno EP, Leventhal E, Reber H, Scheele GA, editores. The exocrine pancreas: biology, pathobiology and disease. 2ª ed. New York: Raven; 1993. p. 151-66.
21. Owyang C, Logsdon CD. New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion. *Gastroenterology*. 2004; 127: 957-69.
22. Williams JA. Intracellular signalling mechanisms activated by cholecystokinin-regulating synthesis and secretion of digestive enzymes in pancreatic acinar cells. *Annu Rev Physiol*. 2001; 63: 77-97.
23. Navarro S. Revisión histórica de algunos conocimientos sobre pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(2):143-51.
24. Tulpii N. *Observationes medicae. Libri quarto. Ludovicum Elzevirium*. 1652.
25. Fitz RH. Acute pancreatitis. A consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis and of disseminated fat necrosis. *Boston Med Surg J*. 1889; 120:181-187.
26. Fitz RH. The symptomatology and diagnosis of diseases of the pancreas. *Boston Med Surg J*. 1903; 148:601-608.
27. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Pancreatitis aguda y crónica. En: *Harrison principios en medicina interna Vol II*. 17ª ed. México: Mc Graw Hill; 2008. p. 2005-2018.
28. Lizarazo JI. Fisiopatología de la pancreatitis aguda. *Rev Col Gastroenterol*. 2008; 23(2): 187-191.

29. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(8): 479-496.
30. Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28(5): 507-15.
31. Blanco G, Jaén I, López D. Pancreatitis aguda. En: Parrilla P, García-Granero E, Martín E, Morales-Conde S, Navarro S, Targarona EM, editores. *Cirugía AEC*. 3ª ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2022. p. 855-869.
32. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144:1252-61.
33. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*. 1901; 12:182-188.
34. Serrablo A, Serrablo L, Sánchez M. Anatomía quirúrgica y fisiología de la vesícula biliar y de las vías biliares. En: Martín E, Sabater L, Sánchez-Bueno F, editores. *Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. Cirugía biliopancreática*. 2ª ed. Madrid: Aran;2018. p. 30-41.
35. Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20:981–96.
36. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1974; 290:484-487.
37. Elman R. Probable influence of pancreatic juice in the regulation of gastric acidity. *Arch Surg*. 1928; 16(6):1256–1265.

38. Elman R, Arneson N, Graham EA. Value of blood amylase estimations in the diagnosis of pancreatic disease: a clinical study. *Arch Surg.* 1929;19(6):943–967.
39. Comfort MW, Gambill EE, Baggenstoss AH. Chronic relapsing pancreatitis; a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1946 May;6:376-408.
40. Doubilet H, Mulholland JH. Recurrent Acute Pancreatitis: Observations on Etiology and Surgical Treatment. *Ann Surg.* 1948 Oct;128(4):609-36.
41. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology.* 1985 Sep;89(3):683-5.
42. Edward L. Bradley A. Clinically based classification System for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta. *Arch Surg.* 1993; 128:586-90.
43. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, et al. Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: An International multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 2012; 256:875-80.
44. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62:102–11.
45. Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, Gil S, Sempere L, Martínez J, et al. Validation of the determinant-based classification and revision of the Atlanta classification systems for acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:311-6.

46. Boadas J, Balsells J, Busquets J, Codina A, et al. Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia, Societat Catalana de Cirurgia y Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 38(2):82-96.
47. Ranson JHC, Pasternak BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical pancreatitis. *J Surg Res*. 1977; 22: 79-91.
48. Phillip V, Steiner JM, Algül H. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Aug 15; 5(3):158–168.
49. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:2379-400.
50. 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*. 2012; 142:1476-82.
51. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63.
52. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*. 1989 Jul 22;2(8656):201-5.
53. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*. 1985 Sep;156(3):767-72.
54. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990 Feb;174(2):331-6.

55. Puolakkainen P, Valtonen V, Paananen A, Schröder T. C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Gut*. 1987 Jun;28(6):764-71.
56. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, Terblanche J, Marks IN. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1993;80(4):484-6.
57. 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. *Pancreatology*. 2006;6(3):206-9.
58. Gomatos IP, Xiaodong X, Ghaneh P, Halloran C, Ravaty M, Larie B, et al. Prognostic markers in acute pancreatitis. *Expert Rev Mol Diag*. 2014; 14:333-46.
59. Morteke KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Nov; 183(5): 1261-5.
60. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):715-23.
61. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1698-703.

62. 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*. 2009 Jun;7(6):702-5.
63. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI, Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surg*. 2013; 2013: 367581.
64. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, Van Es HW, Banks PA, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:612-9.
65. Zhou H, Mei X, He X, Lan T, Guo S. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(16):e15275.
66. Ortiz CM, Girela EL, Olalla JR, Parlorio E, López JA. Radiology of acute pancreatitis today: the Atlanta classification and the current role of imaging in its diagnosis and treatment. *Radiologia (Engl Ed)*. 2019 Nov;61(6):453-466.
67. Almora C, Arteaga Y, Plaza T, Prieto Y, et. al. Diagnóstico clínico y epidemiológico de la litiasis vesicular. Revisión bibliográfica. *Rev Ciencias Médicas*. 2012; 16(1):200-203.
68. Wu BU, Banks PA. Clinical Management of Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013 Jun; 144(6):1272-81.

69. Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, et al. JPN Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis: Diagnostic Criteria for Acute Pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13(1):25-32.
70. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108:1400-15.
71. Working group IAP/APA acute pancreatitis guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013;13 (4):1-5.
72. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154:1096-101.
73. Takeda K, Takada T, Kawarada Y. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: Medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:42-7.
74. Siregar GA, Siregar GP. Management of Severe Acute Pancreatitis. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Aug 30;7(19):3319-3323.
75. Lee PJ, Papachristou GI. Management of Severe Acute Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020;18(4):670-681.
76. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi, A. et al. WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019; 14(27).

77. Dedemadi G, Nikolopoulos M, Kalaitzopoulos I, Sgourakis G. Management of patients after recovering from acute severe biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(34): 7708-7717.
78. Masamichi Y, Tadahiro T, Toshihiko M, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat*. 2015; 22:405-432.
79. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016 Apr;59(2):128-40.
80. Whitlock TL, Repas K, Tignor A, et al. Early admission in acute pancreatitis: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov; 105(11):2492-2497.
81. Berger S, Taborda C, Woolard S, Morse B, Chawla S. Same-Admission Cholecystectomy Compared with Delayed Cholecystectomy in Acute Gallstone Pancreatitis: Outcomes and Predictors in a Safety Net Hospital Cohort. *South Med J*. 2020 Feb;113(2):87-92.
82. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; Sep 2;(9):CD010326.
83. Krishna SG, Kruger AJ, Patel N, Hinton A, Yadav D, Conwell DL. Cholecystectomy During Index Admission for Acute Biliary Pancreatitis Lowers 30-day Readmission Rates. *Pancreas*. 2018 Sep; 47(8):996–1002.

84. Bejarano N, Romaguera A, Garcia-Borobia F. Cómo afecta el retraso de la colecistectomía tras la pancreatitis aguda litiásica en la aparición de recidivas. Consecuencias de la falta de recursos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016; 108 (3):117-122.
85. Murphy PB, Paskar D, Hilsden R, Koichopolos J, Mele TS; Western Ontario Research Collaborative on Acute Care Surgery. Acute care surgery: a means for providing cost-effective, quality care for gallstone pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2017 Apr 28;12:20.
86. Mandalia A, Wamsteker EJ, DiMugno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-959.
87. Dubina ED, de Virgilio C, Simms ER, Kim DY, Moazzez A. Association of Early vs Delayed Cholecystectomy for Mild Gallstone Pancreatitis With Perioperative Outcomes. *JAMA Surg.* 2018 Nov; 153(11): 1057–1059.
88. Janjic G, Simatovic M, Skrbic V, Karabeg R, Radulj D. Early vs. Delayed Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis - Single Center Experience. *Med Arch.* 2020 Feb;74(1):34-38.
89. Van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg.* 2012; 255 (5): 860-866.
90. Randial LJ, Parra F, Aldana G. The Safety of Early Laparoscopic Cholecystectomy (<48 Hours) for Patients With Mild Gallstone Pancreatitis: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Cir Esp.* 2014 Feb;92(2):107-113.

91. Lyu YX, Cheng YX, Jin HF, Jin X, Cheng B, Lu D. Same-admission versus delayed cholecystectomy for mild acute biliary pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2018 Nov 29;18(1):111-16.
92. Yang DJ, Lu HM, Guo Q, Lu S, Zhang L, Hu WM. Timing of Laparoscopic Cholecystectomy After Mild Biliary Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Apr;28(4):379-388.
93. Zhong FP, Wang K, Tan XQ, Nie J, Huang WF, Wang XF. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in patients with mild gallstone pancreatitis. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct; 98(40): e17429.
94. Moody N, Adiamah A, Yanni F, Gomez D. Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Early Versus Delayed Cholecystectomy for Mild Gallstone Pancreatitis. *Br J Surg*. 2019 Oct;106(11):1442-1451.
95. Da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 1261-1268.
96. Aranovich D, Zilbermints V, Goldberg N, et al. Detection of common bile duct stones in mild acute biliary pancreatitis using magnetic resonance cholangiopancreatography. *Surg Res Pract*. 2018 Oct 22;2018: 521-608.
97. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2022-2044.

98. ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71: 1–9.
99. ASGE Standards of Practice Committee, Bauxbaum JL, Abbas SM, Sultan S, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019;89 (6):1075-1105.
100. Giuffrida P, Biagiola D, Cristiano A, et al. Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Mild Gallstone Pancreatitis: How Early Is Safe? *Updates Surg.* 2020 Mar;72(1):129-135.
101. Mueck KM, Wei S, Pedroza C, Bernardi K, Jackson ML, et. al. Gallstone Pancreatitis: Admission versus Normal Cholecystectomy—a Randomized Trial (Gallstone PANC Trial). *Ann Surg.* 2019 Sep; 270(3): 519–527.
102. McCune WS, Shorb PE, Moscowitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg.* 1968; 167:752.
103. Clarke HC. History of endoscopic and laparoscopic surgery. *World J Surg.* 2001 Jul;25(7):967-8.
104. Gallego-Rojo FJ, Gallardo-Sánchez F, Martínez-Cara JG. Complicaciones de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Identificación, prevención y manejo. *RAPD.* 2010;33 (1): 22-36.
105. Johnson KD, Perisetti A, Tharian B, Thandassery R, Jamidar P, Goyal H, Inamdar S. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Complications and Their Management Strategies: A "Scoping" Literature Review. *Dig Dis Sci.* 2020 Feb;65(2):361-375.

106. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1781-8.
107. Rochester J. Risks of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy. *Tech Gastrointest Endosc*. 2008;10:14-21.
108. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:417-423.
109. Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, BenMenachem T, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2012; 75: 467-473.
110. Talukdar R. Complications of ERCP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Oct;30(5):793-805.
111. Christensen M, Matzen P, Schulze S, Rosenberg J. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60:721-31.
112. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006; 93:738-44.
113. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004; 53:1340-4.
114. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:164-70.

115. Alexakis N, Lombard M, Raraty M, Ghaneh P, Smart HL, Gilmore I, et al. When Is Pancreatitis Considered to Be of Biliary Origin and What Are the Implications for Management? *Pancreatology*. 2007; 7:131–141.
116. Ammori BJ, Boreham B, Lewis P, Roberts SA. The biochemical detection of biliary etiology of acute pancreatitis on admission: a revisit in the modern era of biliary imaging. *Pancreas*. 2003; 26(2):32-35.
117. Scholmerich J, Gross V, Johannesson T, et al. Detection of biliary origin of acute pancreatitis. Comparison of laboratory test, ultrasound, computed tomography, and ERCP. *Dig Dis Sci*. 1989 Jun; 34(6): 830-833.
118. Del Campo L, Galán I. Métodos diagnósticos en la patología de la vesícula, vías biliares y páncreas. En: Martín E, Sabater L, Sánchez-Bueno F, editores. *Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. Cirugía biliopancreática*. 2º ed. Madrid: Aran; 2018. p.58-101.
119. Reitz S, Slam K, Chambers LW. Biliary, pancreatic, and hepatic imaging for the general surgeon. *Surg Clin North Am*. 2011 Feb;91(1):59-92.
120. Bharwani N, Patel S, Prabhudesai S, Fotheringham T, Power N. Acute pancreatitis: The role of imaging in diagnosis and management. *Clin Radiol*. 2011; 66:164-75.
121. Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, Davidson BR. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 26;2015(2):CD011549.

122. De Madaria E, Soler-Sala E, Sánchez-Payá J, López-Font I, Martínez J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis; a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1843-50.
123. De Madaria E, Banks PA, Moya-Hoyo N, Bu W, Rey-Riveiro M, Acevedo-Piedra, et al. Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12:997-1002.
124. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6:1070-6.
125. Fernández E, Falcó J, Martín J, Brullet E, Campo R, et. al. Estudio prospectivo comparativo en el diagnóstico de la patología biliar. Colangiopancreatografía por resonancia magnética frente a colangiografía directa. *Radiología*. 2001; 43(3): 99-136.
126. Soto JA, Alvarez O, Múnera F, et al. Diagnosing bile duct stones: comparison of unenhanced helical CT, oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography. *Am J Roentgenol*. 2000;175:1127.
127. Leach M. Nobel prize in physiology or medicine 2003 awarded to Paul Lauterbur and Peter Mansfield for discoveries concerning magnetic resonance imaging. *Physics in Medicine and Biology*. 2003; 1-2.
128. Norero E, Norero B, Huete A, Pimentel F, et. al. Rendimiento de la colangiografía por resonancia magnética en el diagnóstico de coledocolitiasis. *Revista médica de Chile*. 2008; 136(5): 35-45.
129. Onofre-Castillo J, Vargas-Garza B, et al. Sensibilidad y especificidad de colangiorresonancia en el diagnóstico de obstrucción de la vía biliar. In *Anales de Radiología*. 2010; 9 (3):123-129.

130. Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol.* 2005; 54: 271-275.
131. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 547-557.
132. Mirizzi PL. La colangiografía durante las operaciones de las vías biliares, *Bol y Trab de la Soc de Cir de Buenos Aires.* 1932;6:1133-1161.
133. Phillips E, Daykhovsky L, Carroll B, et al. Laparoscopic Cholecystectomy: instrumentation and technique. *J. Laparoendosc. Surg.* 1990 Jan;1(1):3-15.
134. Ford JA, Soop M, Du J, Loveday BP, Rodgers M. Systematic review of intraoperative cholangiography in cholecystectomy. *Br J Surg.* 2012 Feb;99(2):160-7.
135. Sheffield KM, Riall TS, Han Y, Kuo YF, Townsend CM Jr, Goodwin JS. Association between cholecystectomy with vs without intraoperative cholangiography and risk of common duct injury. *JAMA.* 2013 Aug 28;310(8):812-20.
136. Townsend C, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox K. *Sabiston tratado de cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna.* 19ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
137. Algieri RD, Ferrante MS, Ugartemendía JS, Bernadou MM, Pina L, Álvarez EA. Trígono cistohepático: área crítica anatómica para la seguridad quirúrgica. *Int. J. Morphol.,* 32(3):860-865, 2014.

138. Glenn F, Grafe WR Jr. Historical events in biliary surgery. Arch Surg 1966; 93(5): 848-52.
139. Morgenstern L. Carl Langenbuch and the first cholecystectomy. Surg Endosc. 1992 May-Jun;6(3):113-4.
140. Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND. Stress response to laparoscopic surgery: a review. Surg Endosc. 2004 Jul;18(7):1022-8.
141. Toledano M. Principios de la cirugía mínimamente invasiva. En: Parrilla P, García-Granero E, Martín E, Morales-Conde S, Navarro S, Targarona EM, editores. Cirugía AEC. 3ª ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2022. p. 53-60.
142. Grubnik VV, Tkachenko AI, Ilyashenko VV, Vorotyntseva KO. Laparoscopic common bile duct exploration versus open surgery: comparative prospective randomized trial. Surg Endosc. 2012 Aug;26(8):2165-71.
143. Hasson HM. Open laparoscopy vs. closed laparoscopy: a comparison of complication rates. Adv Plan Parent. 1978;13(3-4):41-50.
144. Ramia JM, Parra P. Cirugía de la litiasis biliar. En: Parrilla P, García-Granero E, Martín E, Morales-Conde S, Navarro S, Targarona EM, editores. Cirugía AEC. 3ª ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2022. p. 819-827.
145. López V, Sánchez F, Robles R. Lesiones yatrogénicas de la vía biliar. En: Parrilla P, García-Granero E, Martín E, Morales-Conde S, Navarro S, Targarona EM, editores. Cirugía AEC. 3ª ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2022. p. 829-835.

146. Stewart L, Way LW. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. Factors that influence the results of treatment. *Arch Surg.* 1995;130:1123-8.
147. Strasberg SM, Sanabria JR, Clavien PA. Complications of laparoscopic cholecystectomy. *Can J Surg.* 1992;35:275–280.
148. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg.* 1995;180: 101-125.
149. Kurumi Y, Tani T, Hanasawa K, Kodama M. The prevention of bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy from the point of view of anatomic variation. *Surg Laparosc endosc.* 2000;10:192-199.
150. McKinley SK, Brunt LM, Schwaitzberg SD. Prevention of bile duct injury: the case for incorporating educational theories of expertise. *Surg Endosc.* 2014 Dec;28(12):3385-91.
151. Strasberg SM. Biliary injury in laparoscopic surgery: part 1. Processes used in determination of standard of care in misidentification injuries. *J Am Coll Surg.* 2005;201(4): 598-603.
152. Strasberg SM. Biliary injury in laparoscopic surgery: part 2. Changing the culture of cholecystectomy. *J Am Coll Surg.* 2005;201(4):604-611.
153. Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12(12):CD003327.
154. Hungness ES, Soper NJ. Management of common bile duct stones. *J Gastrointest Surg.* 2006 Apr;10(4):612-9.

155. Verbese JE, Birkett DH. Common bile duct exploration for choledocholithiasis. *Surg Clin North Am.* 2008;88(6):1315–28.
156. Easler JJ, Sherman S. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for the Management of Common Bile Duct Stones and Gallstone Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015 Oct;25(4):657-75.
157. ASGE Standards of Practice Committee; Maple JT, Ikenberry SO, Anderson MA, Appalaneni V, Decker GA, Early D, et al. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2011 Oct;74(4):731-44.
158. Gupta N, Poreddy V, Al-Kawas F. Endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008; 10:169-176.
159. Caddy GR, Tham TC. Gallstone disease: symptoms, diagnosis, and endoscopic management of common bile duct stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20: 1085–101.
160. Baron TH, Harewood GC. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2004 Aug;99(8):1455-60.
161. Itoi T, Ryozaawa S, Katanuma A, Kawashima H, et al. Clinical practice guidelines for endoscopic papillectomy. *Dig Endosc.* 2022 Mar;34(3):394-411.
162. Trikudanathan G, Navaneethan U, Parsi MA. Endoscopic management of difficult common bile duct stones. *World J Gastroenterol.* 2013;19(2):165–73.

163. Tringali A, Costa D, Fugazza A, Colombo M, Khalaf K, Repici A, Anderloni A. Endoscopic management of difficult common bile duct stones: Where are we now? A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2021 Nov 28;27(44):7597-7611.
164. Troncone E, Mossa M, De Vico P, Monteleone G, Del Vecchio Blanco G. Difficult Biliary Stones: A Comprehensive Review of New and Old Lithotripsy Techniques. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jan 13;58(1):120.
165. DiSario J, Chuttani R, Croffie J, Liu J, Mishkin D, Shah R, et al. Biliary and pancreatic lithotripsy devices. *Gastrointest Endosc*. 2007 May;65(6):750-6.
166. Hintze RE, Adler A, Veltzke W. Outcome of mechanical lithotripsy of bile duct stones in an unselected series of 704 patients. *Hepatogastroenterology*. 1996;43:473–6.
167. Hochberger J, Bayer J, May A, Mühldorfer S, Maiss J, Hahn EG, et al. Laser lithotripsy of difficult bile duct stones: results in 60 patients using a rhodamine 6G dye laser with optical stone tissue detection system. *Gut*. 1998; 43(6): 823-9.
168. Hong DF, Xin Y, Chen DW. Comparison of laparoscopic cholecystectomy combined with intraoperative endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct for cholecystocholedocholithiasis. *Surg Endosc*. 2006; 20: 424-27.
169. Rábago LR, Vicente C, Soler F, Delgado M, Moral I, Guerra I, et al. Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis. *Endoscopy*. 2006; 38: 779-86.

170. Iodice G, Giardiello C, Francica G, Sarrantonio G, Angelone G, Cristiano S, et al. Single-step treatment of gallbladder and bile duct stones: a combined endoscopic-laparoscopic technique. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53: 336-38.
171. Gurusamy KS, Koti R, Davidson BR. T-tube drainage versus primary closure after laparoscopic common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD005641.
172. Aziz O, Ashrafian H, Jones C, Harling L, Kumar S, Garas G, Holme T, Darzi A, Zacharakis E, Athanasiou T. Laparoscopic ultrasonography versus intra-operative cholangiogram for the detection of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Int J Surg.* 2014;12(7):712-9.
173. Jamal KN, Smith H, Ratnasingham K, Siddiqui MR, McLachlan G, Belgaumkar AP. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of laparoscopic ultrasonography and intraoperative cholangiography in detection of common bile duct stones. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016 Apr;98(4):244-9.

12. ANEXO



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Surgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijso

Randomised Controlled Trial

Cholecystectomy 7 days vs 4 weeks after mild biliary pancreatitis; looking a decrease the incidence of persistent choledocholithiasis and ERCP: A multicentric randomized clinical trial[☆]

Helena Gómez Facundo^{a,*}, Ruth Ribas Montoliu^a, Daniel Rolando Coronado Llanos^a, Gemma Sugranyes Naval^b, Erik Llàcer Millán^c, Sandra López Gordo^d, Judith Hermoso Bosch^e, Sergio López Rodríguez^f, Montse Martín Baranera^g, Sergio González Martínez^a

^a General and Digestive Surgery Department, Moisès Broggi Hospital, CSI, Barcelona, Spain

^b General and Digestive Surgery Department, Sant Joan de Déu Hospital, Martorell, Barcelona, Spain

^c General and Digestive Surgery Department, Joan XXIII Hospital, Tarragona, Spain

^d General and Digestive Surgery Department, Consorci Sanitari Garraf, Sant Pere de Ribes, Barcelona, Spain

^e General and Digestive Surgery Department, Consorci Sanitari Vic, Vic, Barcelona, Spain

^f General and Digestive Surgery Department, Dos de Maig Hospital, Barcelona, Spain

^g Epidemiology Department, Moisès Broggi Hospital, CSI, Barcelona, Spain



ARTICLE INFO

Keywords:

Acute biliary pancreatitis
Cholecystectomy
Choledocholithiasis
ERCP

ABSTRACT

Background: Mild acute biliary pancreatitis (MABP) requires definitive treatment of the cholelithiasis to avoid recurrent biliary events. Recent publications recommend performing early surgery to prevent readmissions. However, an exceedingly early cholecystectomy could imply missing the presence of persistent choledocholithiasis or requiring a significant number of preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatographies (ERCP). This multicentre randomized clinical trial compares early surgery performed a week after MABP with delayed surgery (at 4 weeks), to compare readmission rates for recurrent biliary events and the incidence of residual choledocholithiasis between the two groups.

Materials and methods: A total of 198 patients with a first episode of MABP defined by the Atlanta 2012 criteria were enrolled. Randomization was done by a central study coordinator: 98 to early surgery and 100 to delayed surgery. All of them had preoperative or intraoperative imaging to exclude persistent choledocholithiasis. Laparoscopic cholecystectomy was performed by dedicated teams of experienced surgeons.

Results: Early surgery reduced the rate of readmissions for biliary events before cholecystectomy by half (7.2% vs 15.8%, $p = 0,058$). There were no differences in the type of surgery, postoperative stay, or complications compared with delayed surgery. Choledocholithiasis was observed in 9.0% of patients in the early group and 7.7% in the delayed group ($p 0,719$). The preoperative or intraoperative imaging study avoided unnecessary ERCP, which was performed in only 6 (3%) patients.

Conclusions: Early cholecystectomy performed seven days after resolution of MABP had a low incidence of recurrent biliary events and complications, and was not associated with an increase in residual choledocholithiasis or need for unnecessary ERCP.

1. Introduction

Acute pancreatitis is the third cause of gastrointestinal hospital admission. Studies estimate an incidence of about 30–45/100,000 person-years [1].

Cholelithiasis is the most common cause, accounting for 35–60% of cases of acute pancreatitis [2]. According to the Atlanta classification, 80% of pancreatitis cases are mild [3].

After an episode of acute biliary pancreatitis (ABP), patients may present recurrent biliary events [4,5]. Consequently, a definitive

[☆] The manuscript has been seen and approved by all authors.

* Corresponding author. c/ Oriol Martorell, 90, 08970, Sant Joan Despí, Barcelona, Spain.

E-mail address: helena.carmen.gomez@sanitatintegral.org (H.G. Facundo).

<https://doi.org/10.1016/j.ijso.2021.106207>

Received 20 August 2021; Received in revised form 9 November 2021; Accepted 31 December 2021

Available online 4 January 2022

1743-9191/© 2022 IJS Publishing Group Ltd. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

treatment of the cholelithiasis with a cholecystectomy needs to be performed.

Clear evidence and consensus regarding the timing of cholecystectomy are available for severe acute biliary pancreatitis. In these cases, cholecystectomy must be delayed until the inflammatory process is resolved [12]. However, in MABP the timing of cholecystectomy is still controversial.

Guidelines recommend performing cholecystectomy within 2–4 weeks after discharge from MABP [13,14]. However, in current clinical practice, surgeons often postpone cholecystectomy for 6–12 weeks due to a perceived risk of a more difficult dissection in the early days following pancreatitis and for logistical reasons [13–16].

In 2013, a Cochrane review concluded that early cholecystectomy was feasible and did not increase postoperative complications, but also stressed the need for randomised controlled trials (RCT) to reduce bias present in available publications [17].

In 2018, a retrospective study using the American Readmission Database analysed the incidence of readmissions after MABP reporting an Odds Ratio of 2.27 in favour of carrying out the cholecystectomy during the same hospital admission [6]. Early cholecystectomy to avoid recurrent biliary events that would lead to readmission, additional morbidity and extra costs was recommended however there remains no uniform consensus on the exact timing early cholecystectomy [1,7–11].

From 2012 to 2019, seven systematic reviews and meta-analysis on the best timing of cholecystectomy have been published [18–23] but only five RCTs were available with the remaining studies being retrospective. All the authors agreed on the need for higher quality evidence to confirm the conclusions of the systematic reviews.

Recently, a RCT published by the Dutch Pancreatitis Study Group [24], found a significant differences in the incidence of recurrent biliary events according to the time of cholecystectomy: 5% in the early cholecystectomy group (24 h) versus 17% in the 4-week delayed cholecystectomy group. However, a high utilization of ERCP, performed one day before randomization, was reported: 27% in the early surgery and 31% in the delayed surgery group.

Acute biliary pancreatitis is thought to be caused by the passage of stones through the common bile duct. A study analysed the presence of persistent choledocholithiasis after MABP using magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and found an incidence of 14.2% of residual choledocholithiasis within 10 days after MABP but only 3.5% if imaging was performed after 10 days [25]. It seems relevant to determine whether early cholecystectomy is more frequently associated with residual choledocholithiasis than delayed surgery. The timing of cholecystectomy may influence the incidence of residual choledocholithiasis and consequently the number of patients needing an ERCP.

Moreover, according to the American Society for Gastrointestinal Endoscopy guidelines, there is no role for early ERCP in the evaluation and management of patients with mild acute pancreatitis in the absence of clear evidence of a retained stone or apparent cholestasis [26].

The Italian Society of Surgery published a retrospective study in 2020 with 239 MABP patients that underwent cholecystectomy 48 h after the symptom's onset. They routinely performed an intraoperative cholangiogram and found the presence of residual choledocholithiasis in 25.1% of cases [27]. An early surgery, defined as one performed in the first 48 h after the diagnosis of an acute biliary pancreatitis, might therefore be associated with an unacceptably high risk of residual choledocholithiasis.

Gallstone PANC trial [28] defined the early group as patients cholecystomized within 24 h after the diagnosis of pancreatitis and the control group at 42 h. Their protocol excluded patients with two strong or one very strong indicator for choledocholithiasis based on the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) guidelines [29]. They reported a high number of patients needing ERCPs 15% of the patients in the early group, and 30% in the control group, with extraction of lithiasis or sludge in all cases.

Early cholecystectomy is thus the best option for acute mild biliary pancreatitis, decreasing the rates of readmission for recurrent biliary events, morbidity, and costs. However, the definition of “early cholecystectomy” in the literature includes surgery practised from 24 h to 10 days after the diagnosis of MABPs. Based on the results of previous trials [24,28], cholecystectomy performed within 24–72h is associated with a high risk of persistent choledocholithiasis, need for ERCP or laparoscopic common bile duct exploration and postoperative readmission for recurrent biliary events. The existence of persistent choledocholithiasis should be detected preoperatively or intraoperatively to avoid unnecessary ERCP or post-surgical biliary events. We therefore support the thesis that early surgery should be delayed sufficiently long to allow time for adequate biliary study taking into account the known influence of imaging timing on the detected rate of persistent choledocholithiasis.

Our hypothesis is that early cholecystectomy, performed a week from the onset of the pancreatic episode, is feasible and, safe, associated with a low incidence of residual choledocholithiasis and a low rate of readmissions for recurrent biliary events in all patients, including the elderly with associated comorbidities.

We conducted a multicentric prospective randomized clinical trial which aims to assess whether early cholecystectomy performed a week after MABP, reduces readmissions for recurrent biliary events without increasing neither residual choledocholithiasis nor the difficulty or morbidity of the surgery compared to delayed cholecystectomy.

2. Methods

2.1. Study design

A multicentric, parallel group randomized trial was designed, with six participating hospitals with the Moises Broggi Hospital as coordinating centre. The study compared cholecystectomy at seven days after clinical resolution of MABP with delayed surgery four weeks later.

2.2. Study population

From January 2017 to December 2019, all patients with a first episode of MABP were considered for enrolment [3]. If the patients met inclusion criteria and agreed to participate in the study, they were randomly assigned to one of two arms during the hospital admission: Group A in which early cholecystectomy at seven days after the resolution of symptoms was performed or Group B in which a delayed cholecystectomy four weeks later was done.

The inclusion criteria were [1]: Age ≥ 18 years [2]; Confirmed diagnosis of acute pancreatitis (patients had to present two of the three following characteristics: upper abdominal pain, serum lipase or serum amylase above three times the upper normal level or imaging compatible with pancreatitis on computed tomography (CT)) [1,3]. [3] Mild pancreatitis according to the Atlanta criteria [4]; Absence of pancreatic necrosis, pancreatic collections, organ failure for more than 48 h, or complications of the patient's comorbidities [5]; Confirmed biliary etiology of the pancreatitis defined as: presence of gallstones or sludge on imaging, presence of common bile duct dilatation or elevation of the alanine aminotransferase two times higher than normal value [30,31]. [5] All patients agreed to study participation and signed an informed consent.

Patients with ASA IV or V, history of alcohol abuse or chronic pancreatitis, altered gastric anatomy; pregnant women and patients without preoperative or intraoperative test to identify the presence of choledocholithiasis were excluded.

2.3. Study protocol

The trial was approved by the Ethics Committee and registered in [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) with reference number NCT04625712. It is being reported in accordance with the Consolidated Standards of Reporting

Trials (CONSORT) Guidelines.

Randomization was done by a central study coordinator when the patients' clinical course confirmed absence of local or systemic complications of pancreatitis and the following criteria were met: low requirement for analgesia, tolerance of diet and predicted hospital discharge in 1 or 2 days. At that time, the patient was informed of the study characteristics and gave consent to be definitively included.

2.4. Outcomes

Primary Outcome. Presence of residual choledocholithiasis and readmissions for other biliary events were registered.

All patients had preoperative or intraoperative imaging to exclude persistent choledocholithiasis, either a magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) performed before the surgery, or an intraoperative cholangiography (IOC). The surgical team chose to perform MRCP or intraoperative cholangiography according to their preference or availability. Both tests have the same sensitivity and specificity for the detection of biliary stones [25].

In case of documented choledocholithiasis, treatment could be done by either preoperative ERCP or intraoperative common bile duct exploration. Both procedures have similar morbidity, and the choice is therefore not expected to influence the results of the study [32].

Secondary Outcome. Demographic characteristics and comorbidities of the patients, difficulty of surgical technique, and postoperative morbidity were registered. A postoperative visit was scheduled a month after surgery and a telephone follow-up was completed 6 months later.

2.5. Surgical procedure

Laparoscopic cholecystectomy was performed according to the "safe cholecystectomy" guidelines. Cholecystectomy was done by the same team of experienced surgeons in each participating hospital.

In cases where preoperative MRCP was not completed preoperatively, IOC was performed to exclude choledocholithiasis.

Intraoperative cholangiography starts by obtaining the critical view of safety and identifying the cystohepatic triangle. A clip is placed on the cystic duct to prevent flow of bile from the gallbladder or contrast into the gallbladder during IOC. A small incision is then made on the anterior surface of the cystic duct just below the clip. A small stab incision is made in the right upper quadrant and guiding sheath is advanced percutaneously into the abdomen towards the cystic ductotomy. At this time a cholangiogram catheter can be advanced into the cystic ductotomy and secured with a clip. Once the cholangiocatheter is secured in place, a mobile C-arm x-rays is positioned over the right upper quadrant of the patient. Diluted iodine dye (Iomeron® 350 mg iodine/ml, ROVI S. A.) is then injected through the cholangiogram and images are obtained.

Whenever a persistent choledocholithiasis was diagnosed intraoperatively, the accepted options were to perform a transcystic extraction, a choledochotomy or an intraoperative ERCP. Complications associated with these procedures, as well as those derived from preoperative ERCP, were registered.

The technical difficulty of the cholecystectomy is determined by the operating time, the incidence of conversion to open surgery and the subjective difficulty defined by the surgeon.

2.6. Sample size calculation

Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a two-sided test, 100 subjects were needed in each group to find a statistically significant difference in the incidence of readmissions for biliary events before surgery expected to be of 0.17 in group A and 0.05 in group B with a drop-out rate of 1%.

2.7. Statistical analysis

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics, version 26, and statistical assessment was blind to the group identification. Using a per-protocol approach, homogeneity between groups was tested by comparing both demographic and clinical factors. Continuous data were compared between groups by the Student *t*-test, or the Mann–Whitney *U* test as a non-parametric alternative, and categorical data by the chi-square test or the Fisher exact test. All binomial tests were two-sided and statistical significance level was set at 0.05.

3. Results

Between January 2017 and June 2019, 228 patients with acute mild biliary pancreatitis were enrolled, as summarised in the CONSORT flowchart (Fig. 1). A total of 112 patients were randomized to group A (cholecystectomy at 7 days) and 116 patients to group B (cholecystectomy at 4 weeks). The patients were followed up for 6 months and in December 2019, after the exclusion of 30 patients; there were 198 eligible patients, 98 patients in group A and 100 patients in group B.

Demographics characteristics in both groups were similar (Table 1). There were not statistically significant differences in sex, age, or global comorbidities.

The pancreatitis was mild in all patients according to the Atlanta criteria. There were no differences in hospital length of stay, laboratory or imaging results (Table 1).

Patients were randomized when they had adequate pain control, were tolerating diet, showed improvement of inflammatory markers, and were expected to be discharged within 24–48 h. In 9 cases (9.3%) the surgery was performed in the same admission. The period between randomization and surgery was 6.5 ± 4.1 days in the early group and 28.0 ± 9.9 days in the delayed group. Before surgery, 7.2% of the patients in group A presented a recurrent biliary event: 3 pancreatitis, 3 cholecystitis and 1 biliary colic. In group B, we observed twice as many preoperative events (15.8%) ($p = 0.058$): 10 pancreatitis and 6 biliary colic. In 4.1% patients in the early group and 7.9% patients in the delayed group, this event changed the date of cholecystectomy (Table 2).

In both groups the surgery was practised by the same team of surgeons. There were no statistical differences in the type of surgery: laparoscopic cholecystectomy (59.8% vs 65.3%), cholecystectomy with IOC (37.1% vs 31.7%) and open surgery or conversion (3.1 vs 3.0%).

No statistically significant differences were observed neither in the procedure time nor in the technical difficulty subjectively defined by the surgeon, considered easy or with minimal difficulties in 85.9% of the cases (Table 3).

The early group had 2.1% of postoperative complications, and the delayed group 4.0% ($p = 0,683$). In group A the morbidity observed included one case of low output biliary fistula and one case of fever of unknow origin. Neither of them required any invasive treatment. In group B we observed one case of bleeding in the abdominal wall, one case of intrabdominal bleeding that needed a reintervention for hemo-peritoneum, 1 case of intraabdominal collection and 1 case of bile leakage arising from a duct of Luschka that required reintervention for choleperitoneum. This last complication led to the death of the patient.

The median length of stay was 1 day [1–10] with no difference between the two groups.

All patients underwent an imaging study to exclude the presence of persistent choledocholithiasis prior or during the surgery. In group A, 65 patients underwent MRCP and 33 underwent IOC and in group B, 75 underwent MRCP and 25 IOC. 19 patients (8.3%) had a residual choledocholithiasis, 11 diagnosed by MRCP and 8 by IOC. Of these 19 patients, 6 (31.58%) underwent preoperative ERCP, and in 13 (68.42%) patients the extraction of the lithiasis was made during the laparoscopic cholecystectomy (Table 4). There were no statistical differences between groups in the number of choledocholithiasis identified: 10 (9%) in

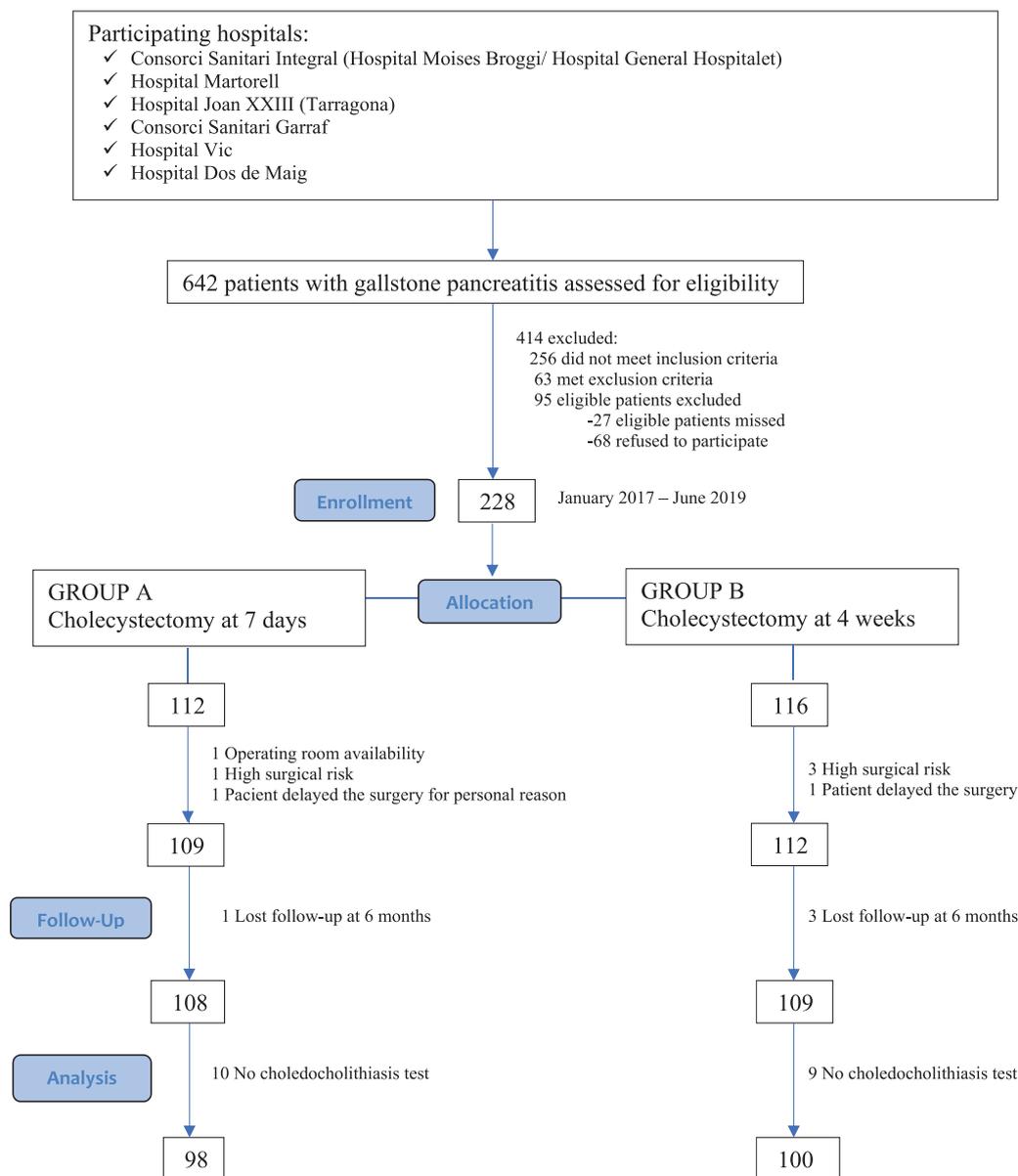


Fig. 1. CONSORT flowchart.

the early group and 9 (7.7%) in the delayed group ($p = 0.719$). We did not observe any complication secondary to the ERCP or laparoscopic exploration of the bile common duct.

The incidence of readmissions after cholecystectomy, was not different between groups (3.1% vs 4.0%). In the early group, two patients were readmitted for acute mild pancreatitis, and one for obstructive jaundice that did not require an invasive treatment. Four patients from the delayed group were readmitted for acute mild pancreatitis (3 cases) and for choledocholithiasis requiring ERCP (one case).

Finally, in the subgroup of elderly patients older than 75, the proportion was similar in both groups (20.6% vs 23.8% $p = 0.595$). Of those patients, 16.7% were ASA I, 70.7% ASA II and 12.6% ASA III. We did not exclude patients older than 75 years that were considered ASA III (5.59%). There were no statistically significant differences in the readmission incidence or postoperative complications in this subgroup of patients.

4. Discussion

We performed a multicentre randomized study to assess the optimal timing of cholecystectomy after MABP aiming to define the ideal timing to minimize both the risk of recurrent biliary events prior to surgery as well as the incidence of residual choledocholithiasis.

We postponed the surgery in the early group until seven days after the pancreatitis episode. This time allowed us to coordinate an adequate evaluation of the biliary tree, either by a preoperative MRCP or by scheduling surgery with a team able to perform IOC and bile duct exploration if needed. This approach was associated with a low incidence readmission for another biliary event before cholecystectomy of 7.2%, versus 15.8% in the group where surgery was delayed 4 weeks. These results are similar to those reported in other clinical trials where the risk was 5% for cholecystectomy performed within 24 h versus 17% if delayed 4-weeks [24]. This slight increase in readmissions is manageable and, in our opinion, acceptable if we take into account that the 1-week timing allowed us to schedule an adequate evaluation of the biliary tree, decreasing the incidence of persistent choledocholithiasis

Downloaded from http://journals.lww.com/international-journal-of-surgery by BMD/MS/PH/Kav1Z/Eoun11Q/N4 a+kUlhEZgbsIHdXMI0hCjwCX1AWnYOp/IIQH3D3D00dRy/T/SF14C3VC1Y0abggQZXdIwRkZBZYIw== on 06/28/2023

Table 1
Demographics characteristics, and pancreatitis characteristics: laboratory results.

	GROUP ACholecystectomy at 7 days	GROUP BCholecystectomy at 4 weeks	P value
Sex			
Male	38 (39,2%)	40 (39,6%)	0,951
Female	59 (60,8%)	61 (60,4%)	
Age	60,5 ± 17,7	60,2 ± 17,7	0,859
Comorbidities	75 (77,3%)	79 (78,2%)	0,879
Arterial hypertension	38 (39,2%)	43 (42,6%)	0,627
Diabetes	11 (11,3%)	10 (9,9%)	0,742
Heart disease	9 (9,3%)	19 (18,8%)	0,054
Lung disease	7 (7,2%)	18 (17,8%)	0,025
Neurologic disease	7 (7,2%)	8 (7,9%)	0,851
Vasculopathy	5 (5,2%)	5 (5%)	1,000
Abdominal surgery	22 (22,7%)	21 (20,8%)	0,747
Thoracic surgery	1 (1%)	1 (1%)	1,000
Other surgery	28 (28,9%)	37 (36,6%)	0,245
Other disease	52 (53,6%)	57 (56,4%)	0,689
Days of evolution of pancreatitis	1,7 ± 1,9	2,2 ± 2,2	0,068
Days of admission for the pancreatitis	4,6 ± 2,6	4,4 ± 2,3	0,788
Laboratory values			
Leukocytes (x 10 ⁹ /L)	11,6 (±4,1)	11,6 (±4,6)	0,909
Bilirubin (µmol/L)	31,9 (±31,0)	34,7 (±29,2)	0,250
Amylase (U/L)	1,803,7 (±1,524,7)	1,734,2 (±1,208,2)	0,863
GOT (U/L)	286,8 (±303,5)	288,1 (±264,6)	0,958
GPT (U/L)	285,7 (±265,4)	241,1 (±230,5)	0,270
C-reactive protein (mg/L)	38 (±65,6)	24 (±40,4)	0,460
Days between randomization and cholecystectomy	6,5 ± 4,1	28 days ± 9,9	<0,005

Table 2
Readmission incidence.

	GROUP ACholecystectomy at 7 days (n = 97)	GROUP BCholecystectomy at 4 weeks (n = 101)	P value
Readmission for another biliary event previous cholecystectomy	7 (7.2%) CI95%: (3.0% – 14.3%)	16 (15.8%) CI95%: (9.3% – 24.5%)	0.058
Change date of surgery	4 (4.1%) CI95%: (1.1% – 10.2%)	8 (7.9%) CI95%: (3.5% – 15.0%)	0.263
Days for admission	4 ± 3.4	5.3 ± 6.5	0.943
Readmission for no biliary event	1 (1%)	1 (1%)	1.000
Change date of surgery	1 (1%)	1 (1%)	1.000

and unnecessary ERCP.

Regarding the incidence of persistent choledocholithiasis, some considerations are worth noting. In the PONCHO trial, where no specific preoperative test was done to exclude an inadvertent choledocholithiasis, a significant number of ERCP need was reported (27% in the early group and 31% in the interval group). Similarly, the PANC trial, despite excluding patients who met criteria for possible choledocholithiasis, reported 15% of ERCP in the 24-h surgery group and 30% in patients operated at 42 h (Table 5). These findings are consistent with those described by Giuffrida et al. [27] and Aranovich et al. [25], that also suggest that an exceedingly early surgery is associated with a

Table 3
Surgical characteristics.

	GROUP ACholecystectomy at 7 days	GROUP BCholecystectomy at 4 weeks	P value
Type of surgery			
Laparoscopic cholecystectomy	58 (59,8%)	66 (65,3%)	0,715
Cholecystectomy with laparoscopic common bile duct exploration	36 (37,1%)	32 (31,7%)	
Open surgery	0 (0%)	1 (1%)	
Conversion	3 (3,1%)	2 (2,0%)	
Technical difficulty			
Easy or low difficulty	81 (83,5%)	89 (88,1%)	0,642
Difficult with problems in the dissection	13 (13,4%)	10 (9,9%)	
Conversion to open surgery	3 (3,1%)	2 (2%)	
Operating time (min)	76,2 ± 37	72,1 ± 29,3	0,767
Complications	2 (2,1%)	4 (4,0%)	0,683
Bile leak	1 (Clavien Dindo I)	1 (Clavien Dindo V)	
Intradominal bleeding	0	1 (Clavien Dindo III)	
Wall bleeding	0	1 (Clavien Dindo I)	
Intradominal collection	0	1 (Clavien Dindo II)	
Fever unknow origin	1 (Clavien Dindo I)	0	
Reintervention	0 (0%)	2 (2%)	<0,005
Exitus	0 (0%)	1 (1%)	

Table 4
Incidence and resolution of choledocholithiasis.

	GROUP A Cholecystectomy at 7 days	GROUP B Cholecystectomy at 4 weeks	P value
Prevalence of stones choledocholithiasis	10 (9%) CI95%: (4.4% – 15.9%)	9 (7.7%) CI95%: (3.6% – 14.1%)	0.719
Resolution choledocholithiasis			
ERCP preoperative	2 (20%)	4 (44.5%)	
Intraoperative			
Transcystic laparoscopic extraction	7 (70%)	4 (44.4%)	
Choledochotomy laparoscopic extraction	1 (10%)	1 (11.1%)	

higher the risk of persistent choledocholithiasis.

In our trial, the slight delay in the timing of surgery and the use of preoperative MRCP or IOC to evaluate the common bile duct, was associated with only a few patients needing an invasive treatment to resolve persistent lithiasis. In fact, only 19 patients (8.3%) had documented persistent choledocholithiasis at the time of the imaging. In 6 patients a preoperative ERCP was performed to treat the choledocholithiasis and in 13 patients the extraction of the common bile duct stones was achieved surgically during laparoscopic cholecystectomy. In our study, 91.7% of the patients received a simple cholecystectomy as the only treatment.

Another relevant contribution of our results is the finding that patients undergoing surgery at 7 days had a similar incidence of choledocholithiasis compared to the patients operated at 4 weeks. We report 10 patients with persistent choledocholithiasis in the early group and 9 in the delayed group, which both are notably low incidences compared with the most recent publications. Therefore, delaying early cholecystectomy for a few days may decrease the risk of persistent

Downloaded from http://journals.lww.com/InternationalJournalofSurgery by BMD/MS/PH/Kav1/Zeum11QIN4 a-HkLhEZgbsHdXMIhOCwCX1AWnYop/IIQH3D3D00D0Ry/T/SF14C3VC1Y0abggQZXdIwRkZBYtws= on 06/28/2023

Table 5
Outcomes of previous studies.

Author	Type of study	Sample		Surgery timing		Readmission for another biliary event		MRCP or IOC		Incidence choledocholithiasis		ERCP		Surgical treatment of choledocholithiasis		Morbidity	
		ELC	DLC	ELC	DLC	ELC	DLC	ELC	DLC	ELC	DLC	ELC	DLC	ELC	DLC	ELC	DLC
Authors	RCT	98	100	7 days	28 days	7.2%	15.8%	100%	100%	9%	7.7%	2.1%	4%	8.2%	5%	2.1%	4%
Da Costa et al. (PONCHO TRIAL) [24]	RCT	128	136	24 h	27 days	5%	17%	83%	91%	15%	30%	27%	31%	0%	0%	6%	5%
Kim Mueck et al. (PANC trial) [28]	RCT	49	48	24 h	42 h	6%	2%	100%	100%	15%	30%	15%	30%	0%	0%	6%	2%
Giuffrida et al. [27]	Retrospective	239		3 days						25,1%				24,6%		9,2%	

RCT: randomized clinical trial.
ELC: early laparoscopic cholecystectomy.
DLC: delay laparoscopic cholecystectomy.

choledocholithiasis, lowering the incidence to that observed with interval surgery.

After randomization, we excluded 30 patients, mostly (19 patients) because they did not undergo an imaging test to exclude persistent choledocholithiasis and it could imply a selection bias. However, both groups had the same demographics characteristics, similar length of pancreatitis duration, laboratory values, and length of hospital stay.

There were no statistical differences in the difficulty of the surgery, the operating time, or postoperative complications. In fact, more severe complications were observed in the delayed group: one reintervention for hemoperitoneum and one reintervention for choleperitoneum that ended in death. We therefore confirm that early cholecystectomy is feasible and safe, and does not increase the morbidity of the procedure, in agreement with previously published studies.

As population ages in developed countries, it is especially important that study samples are representative of the real population. In fact, 25% of our admissions for pancreatitis are older than 75 years. In our study, we included patients older than 75 years; 15 of them were considered ASA III (5.59%). We did not observe more postoperative complications compared to the younger and healthier patients. Early surgery after MABP appeared to be safe in elderly patients with comorbidities. In this group of fragile patients, achieving a definitive treatment of the gallstone was critical, as a recurrent biliary event might carry severe morbidity and mortality.

In conclusion, early cholecystectomy is undoubtedly considered the gold standard after an episode of MABP however the exact definition of the concept of “early” still lacks consensus. Our trial shows that cholecystectomy done at 7 days after the resolution of MABP is an optimal timing that achieves a low incidence of recurrent biliary events before surgery as well as a low incidence of persistent choledocholithiasis and associated need for ERCP.

Provenance and peer review

Not commissioned, externally peer-reviewed.

Ethical approval

The study was approved by the ethic committee.

Informed consent has been obtained from the participants involved and an explanation of how this was obtained is included in the manuscript.

Sources of funding

We received a scholarship of the Catalan Surgery Society.

Author contribution

I certify that each co-author listed on Title page participated sufficiently in the work to take responsibility for the content.

Trial registry number

1. Name of the registry: **Clinicaltrials.gov**
2. Unique Identifying number or registration ID: **NCT04625712**
3. Hyperlink to specific registration <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625712?id=NCT04625712&draw=2&rank=1>

Guarantor

Helena Gómez Facundo.
Email: helena-gomez@hotmail.es.

Data statement

The authors confirm that the data supporting the findings of this study are available within the article and its supplementary materials. Also, any extra data of this study are available on request from the corresponding author.

CRedit authorship contribution statement

Helena Gómez Facundo: Validation, Investigation, Resources, Data curation, Writing – original draft, Project administration. **Ruth Ribas Montoliu:** Methodology, Investigation, Resources, Visualization. **Daniel Rolando Coronado Llanos:** Software, Resources. **Gemma Sugranyes Naval:** Investigation, Resources. **Erik Llacer Millán:** Investigation, Resources. **Sandra López Gordo:** Investigation, Resources. **Judith Hermoso Bosch:** Investigation, Resources. **Sergio López Rodríguez:** Investigation, Resources. **Montse Martín Baranera:** Formal analysis, Writing – review & editing. **Sergio González Martí-nez:** Conceptualization, Writing – review & editing, Supervision, Funding acquisition.

Declaration of competing interest

I declare that there is no conflict of interest.

Acknowledgements

We want to thank Dra. Lana Bijelic for her collaboration in the edition of this article, and to all the people who have helped us to carry out our research. This trial was supported by a scholarship of the Catalan Surgery Society.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2021.106207>.

References

- [1] Veit Phillip, Jörg M. Steiner, Hana Algül, Early phase of acute pancreatitis: assessment and management, *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 5 (3) (2014 Aug 15) 158–168.
- [2] N. Alexakis, M. Lombard, M. Raraty, P. Ghaneh, H.L. Smart, I. Gilmore, J. Evans, M. Hughes, C. Garvey, R. Sutton, J.P. Neoptolemos, When is pancreatitis considered to be of biliary origin and what are the implications for management? *Pancreatol.* 7 (2007) 131–141.
- [3] P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis, et al., Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus, *Gut* 62 (2013) 102–111.
- [4] Bechien U. Wu, Peter A. Banks, Clinical management of patients with acute pancreatitis, *Gastroenterology* 144 (6) (2013 Jun) 1272–1281.
- [5] Masaru Koizumi, Tadahiro Takada, Yoshifumi Kawarada, Koichi Hirata, et al., JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis, *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 13 (1) (2006) 25–32.
- [6] Somashekar G. Krishna, Andrew J. Kruger, Nishi Patel, Alice Hinton, Dhiraj Yadav, Darwin L. Conwell, Cholecystectomy during index admission for acute biliary pancreatitis lowers 30-day readmission rates, *Pancreas* 47 (8) (2018 Sep) 996–1002.
- [7] N. Bejarano, A. Romaguera, F. García-Borobia, Cómo afecta el retraso de la colecistectomía tras la pancreatitis aguda litiasica en la aparición de recidivas. Consecuencias de la falta de recursos, *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 108 (3) (2016) 117–122.
- [8] Amar Mandalia, Erik-Jan Wamsteker, Matthew J. DiMugno, Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis, *F1000Res.* 7 (2018) F1000. Faculty Rev-959.
- [9] Patrick B. Murphy, Dave Paskar, Richard Hilsden, Jennifer Koichopolos, Tina S. Mele, Acute care surgery: a means for providing cost-effective, quality care for gallstone pancreatitis, *World J. Emerg. Surg.* 12 (2017) 20–22.
- [10] Emily D. Dubina, Christian de Virgilio, Eric R. Simms, Dennis Y. Kim, Ashkan Moazzez, Association of early vs delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis with perioperative outcomes, *JAMA Surg.* 153 (11) (2018 Nov) 1057–1059.
- [11] Goran Janjic, Milan Simatovic, Velimir Skrbic, Reuf Karabeg, Dragan Radulj, Early vs. Delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis - single center experience, *Med. Arch.* 74 (1) (2020 Feb) 34–38.
- [12] G. Dedemadi, M. Nikolopoulos, I. Kalaitzopoulos, G. Sgourakis, Management of patients after recovering from acute severe biliary pancreatitis, *World J. Gastroenterol.* 22 (34) (2016) 7708–7717.
- [13] Y. Masamichi, T. Tadahiro, M. Toshihiko, et al., Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015, *J. Hepatobiliary Pancreat.* 22 (2015) 405–432.
- [14] J. Can, Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis, *Chirp* 59 (2016) 128–140.
- [15] T.L. Whitlock, K. Repas, A. Tignor, et al., Early admission in acute pancreatitis: incidence and risk factors, *Am. J. Gastroenterol.* 105 (11) (2010 Nov) 2492–2497.
- [16] Stephen Berger, Cesar A Taborda Vidarte, Shani Woolard, Bryan Morse, Saurabh Chawla, Same-admission cholecystectomy compared with delayed cholecystectomy in acute gallstone pancreatitis: outcomes and predictors in a safety net hospital cohort, *South. Med. J.* 113 (2) (2020 Feb) 87–92.
- [17] K.S. Gurusamy, M. Nagendran, B.R. Davidson, Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis, *Cochrane Database Syst. Rev.* (9) (2013; Sep 2) CD010326.
- [18] M.C. Van Baal, M.G. Besselink, O.J. Bakker, et al., Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review, *Ann. Surg.* 255 (5) (2012) 860–866.
- [19] Leonardo José Randial Pérez, Juan Fernando Parra, Guillermo Aldana Dimas, The safety of early laparoscopic cholecystectomy (<48 hours) for patients with mild gallstone pancreatitis: a systematic review of the literature and meta-analysis, *Cir. Esp.* 92 (2) (2014 Feb) 107–113.
- [20] Yun-Xiao Lyu, Yun-Xiao Cheng, Hang-Fei Jin, Xin Jin, Bin Cheng, Dian Lu, Same-admission versus delayed cholecystectomy for mild acute biliary pancreatitis: a systematic review and meta-analysis, *BMC Surg.* 18 (2018) 111–116.
- [21] Du-Jiang Yang, Hui-Min Lu, Qiang Guo, Shan Lu, Ling Zhang, Wei-Ming Hu, Timing of laparoscopic cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review and meta-analysis, *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 28 (4) (2018 Apr) 379–388.
- [22] Fu-ping Zhong, Kai Wang, Xue-qin Tan, M.B. Jian Nie, Wen-feng Huang, Xiaofang Wang, The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in patients with mild gallstone pancreatitis. A meta-analysis, *Medicine (Baltim.)* 98 (40) (2019 Oct), e17429.
- [23] N. Moody, A. Adiamah, F. Yanni, D. Gomez, Meta-analysis of randomized clinical trials of early versus delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis, *Br. J. Surg.* 106 (11) (2019 Oct) 1442–1451.
- [24] D.W. Da Costa, S.A. Bouwense, N.J. Schepers, et al., Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicenter randomized controlled trial, *Lancet* 386 (2015) 1261–1268.
- [25] D. Aranovich, V. Zilbermint, N. Goldberg, et al., Detection of common bile duct stones in mild acute biliary pancreatitis using magnetic resonance cholangiopancreatography, *Surg. Res. Pract.* 2018 (2018 Oct 22) 5216089.
- [26] C.E. Forsmark, J. Baillie, AGA Institute technical review on acute pancreatitis, *Gastroenterology* 132 (5) (2007) 2022e2044.
- [27] Pablo Giuffrida, David Biagiola, Agustín Cristiano, et al., Laparoscopic cholecystectomy in acute mild gallstone pancreatitis: how early is safe? *Updates Surg.* 72 (1) (2020 Mar) 129–135.
- [28] Krislynn M. Mueck, Shuyan Wei, Claudia Pedroza, Karla Bernardi, Margaret L. Jackson, Mike K. Liang, Tien C. Ko, Jon E. Tyson, Lillian S. Kao, Gallstone pancreatitis: admission versus normal cholecystectomy – a randomized trial (gallstone PANC trial), *Ann. Surg.* 270 (3) (2019 September) 519–527.
- [29] J.T. Committee ASoP Maple, T. Ben-Menachem, et al., The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis, *Gastrointest. Endosc.* 71 (1) (2010) 1–9.
- [30] J. Scholmerich, V. Gross, T. Johannesson, et al., Detection of biliary origin of acute pancreatitis. Comparison of laboratory test, ultrasound, computed tomography, and ERCP, *Dig. Dis. Sci.* 34 (6) (1989 Jun) 830–833.
- [31] B.J. Ammori, B. Boreham, P. Lewis, S.A. Roberts, The biochemical detection of biliary etiology of acute pancreatitis on admission: a revisit in the modern era of biliary imaging, *Pancreas* 26 (2) (2003) 32–35.
- [32] B.V. Dasari, C.J. Tan, K.S. Gurusamy, et al., Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones, *Cochrane Database Syst. Rev.* 12 (2013 Dec 12) CD003327.