

TRABAJOS ORIGINALES

Cómo afecta el retraso de la colecistectomía tras la pancreatitis aguda litiásica en la aparición de recidivas. Consecuencias de la falta de recursos

Natalia Bejarano González¹, Andreu Romaguera Monzonís¹, Francisco Javier García Borobia¹, Neus García Monforte¹, Sheila Serra Plà¹, Pere Rebas Cladera², Roser Flores Clotet² y Salvador Navarro Soto²

¹Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y ²Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Parc Taulí Sabadell. Hospital Universitari. Sabadell, Barcelona

RESUMEN

Introducción: la pancreatitis aguda es una enfermedad con tendencia a recurrir, sobre todo si persiste la causa que la desencadena. Nuestro objetivo es determinar la tasa de recurrencia de la pancreatitis aguda biliar tras un primer episodio y su intervalo de aparición, así como identificar los factores de riesgo de recidiva.

Material y método: hemos incluido todos los pacientes ingresados por un primer episodio de pancreatitis aguda de origen litiásico durante cuatro años. Las variables principales estudiadas fueron reingreso por recurrencia e intervalo de tiempo de aparición del nuevo episodio.

Resultados: hemos incluido 296 pacientes que han ingresado en un total de 386 ocasiones. La incidencia de la pancreatitis aguda biliar en nuestro medio es de 17,5/100.000 habitantes/año. El 19,6% de las pancreatitis han sido graves (22,6% de pancreatitis agudas graves en el primer episodio vs. 3,6% en las pancreatitis recurrentes) con una mortalidad global del 4,4%. La tasa global de recurrencia ha sido del 15,5%, con un intervalo de tiempo de 82 días de mediana. El 14,2% de los pacientes han presentado recurrencia después de un episodio de pancreatitis sin que se les hubiera realizado colecistectomía o colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica. Las pancreatitis agudas graves recurren un 7,2% mientras que las leves lo hacen el 16,3%, siendo este el único factor de riesgo de recurrencia hallado.

Conclusiones: los pacientes ingresados por pancreatitis deberían ser colecistectomizados a la mayor brevedad posible o ser priorizados en la lista de espera. En su defecto, una alternativa a la cirugía podría ser la colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica con esfinterotomía en casos seleccionados.

Palabras clave: Pancreatitis aguda litiásica. Recurrencia. Colecistectomía. Lista de espera.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la pancreatitis aguda (PA) es cada vez mayor, existiendo diferencias significativas en función de la etiología. La PA litiásica (PAL) es más frecuente en

mujeres, la de causa alcohólica es más común en hombres de mediana edad y la idiopática afecta a ambos sexos por igual (1). En nuestro medio la incidencia es de 13-45 casos/100.000 habitantes/año (2) y, como en la mayoría de países occidentales, la causa más frecuente de la PA es la litiasis biliar (24-71%) (3).

La PA es una enfermedad con tendencia a recurrir, sobre todo si persiste la causa que la desencadena (4,5). En la actualidad la colecistectomía y la colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se recomiendan para evitar la recurrencia en aquellos pacientes que presentan una PA de origen biliar (6). Los estudios realizados para analizar la existencia de factores de riesgo de recurrencia presentan resultados contradictorios. Existen estudios que no identifican ningún factor de riesgo de recurrencia y otros estudios que relacionan la recurrencia de la PA con el tamaño de la litiasis (7), la gravedad del episodio (8), la realimentación precoz, las alteraciones bioquímicas de la función hepática, la edad o la raza (9). Sin embargo, la incidencia de la recurrencia de la PAL y el intervalo de tiempo en que esta aparece presentan mucha variabilidad según las series reportadas (10-13).

El objetivo del presente estudio es determinar la tasa de recurrencia de la PAL tras un primer episodio de pancreatitis y su intervalo de aparición, así como la identificación de factores de riesgo en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo llevado a cabo en nuestro centro hospitalario con una población de referencia de 430.000 habitantes. El desarrollo de nuestro estudio no alteró en modo alguno el tratamiento de los pacientes que fueron incluidos en el mismo. Fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital y en todo momento se han

Recibido: 11-11-2015
Aceptado: 19-12-2015

Correspondencia: Natalia Bejarano González. Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Parc Taulí. C/ Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell, Barcelona e-mail: nbejaranog74@gmail.com

Bejarano González N, Romaguera Monzonís A, García Borobia FJ, García Monforte N, Serra Plà S, Rebas Cladera P, Flores Clotet R, Navarro Soto S. 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;108:117-122.

seguido los principios éticos para la investigación médica en seres humanos de acuerdo con la Declaración de Helsinki (14). Se inició el estudio con la inclusión del primer paciente en enero de 2007 y finalizó en diciembre de 2010.

Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes ingresados por un primer episodio de PAL. Hemos utilizando los criterios diagnósticos de PA internacionalmente aceptados (15) y hemos establecido el origen biliar de la pancreatitis cuando existe litiasis o barro biliar en la vesícula biliar demostrado por pruebas de imagen (ecografía, tomografía computarizada o colangiorresonancia magnética [CRM]). No se empleó la ecoendoscopia (EUS) para su diagnóstico por la falta de disponibilidad de dicha prueba en nuestro centro durante el periodo de estudio. Se han excluido del estudio aquellos pacientes que, previamente al periodo de inclusión, estuviesen colecistectomizados o se les hubiera realizado una CPRE.

Las principales variables estudiadas fueron reingreso por recurrencia y el intervalo de tiempo de aparición del nuevo episodio. La recurrencia viene definida por los mismos criterios que para el primer episodio de PA (15) y hemos clasificado los pacientes en tres grupos: pacientes que presentan la recurrencia sin que se les haya realizado colecistectomía ni CPRE, los que presentan un nuevo episodio de PA después de colecistectomía y aquellos que lo presentan después de una CPRE por sospecha de coledocolitiasis residual. El intervalo de tiempo de recurrencia es el tiempo transcurrido entre el primer episodio de PA y la aparición del nuevo episodio.

Otras variables recogidas fueron edad, sexo, parámetros de bioquímica hepática: aspartatotransaminasa (AST U/l), bilirrubina conjugada (mg/dl) y fosfatasa alcalina (U/l), dilatación de la vía biliar (diámetro de la vía biliar superior a 7 mm), gravedad de la PA, intervención quirúrgica por la PA, estancia hospitalaria, colecistectomía, tamaño máximo de la litiasis (en pieza de colecistectomía), tiempo de espera hasta la colecistectomía, motivo de no colecistectomía, CPRE, presencia de coledocolitiasis, tiempo de espera hasta la CPRE, otros motivos de reingreso por patología biliopancreática diferentes a la PA (colangitis aguda, colecistitis aguda, complicaciones por PA previa, dolor abdominal inespecífico), tiempo de seguimiento

y fallecimiento del paciente. La indicación de CPRE fue urgente en pacientes con colangitis asociada al episodio de PA y programada, tras el episodio de PA, en casos de elevada sospecha de coledocolitiasis asociada, tras estudio con prueba de imagen.

Definimos la gravedad del episodio de PA según los criterios de Ranson y cols. (16) y el índice de severidad (IS) (17), siendo una PA leve aquella que presenta menos de 3 criterios de Ranson o aquella que tiene un IS inferior a 3.

El periodo de recogida de datos fue desde enero de 2007 hasta los dos meses posteriores a la inclusión del último paciente para poder tener un periodo mínimo de seguimiento de dos meses. La recogida de datos fue llevada a cabo por una única persona. En todo momento se siguió la Ley Orgánica española 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) (18).

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

En el análisis descriptivo los datos se presentan como media con desviación estándar en el caso de variables continuas con distribución normal, mediana con percentiles p_{25} y p_{75} si la variable continua no sigue la ley normal, y en porcentaje en el caso de variables categóricas.

Para el análisis inferencial, las comparaciones simples entre grupos se realizan mediante la t de Student si las variables continuas siguen la ley normal, U de Mann-Whitney si no la siguen, test exacto de Fisher para variables categóricas y test de linealidad de Mantel-Haenszel para el caso de variables categóricas ordenadas.

RESULTADOS

Hemos incluido en el estudio 296 pacientes que han ingresado en un total de 386 ocasiones. De estas, 351 ingresos fueron provocados por episodios de PAL (primer episodio y recurrencias) y 35 ingresos, por otros motivos relacionados con patología biliopancreática (Fig. 1). El

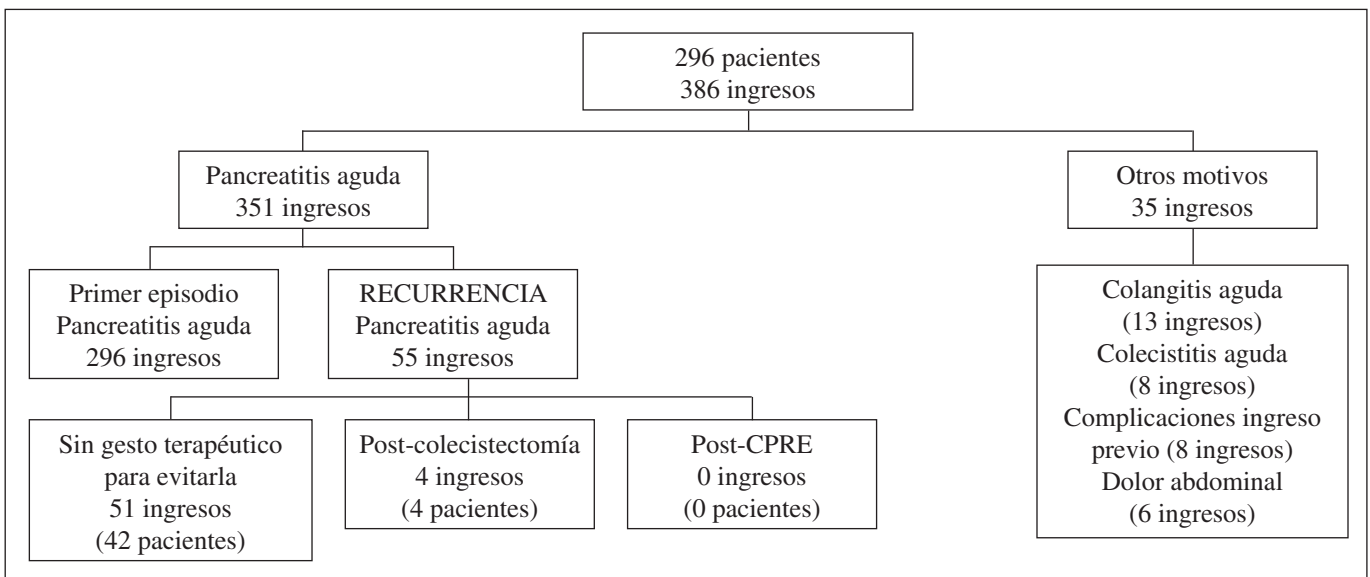


Fig. 1. Resumen inclusión de pacientes.

tiempo de seguimiento ha sido de 309 días de mediana (p_{25} 127 días, p_{75} 569 días).

La incidencia de la PAL en nuestro medio es de 17,2/100.000 habitantes y año.

El 58% de la muestra son mujeres (173 pacientes) y el 42% hombres (123 pacientes), con una edad media de 67 años (rango 18-92). La estancia hospitalaria es de 7 días de mediana (p_{25} 5 días, p_{75} 11 días). Del total de los episodios de PA (351), 69 han sido clasificados como graves, es decir un 19,6%, habiendo sido intervenidos quirúrgicamente de forma urgente por PA grave 11 pacientes (3%). De estos 11 pacientes, 10 fueron operados durante el primer episodio y a 9 de ellos se les realizó la colecistectomía durante la misma intervención quirúrgica. Además, observamos que los episodios de PA recurrentes han sido menos graves (22,6% de PA graves en el primer episodio vs. 3,6% en PA recurrentes). La mortalidad es del 4,4%, con 13 pacientes fallecidos, 12 de ellos durante el primer episodio. Las características del primer episodio y los recurrentes se resumen en la tabla I.

Tras el episodio de PA, se ha realizado colecistectomía en 209 pacientes (70,6%) con un tiempo de espera de 97 días de mediana (p_{25} 60 días, p_{75} 173 días), sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre los casos de PA leve (96 días) y los de PA grave (105 días) ($p = 0,992$). Los pacientes no colecistectomizados por diversas causas representan el 20,4% (87 pacientes).

En 64 pacientes (22%) se ha realizado CPRE, siendo el intervalo de tiempo entre el ingreso y la realización del mismo de 10 días de mediana (p_{25} 4 días, p_{75} 65 días), y habiéndose detectado coledocolitiasis en 56 pacientes (19%). De los 87 pacientes no colecistectomizados se ha realizado CPRE como único gesto terapéutico en 21 pacientes.

Durante el periodo de seguimiento la tasa global de recurrencia ha sido del 15,5% (46 de 296 pacientes). El 14,2% de los pacientes han presentado recurrencia des-

pués de un episodio de PAL sin que se les hubiera realizado colecistectomía o CPRE (42 de 296 pacientes). De estos, 35 pacientes lo han hecho en una ocasión, 5 pacientes en 2 ocasiones y 2 pacientes en 3 ocasiones, siendo, por tanto, el total de episodios de recurrencia 51 (Fig. 1). Estas recurrencias han aparecido en un intervalo de tiempo de 82 días de mediana (p_{25} 22 días, p_{75} 126 días, rango 6-767 días).

Cuatro pacientes han presentado un episodio de recurrencia después de la colecistectomía (a las 24 horas, a los 12 días y 2 pacientes a los 6 meses post-colecistectomía). Tan sólo en uno de los pacientes que presentó recurrencia a los 6 meses se detectó coledocolitiasis. No ha habido ninguna recidiva en los pacientes sometidos a CPRE (con o sin colecistectomía) (Fig. 1).

Además, 35 pacientes han reingresado por otros motivos relacionados con su patología bilio-pancreática. En 13 ocasiones por colangitis (5 pacientes con CPRE previa y 6 ya colecistectomizados). Ocho reingresos por colecistitis, 8 reingresos por complicaciones de episodios previos de pancreatitis y 6 reingresos por dolor abdominal o malestar general no atribuible a ninguno de los diagnósticos previos (Fig. 1).

Tras analizar las variables definidas en el estudio que pudieran estar relacionadas con la recurrencia, podemos afirmar que la edad, el sexo, las alteraciones de la bioquímica hepática (AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina), el tamaño de la litiasis y la dilatación de la vía biliar no están relacionadas de forma estadísticamente significativa con la recurrencia de la PA. Únicamente se ha podido establecer que la PA grave presenta menor recurrencia. Las PA graves recurren un 7,2% mientras que las leves lo hacen el 16,3% ($p = 0,036$) (Tabla II).

Tabla I. Características de primer episodio de PA vs. PA recurrente

	PA primer episodio (n = 296)	PA recurrente (n = 55)
Sexo		
Hombres	123 (42%)	22 (40%)
Mujeres	173 (58%)	33 (60%)
Edad (años)	70	73
Estancia hospitalaria (días)	7	7
IQ por PA grave (pacientes)	10	1
Casos graves (pacientes)	67 (22,6%)	2 (3,6%)*
Mortalidad (pacientes)	12 (4%)	1 (1,8%)**

PA: pancreatitis aguda; IQ: intervención quirúrgica. *Los dos casos graves recurrentes ya habían sido graves en el episodio inicial. **Paciente con esclerosis lateral amiotrófica en fase muy evolucionada.

Tabla II. Relación de las variables con la recurrencia por episodios de PA

	No recurrencia	Recurrencia	p	
Edad media (años)	68,3	65,7	0,628	
Sexo				
Hombre	84,8%	15,2%	0,774	
Mujer	85,9%	14,1%		
Alteraciones BQ hepática*	AST	5,2	5,3	0,771
	FA	4,8	4,8	0,996
	Bilirrubina	0,01	0,07	0,720
Dilatación VB	No	82,6%	17,4%	0,527
	Sí	77,3%	22,7%	
Gravedad PA	Leve	83,7%	16,3%	0,036
	Grave	92,8%	7,2%	

BQ: bioquímica; AST: aspartato transaminasa; FA: fosfatasa alcalina; VB: vía biliar; PA: pancreatitis aguda. *Estas variables con distribución no normal se han transformado en normal tomando sus logaritmos neperianos.

DISCUSIÓN

El estudio ideal para analizar la recurrencia de la PAL sería aquel en el cual el paciente no se viera sometido a gesto terapéutico alguno tras el episodio de PA que pudiera influir en la recurrencia (colecistectomía o CPRE). Sin embargo, en la actualidad, las guías clínicas de la PAL recomiendan la colecistectomía o la CPRE para evitar dicha recurrencia (6,19-22), por lo que no sería ético dejar de tratarlos para observar cuál sería dicha tasa de recurrencia.

Presentamos los resultados del primer trabajo que estudia la recurrencia de la PAL en nuestro medio y los posibles factores de riesgo que se asocian. La situación de nuestro sistema sanitario público, con largos tiempos de lista de espera, concretamente para la colecistectomía, permite el planteamiento de estudios observacionales como el nuestro.

La incidencia de la PAL observada en nuestro estudio es de 17,5/100.000 habitantes y año. Es la más elevada de las publicadas en Europa durante los últimos años (1). Esto podría deberse a que la esperanza de vida ha aumentado y la incidencia de colelitiasis y de PAL aumenta con la edad. Nuestros pacientes tienen una edad mediana de 70 años y un 25% supera los 79 años, apoyando la tendencia de que los pacientes que presentan PA son cada vez de mayor edad (1). Predomina el género femenino, hecho que atribuimos a la inclusión de pacientes únicamente con PA de origen biliar, siendo la colelitiasis más frecuente en mujeres.

Al revisar los trabajos que han estudiado la recurrencia nos encontramos con una gran disparidad de resultados que oscilan entre el 3% (23) y el 61% (24). Evidentemente, el argumento para indicar la colecistectomía es distinto en ambos trabajos. Nuestros resultados muestran que un 14% de los pacientes que han presentado un primer episodio de PAL han tenido al menos una recurrencia, siendo este el porcentaje real de recurrencia de la PAL sin haber practicado ningún gesto o maniobra terapéutica para evitarla. Con este porcentaje, creemos justificada la colecistectomía para influir en la recurrencia de la PAL y, a su vez, de los reingresos relacionados con la colelitiasis como son los episodios de colecistitis aguda (Fig. 1).

Otro aspecto importante es el intervalo de recurrencia desde el primer episodio de PAL. Conocer el tiempo en que se producen las recurrencias es el argumento fundamental para indicar el momento más oportuno de la colecistectomía o, en su defecto y en casos muy seleccionados, de la CPRE. Los tiempos publicados oscilan entre 0 días (9) y 129 días (13). Nuestros resultados con 82 días de mediana nos sitúan cercanos a los tiempos más elevados de los trabajos analizados.

En nuestro estudio las recurrencias se presentan habitualmente como PA leves, con tan sólo un 3,6% de formas graves y un 1,8% de mortalidad. Los 2 pacientes que han presentado recurrencia en forma de PA grave ya habían presentado un primer episodio grave, habiendo fallecido uno de ellos durante el segundo episodio a consecuencia

de su enfermedad basal (esclerosis lateral amiotrófica en fase terminal). Estos resultados coinciden con la literatura consultada (25,26). En el periodo del estudio, tal y como se ha descrito en Material y método, se utilizaron los criterios de Ranson y cols. (16) y el IS (17) para definir la gravedad del episodio. Actualmente creemos más adecuado utilizar la clasificación del Consenso Internacional del Grupo de Trabajo para la Pancreatitis Aguda (27), siendo esta una revisión de la clasificación de Atlanta.

Las guías clínicas internacionales recomiendan la colecistectomía después de un episodio de PAL con unos estándares de referencia de diagnóstico etiológico superiores al 80% y mortalidad inferior al 10%; sin embargo, no mencionan el porcentaje de pacientes que deberían ser intervenidos (6,20-22). Existen pocas series publicadas que analizan el porcentaje de pacientes colecistectomizados tras presentar una PAL. En las escasas series publicadas al respecto, la tasa de colecistectomía va del 23% al 88% (28-32). En nuestro centro han sido colecistectomizados 209 pacientes (70,6%), situándonos en la franja alta de las series. En cuanto al tiempo de espera para la colecistectomía, nuestros resultados se alejan de las recomendaciones clínicas internacionales (6,20,22). Estas recomiendan la intervención durante el mismo ingreso del proceso de la PA o durante las dos semanas posteriores con el fin de evitar la recurrencia. Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico randomizado que demuestra la disminución de las complicaciones asociadas a la recurrencia de la PA en los pacientes a los que se les realiza la colecistectomía durante el mismo ingreso tras una PAL (33). Nosotros la hemos llevado a cabo en un intervalo de tiempo de 97 días de mediana, siendo operados la mayoría de pacientes entre los 60 y 173 días. Debido a ello, nuestro porcentaje de recurrencia ha sido del 14,2%.

Moreau y cols. (34) afirmaron que el riesgo de recurrencia de la PA tras la colecistectomía se asemejaba al riesgo de la población general de padecer un episodio de PA. Otros autores describen tasas de recurrencia del 13% (35) al 17% (36). Estas recidivas han sido atribuidas a coledocolitiasis residuales (35). Sin embargo, nuestra tasa de recurrencia es tan sólo del 2% (4 pacientes) y únicamente en un caso se objetivó coledocolitiasis residual.

Otro factor a tener en cuenta a la hora de indicar la cirugía son los reingresos por otras patologías relacionadas con la colelitiasis. Siete pacientes de los 13 que reingresaron por colangitis aún no estaban colecistectomizados. Este hecho, y a pesar de que nuestra tasa de reingreso por colecistitis es inferior a las publicadas (2,3% vs. 5-9,1%) (37,40) es otro motivo a tener en cuenta para priorizar la realización de la colecistectomía.

La CPRE con esfinterotomía podría ser una alternativa terapéutica válida para aquellos pacientes no tributarios de colecistectomía ya que ninguno de nuestros pacientes sometidos a esta técnica ha presentado recidiva en el periodo de seguimiento. Sin embargo, esta prueba no está exenta de complicaciones, entre ellas la PA. Por ello, pensamos que

una limitación de nuestro estudio es la no utilización de la EUS previa a la realización de la CPRE. Esta prueba permite la detección de coledocolitiasis con una mayor sensibilidad que la CRM y con un alto valor predictivo negativo. Esto nos podría haber evitado alguna de las 8 CPRE en las que no se detectó coledocolitiasis (“CPRE blancas”) (38,39).

Con el objetivo de poder priorizar mejor a los pacientes en lista de espera para colecistectomía, hemos intentado identificar los posibles factores de riesgo de recurrencia analizando variables relacionadas con aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos y de gravedad. No hemos hallado relación alguna con el género y la edad, coincidiendo nuestros resultados con lo publicado (9). Por tanto, en base a estos resultados, no creemos justificada la tendencia a operar menos a las personas de mayor edad. Tampoco hemos podido demostrar relación entre la recurrencia y la existencia de dilatación de la vía biliar, las alteraciones en la bioquímica hepática o el tamaño de la litiasis. En este sentido sí existen discordancias entre autores. Mientras que Lee (40) y Zhang y cols. (9) tampoco han podido identificar estas variables como factores de riesgo de recurrencia, Monkhouse y cols. (8) describen una relación entre las alteraciones de la bioquímica hepática y los reingresos, aunque no diferencian el motivo del reingreso. Por otra parte, Diehl y cols. (7) afirman que el tamaño de la litiasis es un factor de riesgo de presentar PA.

El único factor de riesgo de recidiva de la PAL que hemos hallado es la gravedad de la PA. Podemos afirmar que aquellos pacientes que presentan una PAL leve tienen mayor probabilidad de presentar una recurrencia que los que han presentado una PA grave. Esta relación no ha sido demostrada en ningún otro estudio. Creemos que varios factores podrían influir en ello. Por un lado, los pacientes con PAL grave se operan con mayor frecuencia durante el primer ingreso asociando la colecistectomía y fallecen más. Por otro lado, podría deberse a la mayor fibrosis secundaria al proceso inflamatorio que presentan los pacientes con PA grave. En este sentido, pensamos que un sesgo del estudio es que los pacientes fallecidos por PA grave no tienen la posibilidad de presentar recidiva.

En resumen, a pesar de que nuestra tasa de recurrencia es baja, creemos necesaria la realización de la colecistectomía precoz en los pacientes que han presentado PAL, por ello nuestros esfuerzos deben dirigirse a priorizar estos pacientes en la lista de espera. Sobre todo aquellos pacientes que han sufrido una pancreatitis leve, ya que este es el único factor de riesgo de recurrencia presente en nuestro estudio. En aquellos pacientes no candidatos a cirugía por edad o comorbilidad la CPRE podría ser una alternativa para evitar la recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis. A systematic review. *Pancreas* 2006;33:323-30. DOI: 10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52
2. Boadas J, Balsells J, Busquets J, et al. Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia y Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38:82-96. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2014.09.006
3. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis. Epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:10-24. DOI: 10.1007/s00534-005-1047-3
4. Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, et al. An update on recurrent acute pancreatitis: Data from five European countries. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1959-62. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05907.x
5. Somogyi L, Martin SP, Venkatesan T, et al. Recurrent acute pancreatitis: An algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. *Gastroenterology* 2001;120:708-17. DOI: 10.1053/gast.2001.22333
6. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: Treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:56-60. DOI: 10.1007/s00534-005-1052-6
7. Diehl AK, Holleman DR, Chapman JB, et al. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997;157:1674-8. DOI: 10.1001/archinte.1997.00440360088009
8. Monkhouse SJW, Court EL, Dash I, et al. Two-week target for laparoscopic cholecystectomy following gallstone pancreatitis is achievable and cost neutral. *Br J Surg* 2009;96:751-5. DOI: 10.1002/bjs.6644
9. Zhang W, Shan HC, Gu Y. Recurrent acute pancreatitis and its relative factors. *World J Gastroenterol* 2005;11:3002-4. DOI: 10.3748/wjg.v11.i19.3002
10. Nebiker CA, Frey DM, Hamel CT, et al. Early versus delayed cholecystectomy in patients with biliary acute pancreatitis. *Surgery* 2009;145:260-4. DOI: 10.1016/j.surg.2008.10.012
11. Frei GJ, Frei VT, Thirlby RC, et al. Biliary pancreatitis: Clinical presentation and surgical management. *Am J Surg* 1986;151:170-5. DOI: 10.1016/0002-9610(86)90028-0
12. Whitlock TL, Repas K, Tignor A, et al. Early readmission in acute pancreatitis: Incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2492-7. DOI: 10.1038/ajg.2010.234
13. Hernández V, Pascual I, Almela P, et al. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2417-23. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40896.x
14. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (online). Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> (query: March 20, 2010).
15. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-400. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x
16. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81.
17. Balthazar EJ, Feeny PC, Van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297-306. DOI: 10.1148/radiology.193.2.7972730
18. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) (BOE n.º 298 del 14/12/1999).
19. Navarro S, Amador J, Argüello L, et al. Recomendaciones del Club Español Biliopancreático para el tratamiento de la PA. Conferencia de consenso. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:366-87. DOI: 10.1157/13123605
20. UK Working Party on acute pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54(Supl. 3):iii1-iii9. DOI: 10.1136/gut.2004.057026
21. AGA Institute Medical Position Statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2019-21. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.066
22. Uhl M, Warshaw A, Imrie C, et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2002;2:565-73. DOI: 10.1159/000067684
23. McCullough LK, Sutherland FR, Preshaw R, et al. Gallstone pancreatitis: Does discharge and readmission for cholecystectomy affect outcome? *HBP* 2003;5:96-9.

24. Frei GJ, Frei VT, Thirlby RC, et al. Biliary pancreatitis: Clinical presentation and surgical management. *Am J Surg* 1986;151:170-5. DOI: 10.1016/0002-9610(86)90028-0
25. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis; a systematic review. *Pancreas* 2006;33:323-30. DOI: 10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52
26. Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, et al. An update on recurrent acute pancreatitis: Data from five European countries. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1959-62. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05907.x
27. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus Acute Pancreatitis Classification Working Group. *Gut* 2013;62:102-11. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
28. Cameron DR, Goodman AJ. Delayed cholecystectomy for gallstone pancreatitis: Readmissions and outcome. *Ann R Coll Surg Engl* 2004;86:358-62. DOI: 10.1308/147870804227
29. Lankisch PG, Weber-Dany B, Lerch MM. Clinical perspectives in pancreatology: Compliance with acute pancreatitis guidelines in Germany. *Pancreatol* 2005;5:591-3. DOI: 10.1159/000087501
30. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, et al. Natural history of acute pancreatitis: A long term population based study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2797-805. DOI: 10.1038/ajg.2009.405
31. Modifi R, Madhavan KK, Garden OJ, et al. An audit of the management of patients with acute pancreatitis against national standards of practice. *Br J Surg* 2007;94:844-8. DOI: 10.1002/bjs.5670
32. Bakker OJ, Van Santvoort HC, Hagenaars JC, et al. for the Dutch Pancreatitis Study Group. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. *Br J Surg* 2011;98:1446-54. DOI: 10.1002/bjs.7587
33. Da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1261-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00274-3
34. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton III LJ, et al. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: A population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 1988;63:466-73. DOI: 10.1016/S0025-6196(12)65644-4
35. Gloor B, Stahel PF, Müller CA, et al. Incidence and management of biliary pancreatitis in cholecystectomized patients: Results of a 7 year study. *J Gastrointest Surg* 2003;7:372-7. DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00418-3
36. Trna J, Vege SS, Pribramska V, et al. Lack of significant liver enzyme elevation and gallstones and/or sludge on ultrasound on day 1 of acute pancreatitis is associated with recurrence after cholecystectomy: A population-based study. *Surgery* 2012;151:199-205. DOI: 10.1016/j.surg.2011.07.017
37. Ito K, Ito H, Whang EE. Timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis: Do the data support current guidelines? *J Gastrointest Surg* 2008;12:2164-70.
38. Del Pozo D, Taberner S, Poves E, et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography in the clinical suspicion of biliary disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:345-8. DOI: 10.4321/S1130-01082011000700002
39. Pérez-Cuadrado E. El papel de la ecoendoscopia en la vía biliar. *La gran amiga de la ERCP*. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:341-4.
40. Lee JK, Ryu JK, Park JK, et al. Roles of endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1981-5.