



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: MORAL CEBRIÁN, IGNACIO CECILIO
D.N.I./PASAPORTE: ****6218P

PROGRAMA DE DOCTORADO: D325 DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE: MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 10/07/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de ELVIRA POVES MARTÍNEZ // .

Sobre el siguiente tema: *UTILIDAD DE LA ECOENDOSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA PANCREATITIS AGUDA*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL² de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 10 de julio de 2017

EL PRESIDENTE


MORAL CEBRIÁN MORAL
Fdo.:

EL SECRETARIO


CECILIO SANTANDE
Fdo.:

EL VOCAL


M. J. DE VERA MEDINA
Fdo.:

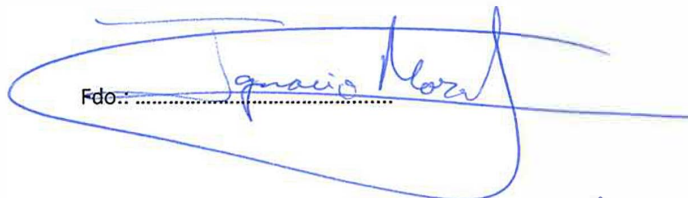
Con fecha 24 de julio de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada




Fdo.:

² La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

20/05/2023

10/05/2023

10/05/2023

10/05/2023

10/05/2023



Programa de Doctorado en Medicina

**UTILIDAD DE LA ECOENDOSCOPIA EN EL
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA
PANCREATITIS AGUDA**

Tesis Doctoral

IGNACIO CECILIO MORAL CEBRIÁN

Directora:

DRA. ELVIRA POVES MARTÍNEZ

Alcalá de Henares, 2017

A Maite, por su imprescindible ayuda

A Jaime y Pablo, que la sufrieron

A mis padres, Amalia y Cecilio, y a mis hermanos Berta, María y Luis

AGRADECIMIENTOS

A la doctora Elvira Poves, mi directora de tesis, por permitirme llevar a cabo esta empresa. Gracias por haberme guiado durante todo este tiempo.

A Cristina y Antonio, por su colaboración en los momentos más difíciles.

A mis compañeros, por su comprensión.

A mis padres, por insistir en la importancia de realizar este proyecto y por estar siempre ahí, dispuestos a ayudarme.

A Maite por su continuo apoyo y fe en mí. Sin ti no hubiera sido posible.

ABREVIATURAS

BrT: Bilirrubina total.

CPRE: Colangiografía Pancreática Retrógrada Endoscópica.

CRM: Colangiorresonancia magnética.

DE: Desviación estándar.

FA: Fosfatasa alcalina.

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

GOT: Glutamato oxalacetato transaminasa.

GPT: Glutamato piruvato transaminasa.

IC: Intervalo de confianza.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

LNH: Linfoma no Hodgkin.

LOEs: Lesiones ocupantes de espacio.

MHz: Megahercio.

PA: Pancreatitis aguda.

PAAF: Punción aspiración con aguja fina.

PAI: Pancreatitis aguda idiopática.

PAR: Pancreatitis aguda recurrente.

PC: Pancreatitis crónica.

PCR: Proteína C reactiva.

RIQ: Rango intercuartílico.

RM: Resonancia magnética.

RR: Riesgo Relativo.

TC: Tomografía computarizada.

TPMI: Tumor mucinoso papilar intraductal.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

USE: Ultrasonografía endoscópica.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Aspectos generales de la pancreatitis aguda.	2
1.1. Definición.....	2
1.2. Epidemiología de la PA.....	3
1.3. Diagnóstico de la PA.....	4
2. Etiopatogenia de la PA.....	7
2.1. Litiasis biliar.....	8
2.2. Alcohol.....	14
2.3. Otras causas menos frecuentes.....	14
3. Métodos de imagen empleados en el diagnóstico etiológico de la PA.	19
II. OBJETIVOS.....	25
1. Hipótesis.....	26
2. Objetivos.....	26
III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	27
1. Diseño del estudio.....	28
2. Ámbito del estudio.....	28
3. Población objeto de estudio.....	28
4. Variables analizadas.....	30
5. Análisis estadístico.....	35

IV. - RESULTADOS.....	37
1. Pacientes.....	38
2. Características demográficas.....	39
3. Diagnósticos de la ecoendoscopia.....	41
4. Primer episodio de PA.....	43
5. Episodios de PAR.....	45
6. Variables temporales.....	47
7. Recurrencia en función del cambio de actitud tras la ecoendoscopia.....	48
8. Capacidad diagnóstica de la ecoendoscopia en función de la edad.....	50
9. Capacidad predictiva de la GPT para patología biliar.....	50
10. Seguimiento y éxitos.....	51
V. DISCUSIÓN.....	52
VI. CONCLUSIONES.....	63
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	65

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores de referencia de las variables analíticas analizadas.	31
Tabla 2. Resultados de la ecoendoscopia.	41
Tabla 3. Características basales del primer episodio de PA.	44
Tabla 4. Variables temporales recogidas.	47
Tabla 5. Recurrencia en función del cambio de actitud tras la ecoendoscopia.	48
Tabla 6. Recurrencia en función del cambio de actitud tras la ecoendoscopia en pacientes diagnosticados.	49
Tabla 7. Recurrencia en función del cambio de actitud tras la ecoendoscopia con diagnóstico biliar.	49
Tabla 8. Utilidad diagnóstica de la ecoendoscopia en función de la edad.	50
Tabla 9. Capacidad predictiva de la GPT para patología biliar.	50
Tabla 10. Incidencia de PAR de etiología biliar en estudios previos comparados con el actual trabajo.	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagen ecoendoscópica de colelitiasis.	11
Figura 2. Imagen de ecoendoscopia que muestra coledocolitiasis.	21
Figura 3. Detalle de un ecoendoscopio lineal Pentax EG3670URK.	23
Figura 4. Detalle de un ecoendoscopio radial Pentax EG3670URK.	24
Figura 5. Diagrama de flujo de pacientes del estudio.	39
Figura 6. Distribución de sexos.	40
Figura 7. Distribución de edad.	40
Figura 8. Distribución de los pacientes con episodios de PAR atendiendo a los hallazgos de la ecoendoscopia.	46

I. INTRODUCCIÓN

1. ASPECTOS GENERALES DE LA PANCREATITIS AGUDA.

1.1. Definición.

La pancreatitis aguda, en adelante PA, es un proceso inflamatorio repentino del páncreas, desencadenado por la activación inapropiada de sus enzimas en el interior de la glándula¹. Esta situación genera una lesión tisular y una respuesta inflamatoria local. En algunas ocasiones asocia una respuesta inflamatoria sistémica que afecta a otros tejidos o sistemas orgánicos distantes, llegando a poder ocasionar la muerte².

El síntoma más característico de esta afectación es el dolor abdominal, que suele requerir una valoración médica y conllevar un ingreso hospitalario. Esto nos permite tener una estimación bastante real de su epidemiología.

En función de la intensidad de la inflamación se puede clasificar en leve o grave. PA leve es la que no asocia una disfunción orgánica o esta es mínima. La PA grave asocia un fallo orgánico o complicaciones locales como necrosis, absceso o pseudoquiste, presentando una evolución más tórpida y peor pronóstico³.

Es importante diferenciar entre PA y reagudizaciones de pancreatitis crónica, en adelante PC. Para ello disponemos de los métodos de imagen que pueden detectar

datos de pancreatitis crónica, como por ejemplo la tomografía computarizada, en adelante TC.

Hay datos que indican que la PA puede progresar a pancreatitis crónica, en adelante PC. Entre un 20% y un 30% de pacientes que presentan PA tienen recurrencias, y de estos cerca del 10% desarrollan PC⁴. Sucede más frecuentemente en los fumadores, bebedores de alcohol y afectados por pancreatitis hereditarias.

Después de un episodio inicial de PA, si se ha llegado a encontrar su causa, esta debe ser solucionada. El 30% de los pacientes a los que no se les resuelva la condición etiológica de la PA experimentarán un nuevo episodio de dicha afectación^{5,6}.

1.2. Epidemiología de la PA.

La PA es una enfermedad relativamente frecuente, con una incidencia anual difícil de precisar, aunque en España puede estimarse en unos 45 casos por cada 100.000 habitantes⁷. Se ha detectado un aumento progresivo de su incidencia⁸. Este se relaciona con la mayor prevalencia de pacientes obesos, situación que aumenta la producción de litiasis biliares, y con la mejora de las pruebas de laboratorio para la detección de enzimas pancreáticas, diagnosticándose más pacientes con afectación leve, sin poder descartar un sobrediagnóstico de la enfermedad⁹.

Sucede en igual proporción en ambos sexos, y el riesgo de presentar esta enfermedad aumenta con la edad¹⁰, situándose la media alrededor de los 55 años¹¹.

Se puede manifestar de forma grave hasta en un 20% de los casos, presentando este subgrupo de pacientes una mortalidad de hasta el 20%. Pese a ello la mortalidad global es muy baja situándose en torno al 1%¹².

La tasa de mortalidad de los pacientes con PA ha descendido levemente debido a las mejoras introducidas en el manejo de los pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos, en adelante UCI, al manejo quirúrgico más conservador en los casos graves, y a la mayor detección de casos leves¹³. A pesar de ello la mortalidad global por esta entidad no ha disminuido, debido entre otras causas a la ausencia de un tratamiento específico¹⁴.

1.3. Diagnóstico de la PA.

Existe un consenso general a la hora de definir la PA^{15,16}. Se establece ante la presencia de dos de los tres siguientes criterios: Clínico, bioquímico y de imagen.

Clínicamente suelen presentar dolor abdominal en epigastrio o en hipocondrio izquierdo. El dolor habitualmente es constante, intenso y puede presentar irradiación a la espalda, tórax o flancos. En ocasiones se acompaña de náuseas y vómitos.

El estudio analítico muestra hiperamilasemia en un 80% de los casos, que debe alcanzar al menos tres veces el límite alto de su valor normal para ser considerado diagnóstico. La lipasa sérica también se encuentra elevada y sus niveles en la mayoría de los pacientes se mantienen altos durante más tiempo que los niveles de amilasa¹⁷. Ambos marcadores bioquímicos pueden elevarse en otras patologías extrapancreáticas.

Entre las pruebas de imagen útiles para el diagnóstico de la pancreatitis aguda la tomografía computarizada con contraste, en adelante TC, presenta una sensibilidad y especificidad superiores al 90%¹⁸. La resonancia magnética, en adelante RM, tiene una precisión similar a la TC en el diagnóstico de la PA¹⁹.

1.3.1. Pancreatitis aguda idiopática.

Desde el punto de vista etiológico entre dos tercios y tres cuartos de los casos de pancreatitis aguda son debidos a la presencia de litiasis en la vía biliar o a un consumo excesivo de alcohol^{8,10}. El resto se deben a causas muy poco frecuentes o queda sin aclarar el motivo de la afección pancreática. Esto último le sucede a entre un 20% y un 30% de los pacientes, no encontrando causa etiológica clara, por lo que su afectación se clasifica como pancreatitis aguda idiopática, en adelante PAI²⁰.

Para poder asignar ese diagnóstico es preciso haber realizado previamente una historia clínica detallada con una anamnesis completa que incluya el consumo de alcohol y otros tóxicos, una exploración física exhaustiva, un análisis con determinación de calcio y triglicéridos y al menos una prueba de imagen, habitualmente una ecografía abdominal y/o una TC abdominal²¹. Algunos autores utilizan un criterio más restrictivo y exigen para poder llegar a ese diagnóstico una ecografía y una TC abdominal sin alteraciones²².

1.3.2. Pancreatitis Aguda Recurrente.

Se considera pancreatitis aguda recurrente, en adelante PAR, a la sucesión de al menos dos episodios de pancreatitis aguda con completa o casi completa resolución de síntomas y signos entre los episodios²³. La frecuencia de esta circunstancia varía en función del agente causal de la PA. En el caso del alcohol, el riesgo de recurrencia se sitúa en casi la mitad de los pacientes que presentan un primer episodio²⁴. En los casos de PA de etiología biliar, si los pacientes no son colecistectomizados tienen un riesgo de PAR estimado en un 18%^{25,26}.

2. ETIOPATOGENIA DE LA PA.

Existen desde el punto de vista etiológico múltiples causas que pueden producir una pancreatitis aguda. Las más frecuentes son la litiasis biliar y el consumo crónico de alcohol, pero se han relacionado otras que intervienen con una frecuencia muy baja. Entre estas últimas se encuentra la PA como complicación de una colangiografía pancreática retrógrada endoscópica, en adelante CPRE, los tumores pancreáticos, la disfunción del esfínter de Oddi, las situaciones de hipertrigliceridemia, las infecciones, y las variedades anatómicas como páncreas divisum o divertículos periampulares. Incluso ciertas alergias alimentarias (carne de vacuno, leche, patata, pescado y huevos) han sido relacionadas con la aparición de pancreatitis aguda²⁷.

La anamnesis es el primer y principal paso para orientar el diagnóstico etiológico de la pancreatitis aguda. Debe incluir antecedentes familiares, hábitos tóxicos, procesos infecciosos, traumatismos, cirugía abdominal reciente, ingesta de fármacos y enfermedades sistémicas.

Todas las causas etiológicas comparten una patogenia común que se relaciona con la activación inapropiada de la enzima inactiva tripsinógeno¹. Esta se convierte en la enzima activa tripsina, y se libera en el interior de las células acinares pancreáticas en suficiente cantidad para superar los mecanismos normales encargados de

eliminarla. Como se ha descrito previamente, esta activación de las enzimas digestivas causa daño pancreático y produce una respuesta inflamatoria desproporcionada, pudiendo progresar más allá de la glándula, causando un síndrome de respuesta inflamatorio sistémico, fallo multiorgánico, e incluso la muerte²⁸.

2.1. Litiasis biliar.

La litiasis biliar es la causa más frecuente de PA en la mayoría de las series, siendo responsable de aproximadamente la mitad de los casos²⁹. La PA por esta etiología es más frecuente en mujeres de raza caucásica y en mayores de 60 años. La aparición de la PA se asocia más a litiasis de pequeño tamaño, considerada como tal la menor de 5mm, que a litiasis mayores³⁰.

La microlitiasis se define como pequeñas litiasis en la vesícula o en el árbol biliar, inferiores o iguales a 3mm que no se visualizan en una ecografía transabdominal³¹. Aunque la mayoría de los pacientes que presentan barro biliar están asintomáticos, este puede provocar complicaciones como cólicos biliares, colangitis aguda, PA, e incluso PAR en pacientes postcolecistectomizados³².

Está ampliamente aceptado que cuando se detecta una posible causa biliar ésta es la responsable del episodio de PA³³. Por otra parte es difícil poder asegurar que la presencia de barro biliar no sea el resultado del éstasis biliar producido por la

inflamación pancreática³⁴, y que el hallazgo sea un epifenómeno coincidente con otra causa.

2.1.1. Factores de riesgo y protección.

Existen múltiples factores de riesgo conocidos en la formación de los cálculos de colesterol³⁵. La mayoría se forman en pacientes mayores de 40 años. El sexo femenino y la historia familiar de litiasis biliar tienen una clara asociación con este fenómeno. El embarazo, el uso de anticonceptivos orales y la terapia sustitutiva con estrógenos aumentan el riesgo. La obesidad y otros factores que contribuyen al síndrome metabólico como la resistencia periférica a la insulina y la dislipemia también predisponen a la formación de litiasis biliares de colesterol. La cirrosis hepática, los procesos que conllevan hipomotilidad y estasis de la vesícula biliar, y la enfermedad de Crohn son conocidos factores de riesgo³⁶. Por último cabe recordar que la pérdida rápida de peso, principalmente en obesos, las situaciones de pacientes críticos que incluyan baja o ninguna ingesta oral, y el uso de nutrición parenteral total también aumentan la frecuencia de litiasis biliares.

Por otra parte se ha visto que la ingesta de proteínas vegetales (legumbres especialmente), ácidos grasos insaturados, vitamina C y consumos moderados de café y alcohol protegen del desarrollo de litiasis biliar³⁵.

2.1.2. Patogenia.

En función de su composición podemos distinguir dos tipos de litiasis biliares, las de colesterol, que suponen un 75% de los cálculos en países occidentales, y las pigmentarias, de pigmentos negros y de pigmentos marrones, formadas casi en su totalidad por sales cálcicas de bilirrubina no conjugada.

Los cálculos de colesterol pueden estar formados solo por colesterol o ser este su componente químico principal. Hay tres factores clave para su formación³⁶. El primero corresponde a una hipersecreción de colesterol que lleva a la sobresaturación del mismo en la bilis. A continuación el colesterol sufre la cristalización, proceso por el cual se unen sus moléculas mediante la acción de proteínas de la bilis, principalmente las glucoproteínas de mucina³⁷. La hipomotilidad de la vesícula biliar es el tercer factor colaborador para la formación de los cálculos biliares. En un primer momento se forma barro biliar, que posteriormente se concentra dando lugar a microlitiasis y cálculos^{34,38}. Estos son habitualmente grandes y de color amarillo blanquecino. También existen cálculos mixtos, más frecuentes que los puros, formados con al menos un 50% de colesterol, y tienden a ser más pequeños y múltiples.

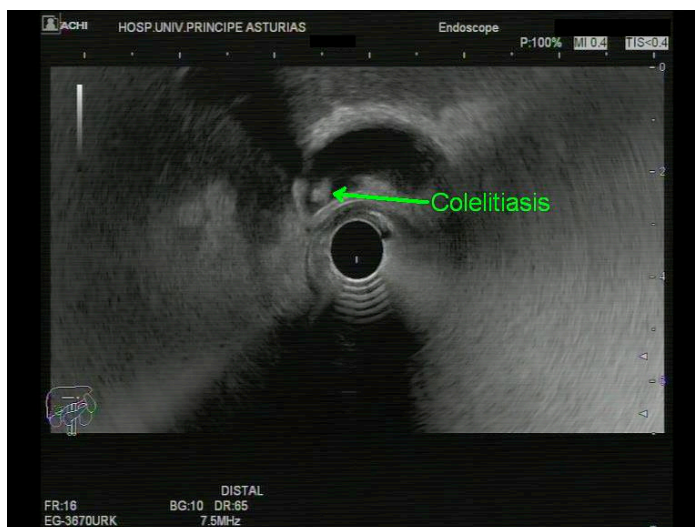
Se han propuesto dos mecanismos por los cuales la litiasis podría producir una pancreatitis aguda. Uno consiste en el reflujo biliar hacia el conducto pancreático por

una obstrucción transitoria de la papila durante el paso de la litiasis. El otro sugiere la obstrucción de la papila por una litiasis o por el edema secundario al paso de la misma.

2.1.3. Diagnóstico.

En la actualidad el método diagnóstico de elección de la colelitiasis es la ecografía abdominal, que tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 95%. Sin embargo, cuando se trata de observar microlitiasis, su sensibilidad cae al 50-60%³⁸. La TC y la colangiorrsonancia magnética, en adelante CRM, obtienen peores resultados a la hora de detectar colelitiasis, quedando la ecoendoscopia como el método más fiable para diagnosticar colelitiasis, microlitiasis y barro biliar, con una sensibilidad y una especificidad superiores al 95%³⁹.

Figura 1. Imagen ecoendoscópica de colelitiasis.



En algunos centros se realiza, con un duodenoscopio o un ecoendoscopio, un aspirado de la bilis procedente de la ampolla de Vater para el estudio de microcristales, previa estimulación de la secreción mediante la inyección de colecistoquinina⁴⁰. Estaba considerado el estándar de referencia en la detección de barro biliar hasta la aparición de la ecoendoscopia, que ha demostrado ser superior en el diagnóstico de litiasis biliar^{41,42}. Es un método dificultoso, poco disponible en la actualidad, que no se realiza en el Centro del estudio. Las guías reconocen su baja disponibilidad y dificultad para situarla en el algoritmo diagnóstico^{15,16}.

La coledocolitiasis puede ser observada mediante ecografía abdominal, TC, CRM y ecoendoscopia^{43,44}. Previamente también se empleaba la CPRE, que ha sido sustituida en su indicación diagnóstica por la ecoendoscopia, debido a su precisión, menor agresividad y menores complicaciones⁴⁵. Durante algún tiempo hubo dudas acerca de si la CRM era mejor que la ecoendoscopia para la valoración de la coledocolitiasis⁴⁶. Al final, esta última ha demostrado ser más sensible que la primera para la detección de la litiasis del colédoco, especialmente en las de tamaño menor de 5mm⁴⁷.

Por último destacar que numerosos estudios coinciden en que un marcador analítico aislado no puede recomendarse para predecir la etiología biliar de la PA. A pesar de ello una cifra de glutamato piruvato transaminasa, en adelante GPT, superior

a 150 U/L en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, predice el origen litiásico en más de un 85% de las ocasiones⁴⁸.

2.1.4. Tratamiento.

Si bien la colelitiasis asintomática no precisa tratamiento, en la colelitiasis sintomática es recomendable la colecistectomía siempre que sea posible, para evitar recurrencias de patología biliar⁴⁹.

En dos tercios de los casos esto sucede en los primeros tres meses desde el primer episodio de PA⁵⁰. Para disminuir este riesgo de PAR biliar se recomienda realizar colecistectomía precoz (durante el ingreso) ante una PA leve, y diferida (desde 3 semanas tras el episodio) en los casos de PA grave o con complicaciones^{50,51}. En el caso de que se hayan desarrollado colecciones abdominales conviene diferir la colecistectomía hasta comprobar la resolución de las mismas, o cuando éstas tengan indicación de tratamiento quirúrgico¹¹.

En los casos en que el paciente no sea candidato quirúrgico se recomienda la realización de una CPRE y esfinterotomía, consiguiendo disminuir el número de recidivas al menos a la mitad^{52,53}.

2.2. Alcohol.

El consumo crónico de alcohol es la segunda causa en frecuencia de la PA, suponiendo en algunas series hasta un tercio de los casos⁵⁴. Es más frecuente en varones. La dificultad en estos pacientes estriba en distinguir los episodios de PA de las exacerbaciones de la PC que suelen presentar⁵⁵. Tiene una patogenia compleja, quedando por explicar entre otras razones por qué la pancreatitis alcohólica sucede sólo en pacientes con consumo crónico de alcohol y no tras una ingesta excesiva puntual⁵⁶. Es importante conseguir la deshabituación enólica, dado que la persistencia del consumo con frecuencia desemboca en nuevos episodios de PA.

2.3. Otras causas menos frecuentes.

2.3.1. Hipertrigliceridemia.

Existen dudas acerca de si la hipertrigliceridemia es un epifenómeno o una causa de PA. Se detecta entre un 1% y un 4% de los casos. En estos pacientes la amilasa puede no resultar muy elevada, en parte por la interferencia de los lípidos con las pruebas de detección de la enzima⁵⁷. La mayoría de los estudios que analizan la hipertrigliceridemia definen un valor de 1000 mg/dl como la concentración de

triglicéridos a partir de la cual se puede desencadenar un episodio de pancreatitis aguda⁵⁸.

2.3.2. Hiperparatiroidismo e hipercalcemia.

La principal causa de hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario. Su relación con la PA se ha considerado dudosa y el riesgo de desarrollar esta complicación es similar al de la población general⁵⁹. Al igual que en el caso de la hipertrigliceridemia pudiera ser un factor concomitante con otras etiologías⁶⁰. A pesar de ello se siguen publicando series de casos que sostienen esta relación de causalidad⁶¹.

2.3.3. Anomalías estructurales del páncreas.

Alteraciones tan diversas como el páncreas divisum (la anomalía congénita más común del páncreas), los quistes del colédoco, la colangitis esclerosante, las anomalías en la unión de los conductos pancreático y biliar, y los divertículos duodenales se han relacionado con episodios de PA. Es un tema controvertido, y algunos autores propugnan que estas alteraciones predisponen pero no son suficientes para el desarrollo de una PA en individuos susceptibles⁶².

2.3.4. Disfunción del esfínter de Oddi.

Se ha llegado a sugerir, antes del desarrollo de la ecoendoscopia, que la disfunción del esfínter de Oddi podía ser causante de entre la mitad y dos tercios de las PAI⁶³. La realidad es que su relevancia es mucho menor en pacientes con PAI y vesícula intacta, algo mayor en colecistectomizados⁶⁴. Para un diagnóstico de certeza se requiere la realización una CPRE con manometría del esfínter, valorando el conducto pancreático principal y su dilatación, drenaje de contraste enlentecido y aumento de la presión en el esfínter de Oddi. Es una técnica compleja no exenta de complicaciones como la PA post CPRE, que se da en un 10-30% de los casos^{65,66}. Todavía se encuentra en discusión si la esfinterotomía, la esfinteroplastia, y la colocación de prótesis plásticas en el conducto pancreático, son útiles para la mejoría sintomática y para evitar recidiva de PA en estos pacientes^{67,68}.

2.3.5. PA post CPRE.

Hasta un 70% de los pacientes sometidos a una CPRE presentan una elevación asintomática de la amilasa^{69,70}. La PA es una complicación descrita en las CPRE hasta en un 12% de los casos^{65,71}. Los factores de riesgo más habituales son los antecedentes de pancreatitis previas, el sexo femenino, la edad menor de 40 años, una sospecha de

disfunción de esfínter de Oddi, una canulación dificultosa, la realización de precorte y la manipulación pancreática^{72,73}.

2.3.6. Fármacos.

Aunque son causantes de sólo el 2% de episodios de PA, más de 500 fármacos han demostrado poder desencadenarla como efecto adverso. Los más habituales son la mesalazina (RR del 3,5), la azatioprina (RR 2,5) y la simvastatina (RR 1,8)⁷⁴.

2.3.7. Pancreatitis autoinmune.

La pancreatitis autoinmune es una alteración pancreática infrecuente que se engloba dentro de las enfermedades sistémicas mediadas por la inmunoglobulina IgG4. Es muy poco frecuente que se manifieste en forma de PA⁷⁵.

2.3.8. Pancreatitis traumática.

Esta causa tan poco frecuente de PA puede suceder tras un traumatismo o una cirugía abdominales⁷⁶. Los traumatismos causantes pueden ser penetrantes o cerrados, y no necesariamente graves. En la mayoría de las ocasiones se producen lesiones en

las vísceras adyacentes. Es un diagnóstico difícil que precisa de un alto grado de sospecha. También se ha descrito en población pediátrica⁷⁷.

2.3.9. Causas genéticas.

Aunque infrecuentes, algunas alteraciones genéticas son sospechosas desde hace mucho tiempo de ser causantes de PA de repetición y de PC. Entre ellas destacan las mutaciones asociadas a los genes CFTR (fibrosis quística), PRSS1 y SPINK1⁶⁶. Se tienen en consideración en pacientes jóvenes (menores de 30 años) sin etiología clara y con historia familiar de enfermedad pancreática.

2.3.10. Causas infecciosas.

La incidencia de PA causada por agentes infecciosos es muy baja y difícil de estimar debido a que no se suelen realizar pruebas para descartarlas y frecuentemente coinciden con otras causas más probables de PA⁷⁸. Entre los virus señalados como causa probable de PA se encuentran el Coxackie, los virus hepatotropos (A,B y E) y el Citomegalovirus. Entre las bacterias la Legionella, la Leptospira y la Salmonella. También se han relacionado hongos como el Aspergillus y parásitos como el Toxoplasma, el Cryptosporidium y el Ascaris⁷⁹.

3. MÉTODOS DE IMAGEN EMPLEADOS EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA PA.

Es importante llegar a un correcto diagnóstico etiológico en estos pacientes, porque permitiría poder realizar el tratamiento más adecuado en cada caso y prevenir nuevos episodios de pancreatitis⁸⁰. En ausencia de factores de riesgo etiológicos de PA deben realizarse esfuerzos diagnósticos antes de etiquetar a un paciente con PAI.

La ecografía abdominal es la exploración de elección para el diagnóstico de la enfermedad biliar. Sin embargo la sensibilidad de esta prueba desciende hasta el 58-68% en los casos de PA, debido al íleo y a la distensión abdominal⁸¹.

La TC y la RM (la CRM principalmente) también son pruebas de utilidad en la PA, tanto para su diagnóstico como para ayudar a filiar su etiología¹⁵.

El desarrollo de la ecoendoscopia o ultrasonografía endoscópica (USE) ha supuesto un nuevo método diagnóstico para filiar las PA. En concreto presenta un alto rendimiento para la localización de litiasis en la vesícula y en la vía biliar^{47,82}. Es una técnica de exploración que aúna la ecografía con la endoscopia en un mismo equipo. En el extremo de un videoendoscopio se integra una sonda de ecografía, lo que permite visualizar con gran exactitud zonas pobremente observadas o directamente fuera del alcance de la ecografía abdominal. Tras la introducción oral del dispositivo y

la colocación de la punta del mismo en el antro gástrico o en el duodeno, permite, gracias a la cercanía de las estructuras biliopancreáticas (vesícula biliar, vía biliar, conductos pancreáticos y parénquima pancreático), realizar una valoración con un excelente grado de nitidez de las mismas.

La posibilidad de intervencionismo y los resultados obtenidos han aumentado las indicaciones de la prueba, llegando a ser la exploración de elección en algunos casos.

En muchos centros, incluyendo el del estudio, se realiza bajo sedación profunda, y ha demostrado ser una prueba mínimamente invasiva para la valoración de las alteraciones biliopancreáticas.

Para su correcta realización se precisa de personal entrenado en la realización de endoscopia y ecografía.

Hasta el momento de la elaboración de este trabajo se han publicado numerosos estudios valorando la utilidad de la ecoendoscopia en el diagnóstico etiológico de la PAI. Han arrojado resultados muy diversos debido principalmente a diferencias en los criterios de selección de los pacientes, los ecoendoscopios empleados, y la pericia y experiencia de los exploradores⁸². Se ha demostrado una precisión diagnóstica entre un

60% y un 80% en pacientes con PAI, similar a la CPRE pero con una tasa de complicaciones muy inferior⁸³. Se considera una técnica segura incluso en los casos en los que se realizan punciones, con una morbilidad muy baja, similar a la de una gastroscopia^{84,85}.

Figura 2. Imagen de ecoendoscopia que muestra coledocolitiasis.



Respecto al diagnóstico biliar, Ardengh y sus colaboradores encontraron para el diagnóstico de microlitiasis una sensibilidad del 92,6%, un valor predictivo positivo del 86,2%, una especificidad 55,6%, y un valor predictivo negativo del 71,4%, con una precisión del 83,2%⁸⁶.

En la actualidad destacan dos sistemas de exploración ecográfica: Sistema sectorial o lineal (longitudinal) y sistema radial.

3.1. Ecoendoscopia. Sistema longitudinal (lineal o sectorial):

Se coloca un transductor de ecografía en el extremo distal de un endoscopio flexible, que puede ser de visión oblicua (lo más frecuente) o frontal (de más reciente aparición). La emisión del transductor electrónico es oblicua y permite abarcar un campo ecográfico de aproximadamente 100 grados. Permite estudiar ecográficamente a frecuencias habitualmente entre 5MHz y 10 MHz (10 a 5cm de penetración en los tejidos), e incluso la realización de doppler-color cualitativo y cuantitativo. Posee un canal de trabajo de hasta 3,7mm, lo que amplía sus posibilidades terapéuticas, permitiendo incluso el drenaje de pseudoquistes.

Como ventaja destaca la posibilidad de realizar una punción aspiración con aguja fina, en adelante PAAF, y drenaje de colecciones, empleando el doppler-color para el estudio de la hipertensión portal y de la vasculatura abdominal, alcanzando una mayor seguridad en las biopsias y drenajes de colecciones líquidas. Como desventaja presenta una peor orientación espacial y una menor resolución axial.

Entre sus indicaciones se encuentran la PAAF de las lesiones, estadificación tumoral, ablación de tumores por ultrasonidos y radiofrecuencia, neurolisis del plexo celíaco, inyección de toxina botulínica y agentes antitumorales, y el drenaje de pseudoquistes.

Figura 3. Detalle de un ecoendoscopio lineal Pentax EG3670URK



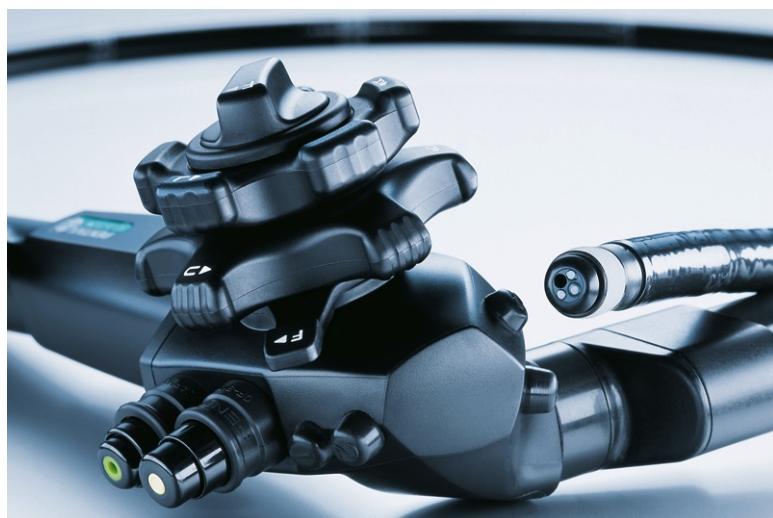
3.2. Ecoendoscopia. Sistema radial:

También en el extremo distal del endoscopio se coloca un transductor ecográfico, este rotatorio (menos de 10 ciclos/seg), con emisión perpendicular al eje del endoscopio, logrando observar un campo radial de 360 grados. Estos ecógrafos habitualmente emiten entre 7,5MHz y 10MHz. Se puede colocar un globo alrededor del transductor que se rellena de agua permitiendo disminuir las interferencias. El canal de trabajo de estos endoscopios puede tener hasta 2,2mm.

Entre sus ventajas destaca la mejor orientación espacial que en el ecógrafo sectorial, dado que las imágenes que ofrece el radial son muy similares a las de la TC. También presenta una mejor resolución (axial de 0,5-1mm) y dispone de doppler.

Como principal desventaja encontramos no poder realizar punciones, siendo esta la única diferencia con el sistema sectorial en cuanto a indicaciones se refiere.

Figura 4. Detalle de un ecoendoscopio radial Pentax EG3670URK



II. OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS.

Esta tesis pretende valorar en nuestro medio la utilidad de la ecoendoscopia en la búsqueda de la etiología de los pacientes diagnosticados de PAI.

2. OBJETIVOS.

El objetivo principal es evaluar la utilidad de la ecoendoscopia en el diagnóstico etiológico en pacientes diagnosticados de PA.

Como objetivos secundarios se pretende determinar si la realización de ecoendoscopias disminuye la incidencia de recurrencias de PA, el número de reingresos y el coste de los mismos por causa de su patología biliar, y si mejora la supervivencia de los pacientes.

III. PACIENTES Y MÉTODOS.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo para la evaluación de pruebas diagnósticas.

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO.

El estudio se realizó con pacientes valorados en la unidad de Endoscopias del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

3. POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO.

En el estudio se incluyeron los registros de todas las ecoendoscopias realizadas en pacientes con el diagnóstico de PA de causa no filiada entre noviembre de 2007 y diciembre de 2015.

Como fuente de información se emplearon la base de datos de la Unidad de Endoscopias del Servicio de Aparato Digestivo (Endobase[®]) y la base de datos del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Hupaweb[®]).

Se revisaron cada uno de los registros electrónicos de los pacientes y se recogieron los datos analíticos y de pruebas de imagen referentes al primer episodio de PA, definiendo como tal al previo a la ecoendoscopia.

Se realizó el seguimiento de los pacientes tras la ecoendoscopia, analizando si el resultado de la ecoendoscopia había modificado el manejo del paciente, y la presencia o no de recurrencia. Las ecoendoscopias fueron efectuadas por tres endoscopistas expertos en dicha técnica. Todas las exploraciones se realizaron bajo sedación profunda por un anestesiólogo. Para dichos procedimientos se emplearon los ecoendoscopios radial y lineal Pentax® EG 3670URK.

Se excluyeron los pacientes que no cumplían con el diagnóstico de PAI. Para ello se decidió aplicar los criterios más estrictos para el diagnóstico de PAI, considerando como tales los de la guía de manejo de la PA del Colegio Americano de Gastroenterología, publicadas en 2013¹⁶. En el referido trabajo se define la PAI como una pancreatitis de etiología no establecida tras un estudio inicial analítico (incluyendo niveles de calcio y lípidos) y de pruebas de imagen (ecografía abdominal y TC).

4. VARIABLES ANALIZADAS.

4.1. Variables demográficas.

Se recogieron los datos de edad y sexo de los pacientes.

4.2. Determinaciones de laboratorio.

Con referencia al inicio del primer episodio de PA se obtuvieron las siguientes determinaciones analíticas: Leucocitos, Glucemia, Glutamato oxalacetato transaminasa (GOT), Glutamato piruvato transaminasa (GPT), Gamma glutamil transpeptidasa (GGT), Fosfatasa alcalina (FA), Lactato deshidrogenasa (LDH), Bilirrubina Total (BrT), Proteína C Reactiva (PCR), Amilasa y Lipasa. Los valores de referencia quedan reflejados en la tabla 1.

Tabla 1. Valores de referencia de las variables analíticas analizadas.

Parámetro	Unidades	Rango de Referencia
Leucocitos	U/microlitro	4.000-11.000
Glucemia	mg/dl	75-115
LDH	U/l	230-450
GOT	U/l	5-38
GPT	U/l	5-35
GGT	U/l	<73
FA	U/l	40-130
BrT	mg/dl	0,10-1,10
PCR	mg/l	<5,0
Amilasa	U/l	22-80
Lipasa	U/l	73-393

4.3. Otras variables del primer ingreso.

En referencia al primer episodio de PA además se recogió el número de los criterios de Ranson al ingreso y si tuvieron ingreso en UCI.

4.4. Variables de pruebas de imagen.

Se registraron las ecografías abdominales y TC abdominales posteriores al primer episodio de PA para poder comprobar que los pacientes cumplieran los criterios asumidos de PAI.

La utilidad de la ecoendoscopia se calculó en base al porcentaje de PAI que dejaron de serlo al encontrar dicha prueba una posible causa desencadenante de dicho episodio.

Se evaluaron cada una de las ecoendoscopias realizadas generando las siguientes variables categóricas para facilitar el posterior análisis de los datos, señalando entre paréntesis los posibles valores de las mismas:

Ecoendoscopia diagnóstica (no, sí): Se considera ecoendoscopia diagnóstica aquella en la que se encuentra un hallazgo que pueda ser considerado causa de PA, como por ejemplo colelitiasis.

Ecoendoscopia diagnóstica por etiología (no, biliar, otras): Similar a la anterior, en este caso los pacientes en los que la ecoendoscopia resultó diagnóstica se clasifican en función de si el hallazgo es biliar (colelitiasis, microlitiasis, barro biliar o coledocolitiasis) o de otra índole (PC, tumores...).

Vesícula en la ecoendoscopia (vesícula normal, colelitiasis, colecistectomía).

Coledocolitiasis en la ecoendoscopia (no, sí).

La PC se definió desde el punto de vista ecoendoscópico por los criterios de Rosemont⁸⁷. Para ello se recogió si los pacientes presentaban criterios mayores A, criterio mayor B o criterios menores.

4.5. Variables temporales.

Se registraron las fechas referentes a la realización de la ecoendoscopia, ingreso y alta del primer episodio de PA, ingreso de los sucesivos episodios, ecografía abdominal, TC abdominal, colecistectomía y fin de seguimiento.

Se definieron las siguientes variables temporales:

Duración del primer ingreso por PA: Tiempo en días desde el ingreso hasta el alta.

Tiempo hasta la recurrencia: Tiempo en días desde el ingreso del primer episodio de PA hasta el ingreso del segundo episodio de PA.

Tiempo de seguimiento: Tiempo en meses desde el ingreso del primer episodio de PA hasta el final del seguimiento.

Tiempo hasta la colecistectomía: Tiempo en días desde la ecoendoscopia hasta la colecistectomía.

4.6. Otras variables.

Se definió la variable cambio de actitud terapéutica (no,sí) para seleccionar aquellos pacientes a los que se les realizó alguna intervención quirúrgica en base a la ecoendoscopia realizada.

Se recogieron los episodios recurrentes de PA y los casos de éxitus relacionados con la patología pancreática.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El procesamiento estadístico de los datos se realizó mediante el paquete estadístico Stata/SE versión 12.1 (StataCorp LLC, Texas, EEUU).

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo o univariante y posteriormente se realizaron los test de hipótesis o análisis bivalente.

Las variables cualitativas se expresaron como proporción en tantos por ciento. En las variables cuantitativas se calculó la media \pm la desviación estándar, en adelante DE, o mediante su mediana y rango intercuartílico, en adelante RIQ, si su dispersión era grande. Se expresó el intervalo de confianza, en adelante IC, con un 95% de seguridad.

Los test de hipótesis utilizados para variables cuantitativas fueron la t de Student en caso de que la distribución fuera normal, o la U de Mann-Whitney en caso de que los datos no siguieran una distribución normal.

En las variables categóricas se describió su frecuencia absoluta y su frecuencia relativa o porcentaje.

En el caso de las variables cualitativas, para el contraste de hipótesis de las mismas se emplearon la chi cuadrado, o el test exacto de Fisher si menos del 80% de los valores esperados eran inferiores a cinco.

En la comparación de variables cualitativas ordinales se utilizó la U de Mann-Whitney para dos grupos.

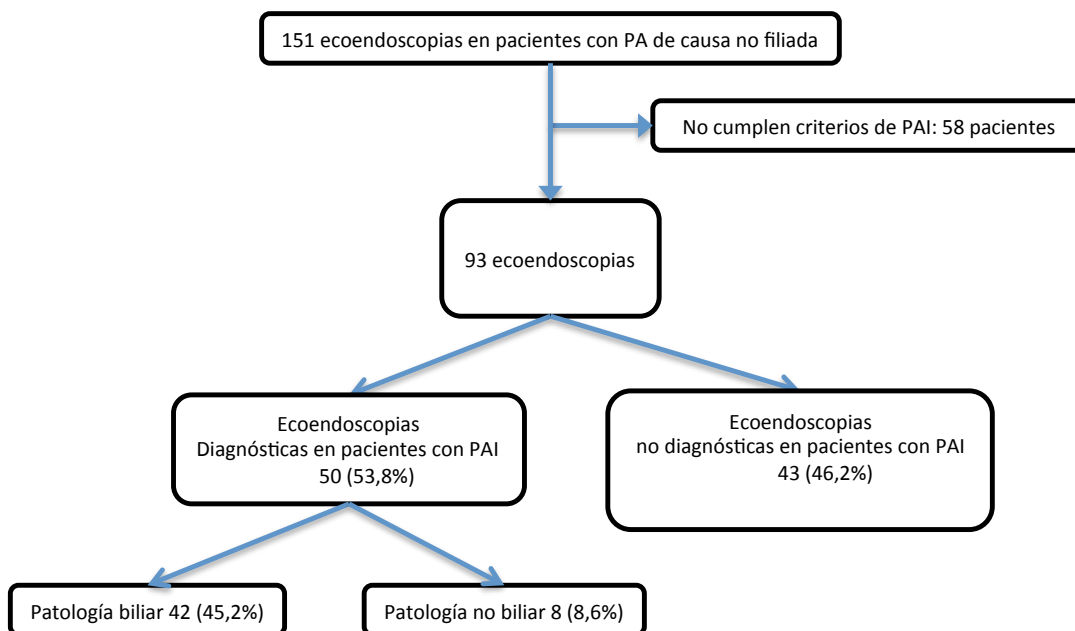
IV.- RESULTADOS.

1. PACIENTES.

Se incluyeron un total de 151 pacientes a los que se les había realizado una ecoendoscopia con el motivo de petición de PA de etiología desconocida. En la figura 5 se expone el diagrama de flujo de los pacientes del estudio. Tras valorar cada uno de los registros se descartaron 58 por no cumplir con los criterios diagnósticos de PAI ya expresados previamente¹⁶.

Estos registros fueron descartados por diversas causas. No tenían realizada una TC abdominal anterior a la ecoendoscopia 24 pacientes. Otros 2 carecían de una ecografía abdominal previa. Se había llegado a un diagnóstico etiológico antes de la ecoendoscopia en 32: En trece de ellos se apreció colelitiasis en la ecografía abdominal o en la TC; la causa fue el consumo de alcohol en ocho; los fármacos explicaban siete casos; uno tenía criterios de PC de base y por último tres presentaban causas menos frecuentes de PA como eran la hipertrigliceridemia, la hipercalcemia y la enfermedad de Crohn duodenal.

Figura 5. Diagrama de flujo de pacientes del estudio



2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

Se les realizó una ecoendoscopia a 93 pacientes que cumplían con el diagnóstico de PAI previamente definido. La edad media en el momento de la realización de la prueba era de 59 años (DE 16) con un rango de 26 a 86 años. De ellos 36 pacientes eran mujeres (38,7%) y 57 (61,3%) eran varones.

Las distribuciones de sexo y edad vienen reflejadas en las figuras 6 y 7 respectivamente.

Figura 6. Distribución de sexos.

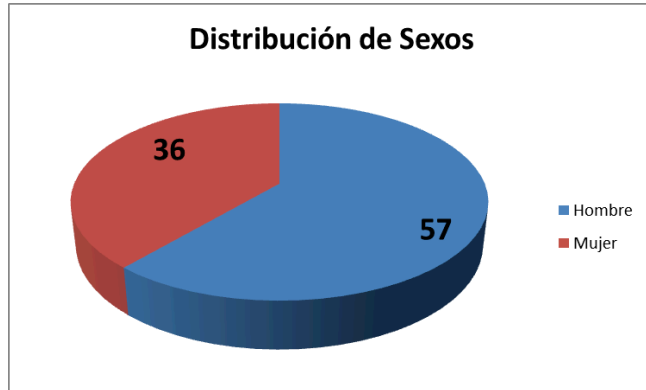
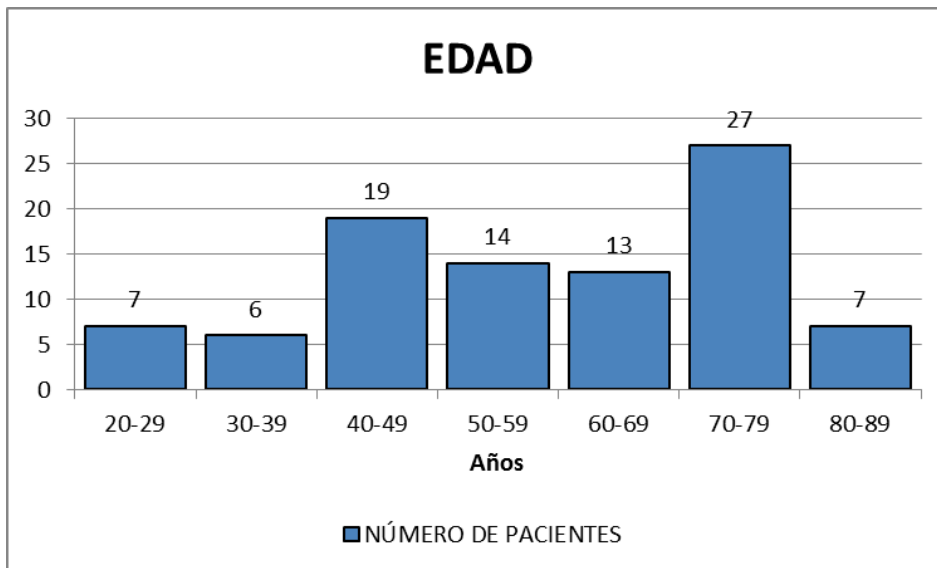


Figura 7. Distribución de edad.



3. DIAGNÓSTICOS DE LA ECOENDOSCOPIA.

La ecoendoscopia resultó diagnóstica en 50 de los 93 pacientes, mostrando una etiología biliar en 42 de ellos y otras causas en los 8 casos restantes. Entre estos últimos se observaron tres casos con diagnóstico sugestivo de PC según la clasificación de Rosemont, un quiste de duplicación duodenal, dos tumores mucinosos papilares intraductales, en adelante TPMI, una neoplasia de la encrucijada biliopancreática y un linfoma de linfocitos pequeños o linfoma no Hodgkin, en adelante LNH, centrofolicular. Los resultados de la ecoendoscopia vienen representados en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de la ecoendoscopia.

		Nº pacientes (%)	
Ecoendoscopia Diagnóstica	Diagnóstico Biliar	Colelitiasis	39 (42,9)
		Coledocolitiasis y colelitiasis	3 (3,2)
	Diagnóstico no Biliar	Pancreatitis crónica	3 (3,2)
		TPMI 2	2 (2,2)
		LNH centrofolicular	1 (1,1)
		Neoplasia de la encrucijada	1 (1,1)
		Quiste duplicación duodenal	1 (1,1)
Ecoendoscopia no Diagnóstica		43 (46,2)	
Total		93 (100)	

En referencia a la vesícula biliar 40 pacientes presentaban una vesícula alitiásica, 42 colelitiasis o microlitiasis y 11 estaban colecistectomizados.

Entre los pacientes cuyo motivo de PA se atribuyó a la colelitiasis se encontraron tres que además tenían coledocolitiasis y otro que presentaba un TPMI, categorizando este paciente como etiología biliar al ser más probable causa de la PA. En dos casos se resolvió la coledocolitiasis mediante CPRE previa a la colecistectomía, y en el tercer caso no fue posible a pesar de varios intentos, por lo que el tratamiento se realizó durante la intervención quirúrgica.

En 12 casos se detectaron lesiones ocupantes de espacio, en adelante LOEs, pancreáticas, 9 quísticas y 3 mixtas (componente quístico y sólido). Entre las primeras se encuentran los 3 TPMI diagnosticados, definiendo las 6 restantes como pseudoquistes tras ver su evolución durante el seguimiento. Las LOEs mixtas se describen a continuación: Una correspondía a una desestructuración de la cola pancreática que fue puncionada ante la duda de malignidad, siendo normal la citología obtenida y evolucionando favorablemente la paciente; otra evolucionó a un pseudoquiste que fue drenado endoscópicamente; la tercera pertenecía a un paciente ingresado en UCI que posteriormente falleció durante el episodio, se puncionó y resultó ser una colección abscesificada con *Escherichia coli* y *Cándida albicans*.

4. PRIMER EPISODIO DE PA.

Las características basales del primer episodio de PA de los pacientes quedan reflejadas en la tabla 3. En la misma se describen los datos totales y se comparan los correspondientes a los pacientes que presentaron una PAR y los que no. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos, si bien se aprecia una mayor incidencia en hombres, muy marcada en aquellos que volvieron a presentar PA. Un paciente de cada uno de los grupos ingresó en la UCI.

Tabla 3. Características basales del primer episodio de PA.

Nº PACIENTES		NO RECURRENTES (76)	RECURRENTES (17)	TOTAL (93)	p
SEXO (%)	Hombre	45 (59,2%)	12 (70,6%)	57 (61,3)	0,38
	Mujer	31 (40,8)	5(29,4)	36 (38,7)	
EDAD EN AÑOS	Media (DE)	60 (16)	57(20)	59(16)	0,67
	IC (95%)	(56,2-63,4)	(47,0-67,2)	(55,9-62,7)	
	(Mínimo-Máximo)	(26-86)	(28-82)	(26-86)	
Duración del Ingreso	Mediana (RIQ)	7 (4,5)	6 (2)	7 (4)	0,19
	IC (95%)	(7,3-10,1)	(4,2-10,6)	7,23 (9,75)	
	(Mínimo-Máximo)	(1-34)	(3-30)	(1-34)	
UCI (%)	NO	75 (98,7)	16 (94,1)	91 (97,9)	0,33
Ranson categorizada (%)	≥3	5 (6,58)	3 (17,7)	8 (8,60)	0,16
	<3	71 (93,4%)	14 (82,4)	85 (91,4)	
PCR (mg/l)	Perdidos	7	2	9	0,51
	Mediana (RIQ)	77 (127)	108 (180)	84,5 (130)	
	(Mínimo-Máximo)	(1-491)	(5-363)	(1-491)	
PCR≥150 (mg/l)(%)	Perdidos	7	2	9 (9,7%)	0,57
	<150	51 (73,9)	10 (66,7)	61(65,6%)	
	≥150	18 (26,1)	5 (33,3)	23 (24,7%)	
Amilasa (U/l)	Perdidos	1		1	0,03
	Mediana (RIQ)	822 (842)	1482 (722)	981 (1366,5)	
	(Mínimo-Máximo)	(33-8756)	(602-3913)	(33-8756)	
Lipasa (U/l)	Perdidos	11	4	15	0,06
	Mediana (RIQ)	445 (1224)	1318 (7621)	493 (1599)	
	(Mínimo-Máximo)	(14-40370)	(88-20134)	(14-40370)	
Leucocitos (U/mcl)	Mediana (RIQ)	12000 (5550)	16100 (2700)	12500 (6200)	0,005
	IC (95%)	(11605,8-13645,0)	(13528,2-17106,0)	(12209,6-14025,3)	
	(Mínimo-Máximo)	(4700-28590)	(7390-19530)	(4700-28590)	
Glucemia (mg/dl)	Mediana (RIQ)	132,5 (42)	125 (61)	130 (50)	0,83
	IC (95%)	(127,7-149,1)	(117,8-159,0)	(129,0-147,8)	
	(Mínimo-Máximo)	(79-354)	(85-231)	(79-354)	
LDH (U/l)	Perdidos	3	0	3	0,5
	Mediana (RIQ)	419 (327)	332 (437)	414,5 (335)	
	(Mínimo-Máximo)	(125-3170)	(106-1896)	(106-3170)	
GOT (U/l)	Mediana (RIQ)	41 (94)	36 (219)	41 (98)	0,76
	(Mínimo-Máximo)	(13-1380)	(19-835)	(13-1380)	
GPT (U/l)	Mediana (RIQ)	48 (92)	52 (86)	50 (97)	0,76
	(Mínimo-Máximo)	(7-2240)	(13-224)	(7-2240)	
GGT (U/l)	Mediana (RIQ)	87 (200)	53 (96)	81 (183)	0,4
	(Mínimo-Máximo)	(7-888)	(9-380)	(7-888)	
FA (U/l)	Mediana (RIQ)	89,5 (72,5)	65 (26)	82 (67)	0,01
	(Mínimo-Máximo)	(32-611)	(48-152)	(32-611)	
BrT (mg/dl)	Mediana (RIQ)	0,935 (0,895)	0,85 (0,25)	0,9 (0,75)	0,52
	(Mínimo-Máximo)	(0,3-8)	(0,5-2,5)	(0,3-8)	

5. EPISODIOS DE PAR.

Un total de diecisiete pacientes presentaron al menos un nuevo episodio de PA, cumpliendo el criterio de PAR. Entre los cuatro pacientes que tuvieron más de dos episodios destaca el diagnosticado de quiste de duplicación duodenal, que ingresó un total de seis ocasiones por esta patología antes de ser intervenido quirúrgicamente. Los tres restantes alcanzaron la cifra de tres ingresos, siendo colecistectomizados uno tras el primer episodio y los otros dos tras el tercero.

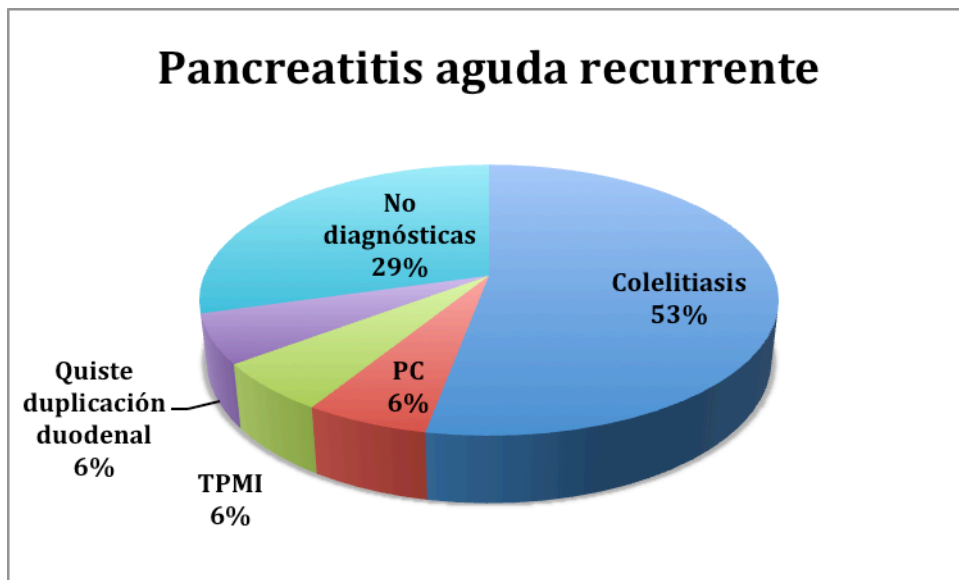
La ecoendoscopia en los pacientes con PAR había sido diagnóstica en doce de ellos, observando colelitiasis en nueve ocasiones, un caso de PC, otro de TPMI y el mencionado de quiste de duplicación duodenal. En la figura 8 quedan representados los episodios de PAR.

Entre las cinco PAR en las que la ecoendoscopia no fue diagnóstica se encontraba un paciente colecistectomizado.

Al paciente con el TPMI se le realizó una nueva ecoendoscopia tras la recurrencia observando microlitiasis, por lo que fue colecistectomizado.

En referencia a los pacientes con patología biliar, a uno de los nueve no se le resecó la vesícula, cuatro fueron intervenidos tras el primer episodio de PA y los 4 restantes tras la recurrencia.

Figura 8. Distribución de los pacientes con episodios de PAR atendiendo a los hallazgos de la ecoendoscopia.



6. VARIABLES TEMPORALES.

En la tabla 4 se exponen las variables temporales recogidas.

Tabla 4. Variables temporales recogidas.

VARIABLES TEMPORALES		NO RECURRENTES (76)	RECURRENTES (17)	TOTAL (93)	p
Tiempo desde la primera PA hasta la Ecoendoscopia (semanas)	Mediana (RIQ)	10 (8,6)	9,4 (8,6)	9,9 (8,6)	0,72
	(Mínimo-Máximo)	(0-92,7)	(0,7-61)	(0-92,7)	
Tiempo de Seguimiento (meses)	Mediana (RIQ)	60,5 (48,3)	46,0 (54,9)	59,2 (49,6)	0,74
	(Mínimo-Máximo)	(1-108,6)	(5,3-113,6)	(1-113,6)	
Tiempo desde la primera PA hasta la Colectectomía (días)	N	27	12	39	0,21
	Mediana (RIQ)	171 (145)	271 (366)	186 (154)	
	(Mínimo-Máximo)	(31-1093)	(27-2645)	(27-2645)	
Tiempo desde la primera PA hasta la recurrencia (días)	N			17	
	Mediana (RIQ)			386 (476)	
	(Mínimo-Máximo)			(10-2456)	

7. RECURRENCIA EN FUNCIÓN DEL CAMBIO DE ACTITUD TRAS LA ECOENDOSCOPIA.

Para poder apreciar la utilidad de la ecoendoscopia en términos de episodios de recurrencia evitados, se compararon los datos de la misma entre diversos grupos.

En un primer momento se cotejaron los datos de los pacientes a los que tras el diagnóstico se tomó una actitud terapéutica frente al resto de la muestra. Esta información figura en la tabla 5.

Tabla 5. Recurrencia en función del cambio de actitud tras la ecoendoscopia.

	RECURRENCIA	NO RECURRENCIA	TOTAL	p
Pacientes tratados tras la ecoendoscopia diagnóstica (%)	4 (13,8)	25 (86,2)	29 (100)	0,45
Pacientes no tratados tras la ecoendoscopia diagnóstica y pacientes no diagnosticados (%)	13 (20,3)	51 (79,7)	64 (100)	

A continuación la comparativa se realizó dentro del grupo de los pacientes diagnosticados por ecoendoscopia, entre aquellos a los que se les realizó tratamiento tras encontrar una causa frente a los que no, como muestra la tabla 6.

Tabla 6. Recurrencia en función del cambio de actitud tras la ecoendoscopia en pacientes diagnosticados.

	RECURRENCIA	NO RECURRENCIA	TOTAL	p
Pacientes tratados tras la ecoendoscopia diagnóstica (%)	4 (13,8)	25 (86,2)	29 (100)	0,047
Pacientes no tratados tras la ecoendoscopia diagnóstica (%)	8 (38,10)	13 (61,9)	21 (100)	

Por último se hizo una comparativa en el grupo de pacientes diagnosticados con etiología biliar, atendiendo a haber realizado o no tratamiento, como se expone en la tabla 7.

Tabla 7. Recurrencia en función del cambio de actitud tras la ecoendoscopia con diagnóstico biliar.

Ecoendoscopia con diagnóstico biliar	RECURRENCIA	NO RECURRENCIA	TOTAL	p
Colecistectomía tras primer episodio de PA (%)	4 (14,8)	23 (85,2)	27 (100)	0,16
No Colecistectomía tras primer episodio de PA (%)	5 (33,3)	10 (66,7)	15 (100)	

8. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ECOENDOSCOPIA EN FUNCIÓN DE LA EDAD.

Cuando se divide la muestra entre mayores y menores de 65 años se observa una tendencia a una mayor capacidad diagnóstica en los mayores de 65 años, sin llegar a alcanzar significación estadística. Estos datos se ofrecen en la tabla 8.

Tabla 8. Utilidad diagnóstica de la ecoendoscopia en función de la edad.

Ecoendoscopia Diagnóstica	DIAGNÓSTICA	NO DIAGNÓSTICA	TOTAL	p
<65 AÑOS (%)	25 (46,3)	29 (53,7)	54 (100)	0,09
≥65 AÑOS (%)	25 (64,1)	14 (35,9)	39 (100)	

9. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA GPT PARA PATOLOGÍA BILIAR.

En la población del estudio una GPT igual o superior a 150 fue capaz de predecir etiología biliar en un 66,7% de los pacientes, exponiéndose los datos en la tabla 9.

Tabla 9. Capacidad predictiva de la GPT para patología biliar.

Valor GPT	BILIAR	NO BILIAR	TOTAL	p
GPT ≥150	14 (33,3)	7 (13,7)	21 (22,6)	0,02
GPT <150	28 (66,7)	44 (86,3)	72(77,4)	

10. SEGUIMIENTO Y ÉXITOS.

El período de seguimiento desde el episodio de PA fue de 60,5 meses con un rango de 1 a 113,6 meses. El paciente que solo tuvo un mes de seguimiento fue porque falleció durante el ingreso en la UCI. Un segundo paciente falleció también en la UCI durante el segundo episodio de PA que sucedió a los 3 meses del primer episodio. Ocurrieron otros tres éxitos, uno por una neoplasia de la encrucijada pancreática diagnosticada mediante la ecoendoscopia (seguimiento de 8 meses) y otros dos pacientes fallecieron por causas ajenas al proceso pancreático (a los 44 y 106 meses). El resto de los pacientes presentaron un seguimiento mínimo de 10 meses.

V. DISCUSIÓN.

La PA es una entidad cuya incidencia va en aumento año tras año⁸⁸. Aunque la mayoría de los casos se producen por colelitiasis y alcohol, todavía en un 20-30% de las ocasiones no se encuentra agente causal, quedando clasificados como PAI⁸⁹. El problema de esta situación es que el desconocimiento de la etiología de la PA conlleva un riesgo de recurrencia que se sitúa cercana al 50%^{5,90}. Por este motivo se investiga en la consecución de nuevas herramientas de diagnóstico etiológico.

El desarrollo de la ecoendoscopia ha permitido mejorar la precisión diagnóstica en estos pacientes. Es una técnica con una demanda creciente, ya que presenta escasos riesgos y permite tomar decisiones en la mayoría de los pacientes⁹¹. Ha ido reemplazando poco a poco a la CPRE, dejando esta última relegada a procedimientos terapéuticos debido a sus posibles complicaciones⁹².

En el caso concreto de la microlitiasis conviene resaltar que entre el 20 y el 50% de las PAI cursan con microlitiasis, y tienden a presentar recurrencias con altas tasas de morbimortalidad³⁴. Por ese motivo se hace especialmente necesario el diagnóstico etiológico en estos pacientes con el fin de poder realizar una colecistectomía precoz y evitar un nuevo episodio de PA.

La ecoendoscopia es una buena herramienta diagnóstica en estos casos ya que es capaz de detectar patología biliar incluso en los pacientes con baja sospecha⁹³.

En el presente estudio la utilidad diagnóstica de la ecoendoscopia en las PAI fue del 53,8%, resultado en consonancia con los de publicaciones anteriores, que oscilan entre el 40% y el 84%^{17,22,34,40,82,94,95}. Una de las posibles causas por las que este dato no ha sido mayor es el empleo de unos criterios de inclusión más restrictivos que en otros trabajos similares. Sólo se incluían pacientes que disponían de una ecografía abdominal y una TC previas a la exploración ecoendoscópica para poder asignar el diagnóstico de PAI. De hecho, el presente estudio es hasta la fecha el que incluye un mayor número de pacientes con este requerimiento, no necesario en la mayoría de los trabajos publicados^{17,94,95}.

El hallazgo de patología biliar fue el más frecuente, y sucedió en un 45,2% de las pruebas realizadas, lo que supone el 84% de los pacientes diagnosticados. En el caso concreto de la coledocolitiasis, en el presente trabajo siempre sucedió en el contexto de colelitiasis. La etiología biliar presenta una gran disparidad de resultados en las diversas publicaciones sobre la utilidad de la ecoendoscopia en la PAI, y oscila desde el 16% de la serie de Tandon y Topazian hasta el 77,8% de la de Liu^{22,94}. Estas diferencias podrían estar en relación con lo exhaustiva que hubiera sido la búsqueda de litiasis antes de etiquetar la PA como idiopática.

El siguiente diagnóstico en frecuencia fue la PC. No se confirmó ningún caso consistente según los criterios de Rosemont pero sí se detectaron tres pacientes con

criterios sugestivos de PC y como tales fueron diagnosticados. Esto supuso un 3,2% de las exploraciones, en contraste con el 10% de PC observados en la serie de Frossard¹⁷, el 31,4% en la de Govil⁹⁵, o el 45% en la de Tandon y Topazian²². Haber realizado TC previa a todos los pacientes y adoptado los criterios de Rosemont para dicho diagnóstico, podría justificar esta diferencia.

Se detectaron cuatro tumores pancreáticos, lo que corresponde a un 4,3% de las exploraciones, con una mayor prevalencia de TPMIs, similar a lo publicado en otras series^{17,96}. La alta sensibilidad de la ecoendoscopia para este tipo de lesiones, superior a la de la TC, es otra de las ventajas de este método diagnóstico, principalmente en los pacientes mayores de 40 años que presentan una PAI^{83,97}.

El quiste de duplicación duodenal descrito en este estudio correspondía a un varón de 28 años que presentó un total de seis episodios de PA hasta que fue intervenido. Es una anomalía congénita muy poco frecuente que se suele diagnosticar en pacientes en edad pediátrica, y rara vez desencadena inflamación pancreática⁹⁸. De hecho ninguno de los estudios de PAI revisados lo describe entre las etiologías encontradas.

Aunque no alcanzó significación estadística la ecoendoscopia mostró una tendencia a ser más efectiva en el diagnóstico etiológico en mayores de 65 años, lo que

parece lógico dado que la colelitiasis, la PC y las tumoraciones pancreáticas aumentan su frecuencia con la edad. El trabajo de Vila y colaboradores, que consta de menos de la mitad de exploraciones que este, presenta una tendencia contraria y tampoco alcanza una p significativa⁴⁰. Sería interesante poder realizar un estudio con más pacientes para corroborar la tendencia descrita en esta tesis doctoral.

La mediana de tiempo desde el primer episodio de PA hasta la realización de la ecoendoscopia se sitúa en 9,9 semanas, similar a la de otros trabajos⁴⁰. Esta demora se recomienda para poder realizar la prueba cuando el páncreas se haya recuperado del proceso inflamatorio, y así disminuir los falsos positivos de masas pancreáticas⁹⁹.

Presentaron recurrencia de PA el 18,3% de los pacientes, cifra similar a la publicada²⁴. Se comparó por grupos con el fin de valorar si la ecoendoscopia y la terapéutica derivada de sus hallazgos disminuía el riesgo de recurrencia.

Aquellos pacientes que recibieron tratamiento tras ser diagnosticados por la ecoendoscopia tuvieron una reducción del riesgo de recurrencia del 24,3% frente a los que no fueron tratados a pesar de tener un diagnóstico. Este resultado alcanzó significación estadística ($p=0,047$). La recurrencia en el grupo de pacientes no tratados fue del 38,1%, por lo que el tratamiento realizado gracias al diagnóstico de la

ecoendoscopia evitó 7 episodios de PAR y un ahorro de 49 días de ingreso teniendo en cuenta la estancia media de la PA de este estudio.

En el caso específico de la patología biliar, la diferencia de recurrencia entre los grupos se situó en el 18,5%, sin llegar a alcanzar significación estadística debido al escaso número de pacientes de cada grupo. Los pacientes con diagnóstico biliar que fueron tratados presentaron una incidencia de PAR del 14,8% frente al 33,3% de pacientes que no recibieron tratamiento. La colecistectomía precoz ha demostrado ser eficaz en evitar nuevos episodios de PA¹⁰⁰. En la tabla 10 se muestran resultados de PAR en patología biliar de algunas publicaciones anteriores relevantes comparados con el presente trabajo^{25,26,50,53,101}.

Tabla 10. Incidencia de PAR de etiología biliar en estudios previos comparados con el actual trabajo.

	Incidencia de PAR (%)	Mediana de aparición de la PAR (días)
Hernández et al. (2004)	18,2	85
Cameron et al. (2004)	35	108
Ito et al. (2008)	18,2	19
Hwang et al. (2013)	17,1	303
Bejarano et al. (2016)	14,2	82
Presente Tesis (2017)	33,3	386

Las guías de práctica clínica recomiendan la colecistectomía precoz en los pacientes que han padecido una PA de origen biliar, idealmente durante el ingreso,

para disminuir las recurrencias^{15,16}. En la práctica clínica habitual no siempre es posible adherirse a estas indicaciones. En ocasiones los pacientes no son sometidos a una colecistectomía por no estar en condiciones de someterse a dicha cirugía, otras veces la rechazan, e incluso la patología biliar puede ser un epifenómeno coincidente con la auténtica causa de la inflamación pancreática. Por otra parte muchos factores pueden retrasar la intervención quirúrgica programada, como por ejemplo la disponibilidad de quirófano. En este estudio la mediana de tiempo hasta la realización de la colecistectomía se situó de manera global en 26 semanas desde el primer episodio de PA, 24 en el grupo de los pacientes que no recurrieron y 39 en el que sí lo hicieron. A pesar de ello no parece que tuviera mucha influencia en la aparición de la PAR, ya que en el presente estudio la mediana para este suceso se situó en 55 semanas, a diferencia de las 8 a 12 semanas que figuran en otros trabajos españoles²⁶.

Para poder valorar la gravedad de la PA se utilizan diversos sistemas, considerando como referencia la clasificación de Atlanta, definida en 1992¹⁰² y revisada en 2012¹⁰³. En dicha actualización se dividen los episodios de PA en leves, moderadas y graves, teniendo en consideración el concepto de fallo orgánico definido por Marshall¹⁰⁴ y el de complicaciones locales y sistémicas.

Dado que el presente estudio es retrospectivo y está referido a pruebas realizadas entre 2007 y 2015 no se pudieron encontrar varios de los parámetros

clínicos y radiológicos para poder determinar la gravedad de las PA por esta clasificación. Por ello se recurrió al sistema de puntuación de Ranson desarrollado en 1974.

El sistema de puntuación de Ranson valora 5 ítems al ingreso y 6 a las 48 horas. En un meta análisis que incluyó 1.300 pacientes con PA presentó una sensibilidad del 75%, una especificidad del 77%, y un valor predictivo negativo del 91%¹⁰⁵. Tras revisar los informes de hospitalización se pudo calcular la puntuación de Ranson al ingreso, no pudiendo realizarla a las 48 horas. Dado que la predicción de pancreatitis grave sucede si la suma de los ítems cumplidos (al ingreso y a las 48 horas) es ≥ 3 , se asumió considerando como graves todas las pancreatitis que cumplieran este criterio, teniendo en cuenta que probablemente se infraestimara la frecuencia de pancreatitis graves.

Otro valor predictor de gravedad de PA que se recogió en el estudio fue la PCR. La PCR es un conocido marcador de predicción de gravedad, complicaciones y mortalidad de la PA¹⁰⁶. Entre sus ventajas se encuentra un precio razonable, por lo que presenta una amplia implantación en los laboratorios hospitalarios. En las primeras 48 horas del inicio de los síntomas tiene sensibilidad y especificidad superiores al 80% para la detección de pancreatitis aguda necrotizante cuando situamos el punto de corte en 150mg/l¹⁰⁷. Es menos útil a la hora de predecir infección de la necrosis pancreática.

La PCR sigue siendo el marcador bioquímico único más útil para predecir la gravedad de la PA¹⁰⁸. En el Centro en el que se realizó el estudio es habitual la determinación de este parámetro al ingresar el paciente en planta. Gracias a ello se pudo recoger este dato en 84 pacientes, no obteniéndose en 9 ocasiones.

Por último se consideró grave la pancreatitis que requirió ingreso en UCI al realizarse el mismo ante un fallo multiorgánico, falleciendo el paciente posteriormente.

En total fueron clasificadas como graves 28 PA de este estudio (30,1% de los pacientes), uno por ingreso en UCI, ocho pacientes por presentar una puntuación de Ranson superior a 3, y otros 23 una PCR superior a 150, coincidiendo estas dos últimas circunstancias en 4 pacientes. El único de los trabajos revisados que ha publicado el dato de PA grave en función del sistema de puntuación de Ranson es el estudio de Frossard y colaboradores¹⁷, encontrando en su serie un 9% de PA graves, similar al 8,6% del presente estudio.

No se pudo valorar el objetivo secundario de la disminución de la mortalidad debida al empleo de la ecoendoscopia. Esta complicación secundaria a la PA tuvo una baja incidencia en la población del estudio. Para haber podido comprobar este objetivo secundario probablemente hubiera sido necesario un tamaño muestral mayor.

Como se indicó en la introducción de este trabajo, se han realizado estudios para encontrar parámetros bioquímicos que pudieran predecir la etiología de la PA. En un metaanálisis publicado por Tenner et al¹⁰⁹ la GPT superior a 150 predecía la etiología biliar en más del 95% de los pacientes. Moolla y sus colaboradores¹¹⁰ llegaron a conclusiones similares, encontrando en su estudio un 97% de especificidad en la misma situación.

En el presente trabajo el 66,6% de los pacientes cuyos análisis mostraban una GPT >150 fueron etiquetados de etiología biliar con la ecoendoscopia. Este porcentaje se encontró en un grupo de pacientes en los que las pruebas de imagen tradicionales (ECO y TC) no habían encontrado etiología biliar, por lo que la probabilidad preprueba de encontrar esta patología disminuye, lo que podría justificar esta diferencia.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, su carácter retrospectivo basado en la práctica clínica habitual no ha permitido obtener todas las variables que hubieran sido necesarias para, por ejemplo, una mejor caracterización de la gravedad de los episodios de PA dado que muchas de las exploraciones se realizaron antes del desarrollo de los criterios de Atlanta modificados³.

A pesar de ser uno de los estudios realizados con mayor número de casos en pacientes con PAI, el tamaño muestral no pudo ampliarse por dos motivos. En primer lugar porque los criterios de inclusión eran muy restrictivos, quedando una muestra no muy amplia. Por otra parte, la necesidad de un seguimiento para poder valorar la evolución de los pacientes y los posibles nuevos episodios de PA, hizo necesaria la acotación del periodo de inclusión como se realizó, consiguiendo una mediana de seguimiento de 59,2 meses.

Al no excluirse los pacientes que habían presentado previamente otras PA no se pudo realizar una distinción entre PA *de novo* y PAR. No obstante la utilidad de la ecoendoscopia es similar en la valoración de ambos tipos de sucesos como expusieron Yusoff y colaboradores en un estudio de más de 300 pacientes⁹⁶.

Los datos obtenidos con este trabajo de investigación permiten afirmar que la ecoendoscopia es un método diagnóstico útil para aclarar la etiología de al menos la mitad de las PAI, permitiendo ahorrar futuros episodios de PAR. Dado que es una exploración con escasas complicaciones debería realizarse como primer estudio ante una PA de etiología no filiada.

VI. CONCLUSIONES.

1. La ecoendoscopia es un método diagnóstico útil en la búsqueda de la etiología de los pacientes que presentan una pancreatitis aguda idiopática, permitiendo la filiación de la causa en más de la mitad de los casos.
2. La realización de la ecoendoscopia disminuye el número de reingresos por recurrencia de la PA en los pacientes diagnosticados de PAI.
3. Una gran parte de los diagnósticos que ofrece la ecoendoscopia en esta patología permiten un tratamiento eficaz.
4. La ecoendoscopia logra detectar lesiones neoplásicas en algunos pacientes que presentan ecografía abdominal y TC previas normales, facilitando un diagnóstico precoz.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Halangk W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 717-31.
2. Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatol* 2001; 1: 356-62.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111.
4. Nojgaard C, Becker U, Matzen P, Andersen JR, Holst C, Bendtsen F. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas* 2011; 40: 1195-200.
5. Venu RP, Greenen JE, Hogan W, Stone J, Johnson GK, Soergel K. Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 56-60.
6. Uhl W, Müller CA, Krähenbühl L, Schmid SW, Schölzel S, Büchler MW. Acute gallstone pancreatitis: timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe disease. *Surg Endosc* 1999; 13:1070-6.
7. Mínguez M, García A, Boix V. Acute pancreatitis. A prospective epidemiological study in the province of Alicante. A Hospital Group for Study of Digestive Diseases in Alicante. *Rev Esp Enferm Dig* 1995; 87: 869-73.
8. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006; 33: 323-30.
9. Saligram S, Lo D, Saul M, Yadav D. Analyses of hospital administrative data that use diagnosis codes overestimate the cases of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 805-811.
10. Toouli J, Brooke-smith M, Bassi C. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S15-39.
11. Navarro S, Amador J, Argüello L, Ayuso C, Boadas J, de las Heras G, et al. Recomendaciones del Club Español Biliopancreático para el Tratamiento de la Pancreatitis Aguda. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 366-387.
12. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology* 2012; 143: 1179-87.
13. McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2004; 91: 1243-1244.
14. Yadav D, Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261.
15. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13 Suppl 2: e1-15.
16. Tenner S, Baillie MB, DeWitt J, Swaroop V. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-15.
17. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-52.
18. Baltazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603-13.
19. Stimac D, Miletic D, Radic M, Krznarić I, Mazur-Grbac M, Perković D, et al. The role of non enhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:997-1004.
20. Tanarsky PR, Hawes RH. Endoscopic diagnosis and therapy of unexplained (idiopathic) acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1998; 8: 13-37.

21. Vila JJ, Borda F, Jiménez FJ. The role of endoscopic ultrasonography in the etiological evaluation of idiopathic acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 90-97.
22. Tandon M, Topazian M. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 705-9.
23. Al Haddad M, Wallace MB. Diagnostic approach to patients with acute idiopathic and recurrent pancreatitis, what should be done? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1007-1010.
24. Gislason H, Horn A, Hoem D, André-Sandberg A, Imsland AK, Søreide O, et al. Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. *Scand J Surg* 2004; 93: 29-33.
25. 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.
26. Hernandez V, Pascual I, Almela P, Añon R, Herreros B, Sanchiz V, et al. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2417-23.
27. Matteo A, Sarles H. Is Food Allergy a Cause of Acute Pancreatitis? *Pancreas* 1990; 5: 234-237.
28. Whitcomb DC. Value of genetic testing in management of pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 1710-1717
29. Bank S, Indaram A. Causes of acute and recurrent pancreatitis. Clinical considerations and clues to diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 571-89.
30. Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, Stads S, Go OM, Bosscha K, et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2540-1550.
31. Saraswat VA, Sharma BC, Agarwal DK. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: Response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1206-1211.
32. Mirbagheri SA, Mohamadnejad M, Nasiri J, Vahid AA, Ghadimi R, Malekzadeh R. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of biliary microlithiasis in patients with normal transabdominal ultrasonography. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 961-4.
33. Wilcox CM, Varadarajulu S, Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:1037-45.
34. Norton SA, Alderson D. Endoscopic ultrasonography in the evaluation of idiopathic acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87: 1650-5.
35. Marschall HU, Einarsson C. Gallstone disease. *J Intern Med* 2007; 261: 529-42.
36. Yoo EH, Lee SY. The prevalence and risk factors for gallstone disease. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 795-807.
37. Abey Suriya V, Deen KI, Navarathne NM. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 248-253.
38. Levy MJ. The hunt for microlithiasis in idiopathic acute recurrent pancreatitis: Should we abandon the search or intensify our efforts? *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 286-93.
39. Mirbagheri SA, Mohamadnejad M, Nasiri J, Vahid AA, Ghadimi R, Malekzadeh R. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of biliary microlithiasis in patients with normal transabdominal ultrasonography. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 961-4.
40. Vila JJ, Vicuña M, Irisarri R, de la Higuera BG, Ruiz-Clavijo D, Rodríguez-Gutiérrez C, et al. Diagnostic yield and reliability of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 375-81.

41. Dahan P, Andant C, Lévy P, Amouyal P, Amouyal G, Dumont M, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and microscopic examination of duodenal bile in the diagnosis of cholecystolithiasis in 45 patients with normal conventional ultrasonography. *Gut* 1996; 38: 277-81.
42. Queneau PE, Zeeh S, Lapeyre V, Thibault P, Heyd B, Carayon P, et al. Feasibility of and interest in combined endoscopic ultrasonography and biliary drainage in unexplained acute biliopancreatic disorders. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2020-4.
43. Tse F, Liu L, Barkun AN, Armstrong D, Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 235-44.
44. Internal Clinical Guidelines Team (UK). Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
45. Safari MT, Miri MB, Ebadi S, Shahrokh S, Mohammad Alizadeh AH. Comparing the Roles of EUS, ERCP and MRCP in Idiopathic Acute Recurrent Pancreatitis. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2016; 20: 35-9.
46. Rösch T, Mayr P, Kassem MA. Endoscopic ultrasonography in acute biliary pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 223-8.
47. Morris-Stiff G, Al-Allak A, Frost B, Lewis WG, Puntis MCA, Roberts A. Does Endoscopic Ultrasound Have Anything to Offer in the Diagnosis of Idiopathic Acute Pancreatitis? *J Pancreas* 2009; 10: 143-146.
48. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RT, et al. Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 423-31.
49. Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, van Erpecum KJ, Gurusamy KS, van Laarhoven CJ, et al; European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016 Jul; 65: 146-81.
50. Cameron DR, Goodman AJ. Delayed cholecystectomy for gallstone pancreatitis: re-admissions and outcomes. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2004; 86: 358-362.
51. Larson SD, Nealon WH, Evers BM. Management of gallstone pancreatitis. *Adv Surg* 2006; 40: 265-84.
52. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-400.
53. Hwang SS, Li BH, Haigh PI. Gallstone pancreatitis without cholecystectomy. *JAMA Surg* 2013; 148: 867-72.
54. Appelros S, Borgstrom A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg* 1999; 86: 465-70.
55. Brunner R, Xie J, Bank S. Does acute alcoholic pancreatitis exist with preexisting chronic pancreatitis? *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 201-2.
56. Pelli H, Sand J, Laippala P, Nordback I. Long-term follow-up after the first episode of acute alcoholic pancreatitis: time course and risk factors for recurrence. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 552-5.
57. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 984-91.
58. Toskes PP. Is there a relationship between hypertriglyceridemia and development of alcohol- or gallstone-induced pancreatitis? *Gastroenterology* 1994; 106: 810-2
59. Khan AS, Latif SU, Eloubeidi MA. Controversies in the etiologies of acute pancreatitis. *JOP* 2010; 11: 545-552.

60. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 656-61.
61. Diallo I, Fall CA, Ndiaye B, Mbaye M, Diedhiou I, Ndiaye AR, et al. Primary Hyperparathyroidism and Pancreatitis: A Rare Association with Multiple Facets. *Int Sch Res Notices* 2016; Sep 27: 7294274.
62. DiMagno MJ, Dimagno EP. Pancreas divisum does not cause pancreatitis but associates with CFTR mutations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 318-20.
63. Venu RP, Geenen JE, Hogan W. Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. *Dig. Dis Sci* 1989; 34: 56-60.
64. Elta GH. Sphincter of Oddi dysfunction and bile duct microlithiasis in acute idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1023-6.
65. Yaghoobi M, Pauls Q, Durkalski V, Romagnuolo J, Fogel EL, Tarnasky PR, et al. Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction undergoing biliary or dual sphincterotomy: results from the EPISOD prospective multicenter randomized sham-controlled study. *Endoscopy* 2015; 47: 884-90.
66. Testoni PA. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16891-901.
67. Toouli J, Di Francesco V, Saccone G, Kollias J, Schloithe A, Shanks N. Division of the sphincter of Oddi for treatment of dysfunction associated with recurrent pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 1205-10.
68. Tan D, Sherman S. After all these years of SOD and endotherapy--how far have we come? The role of endoscopic treatment for acute recurrent pancreatitis (ARP) with sphincter of Oddi dysfunction (SOD). *Endoscopy* 2011; 43: 230-2.
69. Sutton VR, Hong MK, Thomas PR. Using the 4-hour Post-ERCP amylase level to predict post-ERCP pancreatitis. *JOP* 2011; 12: 372-6.
70. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6: 379-407.
71. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003; 35: 830-4.
72. DiMagno MJ, Spaete JP, Ballard DD, Wamsteker EJ, Saini SD. Risk models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP): smoking and chronic liver disease are predictors of protection against PEP. *Pancreas* 2013; 42: 996-1003.
73. Zhou W, Li Y, Zhang Q, Li X, Meng W, Zhang L, et al. Risk factors for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a retrospective analysis of 7,168 cases. *Pancreatology* 2011; 11: 399-405.
74. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 143-55.
75. Shanbhogue AK, Fasih N, Surabhi VR. A clinical and radiologic review of uncommon types and causes of pancreatitis. *Radiographics* 2009; 29: 1003-26.
76. Degiannis E, Boffard K. Duodenal injuries. *Br J Surg* 2000; 87: 1473-9.
77. Scalera I, Kumar S, Bramhall S. Traumatic focal pancreatitis with retro-duodenal hematoma: a rare cause of combined biliary and gastric outlet obstruction. *JOP* 2012; 13: 690-2.
78. Jain P, Nijhawan S. Acute viral hepatitis with pancreatitis: is it due to the viruses or sludge? *Pancreatology* 2007; 7: 544-5.
79. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 356-71.

80. Repiso A, Gómez-Rodríguez R, González C, De la Cruz G, Navajas J, Pérez MJ, et al. Utilidad de la ecoendoscopia en el diagnóstico etiológico de los pacientes con pancreatitis aguda idipática. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 207-12.
81. Surlin V, Săftoiu A, Dumitrescu D. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16544-9.
82. Morris-Stiff G, Al-Allak A, Frost B, Lewis WG, Puntis MCA, Roberts A. Does Endoscopic Ultrasound Have Anything to Offer in the Diagnosis of Idiopathic Acute Pancreatitis? *JOP* 2009; 10: 143-146.
83. Vila, J. Endoscopic ultrasonography and idiopathic acute pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2: 107-111.
84. Bournet B, Miguères I, Delacroix M, Vigouroux D, Bornet JL, Escourrou J, et al. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center. *Endoscopy* 2006; 38: 349-54.
85. Adler DG, Jacobson BC, Davila RE, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi WA, et al.; the Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: complications of EUS. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 8-12.
86. Ardengh JC, Malheiros CA, Rahal F. Microlithiasis of the gallbladder: Role of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56: 27-31.
87. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1251-61.
88. Sandzén B, Rosenmüller M, Haapamäki MM, Nilsson E, Stenlund HC, Oman M. First attack of acute pancreatitis in Sweden 1988 - 2003: incidence, aetiological classification, procedures and mortality - a register study. *BMC Gastroenterol* 2009; Mar 5: 9-18.
89. Frossard JL, Sosa-Valencia L, Amouyal G, Marty O, Hadengue A, Amouyal P. Usefulness of endoscopic ultrasonography in patients with "idiopathic" acute pancreatitis. *Am J Med* 2000; 109: 196-200.
90. Levy MJ, Geenen JE. Idiopathic acute recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2540-55.
91. Poves E, del-Pozo D, Tabernero S, Bardina A, Martínez P, Castillo MC. Clinical impact of high-definition endoscopic ultrasonography (EUS) in a district hospital. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 698-703.
92. Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 25-32.
93. del Pozo D, Tabernero S, Poves E, Sanz C, Beceiro I, Costero B, et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography in the clinical suspicion of biliary disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103: 345-8.
94. Liu CL, Lo CM, Chan JK, Poon RT, Fan ST. EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 28-32.
95. Govil A, Agrawal MK, Agrawal D, Udawat H. Role of endoscopic ultrasonography in patients with first episode of idiopathic acute pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33: 241-8.
96. Yusoff IF, Raymond G, Sahai AV. A prospective comparison of the yield of EUS in primary vs recurrent idiopathic acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 673-8.
97. Draganov P, Forsmark CE. "Idiopathic" pancreatitis. *Gastroenterology* 2005; 128: 756-63.
98. Salemis NS, Liatsos C, Kolios M, Gourgiotis S. Recurrent acute pancreatitis secondary to a duodenal duplication cyst in an adult. A case report and literature review. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 749-52.

99. Kedia S, Dhingra R, Garg PK. Recurrent acute pancreatitis: an approach to diagnosis and management. *Trop Gastroenterol* 2013; 34: 123-35.
100. van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012; 255:860-6.
101. Bejarano N, Romaguera A, García FJ, García N, Serra S, Rebaso P, et al. Influence of delayed cholecystectomy after acute gallstone pancreatitis on recurrence. Consequences of lack of resources. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108: 117-22.
102. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993; 128: 586-90.
103. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-11.
104. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-52.
105. Frosmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2022-2044.
106. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, Dixit VK, 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. *HBP Surg* 2013; 2013: 367581.
107. Rau B, Schilling MK & Berger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis* 2004; 22: 247-257.
108. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 75-90.
109. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1863-6.
110. Moolla Z, Anderson F, Thomson SR. Use of amylase and alanine transaminase to predict acute gallstone pancreatitis in a population with high HIV prevalence. *World J Surg* 2013; 37: 156-61.