

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



TÍTULO: Factores determinantes de la intensidad del dolor abdominal en la pancreatitis aguda.

AUTORA: MARCO DEL RÍO, HELENA.

TUTOR: DE MADARIA PASCUAL, ENRIQUE

Departamento y área: Departamento de Medicina Clínica.

Curso académico: 2022-2023

Convocatoria de Junio

FACTORES DETERMINANTES DE LA INTENSIDAD DEL DOLOR ABDOMINAL EN LA PANCREATITIS AGUDA

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. HIPÓTESIS.....	10
4. OBJETIVOS.....	10
5. METODOLOGÍA.....	10
6. RESULTADOS	13
7. DISCUSIÓN.....	19
8. CONCLUSIONES.....	21
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
ANEXO	24



1. RESUMEN

Introducción: el dolor es el síntoma predominante en la pancreatitis aguda (PA). A pesar de que muchos pacientes tienen un alivio del dolor en las primeras horas, en algunos persiste más tiempo y con mayor intensidad. De esta forma, predecir de manera precoz la intensidad del dolor en cada individuo permitiría optimizar el tipo y duración del tratamiento analgésico a aplicar en cada paciente.

Métodos: análisis post-hoc del ensayo clínico aleatorizado, abierto e internacional WATERFALL. Este comparó una fluidoterapia basada en Ringer lactato agresiva (bolo de 20 ml/kg seguido de 3 ml/kg/h) frente a moderada (1.5 ml/kg/h precedido por bolo de 10 ml/kg solo en caso de hipovolemia). El dolor fue valorado con la escala PAN-PROMISE (escala de 0 a 10, donde 10 supone el máximo dolor imaginable por el paciente) de forma basal, a las 12, 24 y 48 horas. Se analizó el efecto que tenían las 16 variables basales sobre la predicción de la intensidad del dolor mediante un modelo lineal general para medidas repetidas.

Resultados: se incluyeron 228 pacientes. El mayor recuento leucocitario basal en sangre, la deshidratación basal, una menor edad y la etiología alcohólica se asociaron de manera estadísticamente significativa a la intensidad del dolor en las primeras 48 horas. El resto de variables basales (brazo de fluidoterapia, consumo de tabaco, comorbilidad, sexo, índice de masa corporal, hematocrito, temperatura, frecuencia respiratoria, creatinina o frecuencia cardíaca) no se asociaron a la intensidad del dolor.

Conclusión: ciertas variables clínicas y analíticas pueden ser de utilidad para predecir el dolor y, por tanto, decidir la potencia analgésica a utilizar en la PA. Sin embargo, en el futuro se deben hacer más estudios para validar los resultados obtenidos.

ABSTRACT

Introduction: Pain is the predominant symptom in acute pancreatitis (AP). Although many patients have pain relief in the first few hours, in some patients the pain is more intense and lasts longer. Thus, early prediction of the intensity of pain in each individual would allow to optimize the type and duration of analgesic treatment to be applied to each patient.

Methods: post-hoc analysis of the randomized, open-label, international WATERFALL clinical trial. It compared aggressive (20 ml/kg bolus followed by 3 ml/kg/h) versus moderate (1.5 ml/kg/h preceded by 10 ml/kg bolus only in hypovolemia), Ringer's lactate fluid therapy. Pain was assessed with the PAN-PROMISE scale (scale from 0 to 10, where 10 is the maximum pain imaginable by the patient) at baseline, 12, 24, and 48 hours. The effect of the 16 baseline variables on the prediction of pain intensity was analyzed using a general linear model for repeated measures.

Results: 228 WATERFALL patients were included. Higher basal blood leukocyte count, basal dehydration, younger age and alcoholic etiology were statistically significantly associated with pain intensity in the first 48 hours. Other baseline variables (type of fluid therapy, tobacco use, comorbidity, sex, body mass index, hematocrit, temperature, respiratory rate, creatinine or heart rate) were not associated with pain intensity.

Conclusion: certain clinical and analytical variables may be useful in predicting pain and therefore deciding the analgesic potency to be used in acute pancreatitis. However, further studies should be done in the future to validate the results obtained.

KEY WORDS: Acute pancreatitis, Epidemiology, Complications, Etiology, Diagnosis, Severity, Management, Abdominal pain, Determinants, Evolution.

2. INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es una inflamación aguda del páncreas, cuya incidencia se ha incrementado en las últimas décadas (1). Actualmente presenta una incidencia en España de 15.000 casos/año (2). La incidencia estimada a nivel mundial es de 20 a 80 casos por 100.000 personas por año (3). Los datos de EEUU sugieren que es la tercera causa de ingreso hospitalario, después del sangrado gastrointestinal y las colelitiasis y colecistitis, y la tercera causa de muerte por enfermedades digestivas no malignas; tiene una media de estancia hospitalaria de 2.7 días y un coste medio por hospitalización de 22.817 dólares. (4)

La patogenia de la PA comienza con la lesión de las células acinares pancreáticas, que cuando se necrosan liberan sustancias proinflamatorias, como los mediadores inflamatorios conocidos en inglés como *Damage Associated Molecular Patterns*, o DAMPs, sustancias intracelulares como las histonas que al lisarse la célula producen inflamación local y sistémica. Estos mediadores y los producidos por las células viables del sistema inmune activan el factor nuclear Kappa beta, (5) que induce la secreción de citoquinas, quimiocinas y moléculas de adhesión que van a reclutar células inmunes, como los neutrófilos, en el páncreas dañado, produciendo inflamación local. Se bloquea la autofagia, lo que contribuye a los procesos inflamatorios. Otro aspecto importante es la activación intrapancreática prematura de tripsinógeno a tripsina que conlleva disfunción mitocondrial, necrosis celular y autodigestión del páncreas. (6) También son destacables el incremento de la permeabilidad capilar y microtrombosis de vasos pancreáticos, que provocan secuestro de fluidos, lo que conlleva hipovolemia, y hemoconcentración, aspectos que podrían contribuir a la necrosis pancreática. (7)

Uno de los aspectos que hacen que esta sea una patología de gran importancia es que hasta un tercio de los pacientes tendrán complicaciones, ya sean locales o sistémicas. Las complicaciones locales comprenden las colecciones agudas de fluido peripancreáticas, necrosis pancreática y necrosis de la grasa peripancreática, destacando que estas dos últimas conllevan más riesgo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El SIRS es un estado inflamatorio que afecta

órganos a distancia del páncreas (inflamación sistémica), típicamente con taquicardia, taquipnea, leucocitosis o leucopenia y/o fiebre o hipotermia. También se produce la pérdida de función de barrera intestinal, lo que puede acarrear una infección por translocación bacteriana. Algunas de las posibles consecuencias de la PA son el fallo renal, respiratorio o shock (el llamado fallo orgánico), recalcando que hasta el 50% de los pacientes que desarrollan estos durante más de 48 horas (fallo orgánico persistente) terminarán falleciendo. (1)

Respecto a la etiología de la PA, las podemos dividir en función de su patogenia en: obstructivas (destacando la colelitiasis, siendo esta la causa más frecuente de esta enfermedad en España), idiopática (segunda en frecuencia), tóxicas (destacando el consumo mantenido excesivo de alcohol, tercera causa más frecuente, así como el consumo de tabaco), alteraciones metabólicas (especialmente hipertrigliceridemia), infecciones, iatrogenia (generalmente por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) y mutaciones genéticas (destacando PRSS1). (1)

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en la presencia de al menos 2 de los siguientes criterios (clasificación revisada de Atlanta): (8)

- Dolor abdominal típico de PA (epigástrico, muy intenso, de inicio agudo, persistente y usualmente irradiado a la espalda).
- Elevación de lipasa o amilasa al menos 3 veces por encima del valor superior de la normalidad.
- Hallazgos característicos de PA en tomografía axial computerizada con contraste, ecografía transabdominal o resonancia magnética.

Uno de cada tres pacientes desarrollará la enfermedad de manera moderada o grave. Existen algunos factores relacionados con peor pronóstico como la existencia de comorbilidades, obesidad, edad avanzada, o incrementos en analítica de sangre precoz en el hematocrito o en el nitrógeno ureico (9). El 30% de pacientes con pancreatitis aguda presentará SIRS al inicio, 14% desarrollan fallo orgánico y 7% desarrollan fallo orgánico persistente, siendo la mortalidad global

del 4%. (10) El fallo orgánico más frecuente derivado de la PA es el respiratorio, sin embargo, el que más mortalidad conlleva es el cardiovascular. (11)

Existen diferentes escalas para predecir la gravedad, siendo las más utilizadas APACHE-II que consta de 15 variables, es la más utilizada en un contexto de UCI; BISAP que consta de 5 variables dicotómicas, muy utilizada en pacientes no críticos, y la presencia de SIRS, especialmente en caso de que sea persistente (>48h). No obstante, es recalable que la mayoría de estas escalas tienen un alto valor predictivo negativo, pero bajo positivo. (1)

El manejo precoz de la pancreatitis aguda es fundamentalmente de soporte, ya que actualmente no existe ningún fármaco efectivo en mejorar el curso clínico de la enfermedad (1). En primer lugar, es esencial monitorizar a los pacientes, especialmente aquellos con predicción de gravedad, incluyendo la glucemia y la calcemia, ya que un mal control glucémico o una hipocalcemia pueden complicar el episodio de PA. En los pacientes con fallo orgánico o PA biliar, es esencial descartar colecistitis aguda o colangitis mediante exploración física, analítica de sangre y pruebas de imagen.

Algunos pacientes con PA tienen dificultad para la alimentación oral, razón por la que pueden precisar un soporte nutricional adecuado. En el caso de PA leve, la realimentación oral se debe iniciar una vez haya mejorado el dolor abdominal, pudiendo dar directamente dieta blanda o sólida. Por otra parte, en los casos moderados-graves se inicia la alimentación oral al tercer/cuarto día, reservando la sonda nasogástrica o nasoyeyunal para pacientes que no toleran la vía oral, están sedados o presentan obstrucción a la salida gástrica, estando especialmente indicada en este último caso la sonda nasoyeyunal. (1)

La fluidoterapia (FT) se considera la piedra angular en el tratamiento, ya que es esencial evitar la hipovolemia porque puede conllevar una disminución de la diuresis, fallo renal e hipotensión.

La patogenia de la hipovolemia en la PA incluye: (12)

- El dolor abdominal, náuseas y vómitos iniciales que afectan a la capacidad para tolerar la nutrición oral.

- El aumento de la sudoración por febrícula/fiebre y la taquipnea debidos al SIRS. (1)
- El íleo paralítico y las complicaciones locales se asocian al secuestro intestinal o retroperitoneal de líquidos. Además, la PA se asocia al síndrome de permeabilidad capilar, lo que aumenta aún más el secuestro al extravasarse plasma de los vasos al intersticio. (13)
- Las citoquinas liberadas de manera masiva en la PA grave pueden comprometer el tono arteriolar, causando una hipotensión refractaria (shock distributivo). (1)

Respecto al tipo de fluido, diversos estudios han sugerido en pacientes críticos o tras cirugías que la solución de Ringer lactato se asocia a una disminución de la respuesta inflamatoria, de la necesidad de transfusiones y diálisis, e infecciones, siendo el de elección para algunos expertos, aunque el tema no está del todo aclarado. (14)

En referencia a la velocidad y volumen de fluido a administrar ha existido más controversia. Los estudios observacionales iniciales indicaban que la hemoconcentración, que es máxima en las primeras 24-72h (7), estaba asociada a la necrosis pancreática, razón por la que se adoptó la FT agresiva (gran cantidad de cristaloides intravenosos) como medida estándar de tratamiento.

No obstante, trabajos posteriores indicaron que la administración de un mayor volumen de fluidos durante las primeras 24 horas podía no mejorar los resultados. Esta teoría se vio respaldada por dos ensayos en los que se observó que, en pacientes con pancreatitis grave, la FT agresiva se asociaba a una menor supervivencia (15) (16). En esta línea, una revisión sistemática, aunque limitada por la heterogeneidad y la calidad de los estudios, mostró una menor mortalidad y eventos adversos con la hidratación moderada que con la agresiva.(17)

Por otro lado, un ensayo aleatorizado con pacientes sin SIRS ni fallo orgánico realizado por James L. Buxbaum y colaboradores, mostró una mejoría clínica más rápida con la FT agresiva, definida como 20 ml/kg en bolo intravenoso seguido de 3 ml/kg/h en infusión que, con la moderada, 10 y 1.3 ml respectivamente. (18)

Debido a que la mayoría de estos estudios eran observacionales, retrospectivos y no existe un consenso entre ellos (7), se realizó el estudio WATERFALL por el equipo del Profesor Enrique de-

Madaria (Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante-ISABIAL), que se trata de un ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico internacional y abierto, para comparar la FT agresiva con la moderada (definición basada en el anterior estudio de Buxbaum et al.) en pacientes tanto con predicción de gravedad como sin ella. Este estudio mostró que la FT agresiva resultaba en mayor incidencia de sobrecarga de fluidos (signos, síntomas e imagen que sugieren insuficiencia cardíaca por recibir demasiados fluidos), sin mejora en los resultados clínicos, además de mayor tiempo de hospitalización que la FT moderada. (19)

Para valorar el estado de bienestar de los pacientes en el ensayo clínico WATERFALL se decidió utilizar una escala de síntomas desarrollados por el grupo del Profesor de-Madaria y del Profesor Mira, y validada mediante un estudio de cohorte prospectivo internacional, conocida como PAN-PROMISE. (20) La escala mide los síntomas más descritos como preocupantes y causantes de malestar en pancreatitis aguda, tras la integración de la opinión de pacientes y profesionales. Dichos síntomas son: el dolor abdominal, distensión abdominal, dificultad en la alimentación oral y en los movimientos intestinales, náuseas, vómitos, sed y debilidad. Cada una de estas variables era puntuada de 0 a 10, de manera que esta escala es una herramienta útil para cuantificar el bienestar del paciente durante el ingreso y seguimiento y para ser utilizada como *endpoint* en ensayos clínicos. (20) Esta escala, al ser cumplimentada por el paciente, está ganando peso en la práctica clínica.

Respecto al tratamiento del dolor, tradicionalmente, lo más utilizado han sido los opioides, que pueden reducir la necesidad de otros analgésicos, sin haber mostrado efectos adversos graves (21), no obstante, el uso de antiinflamatorios no esteroideos ha mostrado ser una alternativa efectiva en las primeras 24h (22). En España es muy frecuente el uso de metamizol. Por otro lado, si existe dolor refractario también se puede usar analgesia epidural. (23)

Otro aspecto relevante es la presión intraabdominal (PIA), que suele ser de 5 a 7 mmHg en pacientes críticos. La PA moderada-grave se asocia con aumento de la permeabilidad vascular (que resulta en edema intersticial), inflamación, colecciones retroperitoneales, íleo paralítico y

ascitis como hemos mencionado. Estos factores pueden provocar hipertensión intraabdominal (≥ 12 mmHg), lo que puede colapsar los vasos sanguíneos, resultando en isquemia y fallo orgánico. Este fallo orgánico también puede surgir de la compresión de órganos resultante del aumento de PIA. Cuando la PIA es mayor de 20 mmHg y se asocia a fallo orgánico de novo, se habla de síndrome compartimental abdominal (SCA). El estudio WATERFALL ha demostrado una mayor sobrecarga de fluidos en la agresiva, lo que parece teóricamente podría empeorar el SCA y asociarse a más dolor. (1)

El dolor abdominal es uno de los criterios diagnósticos de la PA, es el síntoma que supone más malestar y preocupación tanto para pacientes como profesionales, la mejora del mismo indica la posibilidad de comienzo de nutrición oral y, además, es un síntoma del SCA. Creemos relevante conocer cuáles son los factores determinantes de la intensidad del mismo, especialmente si la FT agresiva empeora su intensidad. (19)

3. HIPÓTESIS

La intensidad del dolor por pancreatitis aguda puede predecirse al ingreso mediante las variables epidemiológicas y clínico-analíticas basales, y es mayor si se administra una fluidoterapia agresiva.

4. OBJETIVOS

El objetivo primario es estudiar la capacidad de predicción del dolor por PA de las variables basales determinadas en urgencias.

El objetivo secundario es valorar si la fluidoterapia agresiva aumenta el dolor abdominal por pancreatitis aguda.

5. METODOLOGÍA

Población a estudio

La población a estudio es la misma que fue incluida en el estudio WATERFALL, que reclutó pacientes con PA en 18 centros de cuatro países (India, Italia, México y España).

Pacientes consecutivos (≥ 18 años de edad) que habían recibido un diagnóstico de PA fueron evaluados para elegibilidad, incluyendo pacientes que acudieron a urgencias antes de haber pasado 24 horas del inicio del dolor y que habían sido diagnosticados en las 8 horas previas. Se excluyeron los pacientes que cumplían los criterios de enfermedad moderadamente grave o grave al inicio del estudio; que tenían insuficiencia cardíaca, HTA no controlada, hipernatremia, hiponatremia, hiperpotasemia, hipercalcemia, una esperanza de vida estimada de menos de 1 año, pancreatitis crónica, insuficiencia renal crónica o cirrosis descompensada.

Finalmente, el número de pacientes incluido en el estudio WATERFALL fue de 249, 122 en el grupo de FT agresiva y 127 en el de moderada. De ese total, en nuestro estudio se han incluido a 228 pacientes, que son aquellos que tenían registrada la intensidad del dolor abdominal hasta las 48 horas tras el reclutamiento.

Diseño del estudio

Se trata de un análisis post-hoc de la base de datos del estudio WATERFALL, en la que se han analizado los posibles determinantes de la intensidad del dolor abdominal en la PA, medida mediante la escala PAN-PROMISE. En el estudio WATERFALL, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a recibir FT agresiva o moderada con el uso de un sistema informático de aleatorización central (REDCap). En ambos grupos la fluidoterapia se basó en solución de Ringer lactato. La FT agresiva consistió en un bolo de 20 ml/kg, seguido de 3 ml/kg por hora, mientras que la FT moderada consistió en un bolo de 10 ml/kg en pacientes con hipovolemia o ningún bolo en normovolemia, seguido de 1,5 ml/kg por hora en todos. La evaluación clínica y analítica de los pacientes se realizó al ingreso, a las 12, 24, 48 y 72 horas.

Evaluación clínica

La variable clínica que vamos a estudiar es la intensidad del dolor abdominal al ingreso, a las 12, 24 y 48 horas del inicio de la FT en cada uno de los dos grupos a estudio, el de la FT agresiva y la moderada.

Análisis estadístico

En primer lugar, se ha realizado un análisis de las características basales de los pacientes, valorando en cada uno de ellos el sexo, la edad, el índice de masa corporal (IMC), el índice de comorbilidad de Charlson (sin tener en cuenta la edad del paciente en nuestro caso), temperatura (°C), frecuencia cardíaca (lpm), frecuencia respiratoria (rpm), creatinina (mg/dl), urea (mg/dl), consumo de alcohol, hematocrito (%), signos y síntomas de deshidratación, derrame pleural, etiología, consumo de tabaco y brazo de FT (agresiva o moderada).

Después, se ha realizado un análisis estadístico descriptivo de estos datos, con la realización de la prueba de Kolmogórov-Smirnov, que nos sirve para evaluar si una variable cuantitativa tiene una distribución paramétrica (en la que la medida de centralización es la media y la de dispersión es la desviación estándar) o una distribución no paramétrica (en la que la medida de centralización es la mediana y la de dispersión es el rango intercuartílico). (24)

Por último, se ha realizado un modelo lineal general para medidas repetidas en el que se ha analizado el efecto predictivo de las 16 variables basales en la evolución del dolor.

6. RESULTADOS

Las variables basales quedan representadas en la *tabla 1*.

Variable basal	N=228 n (%) o mediana (rango intercuartílico)
Sexo	
Varón	110 (51,8%)
Mujer	118 (48,2%)
Edad	56,6 (43,6-67,9)
IMC	26,8 (24,4-30,5)
Charlson comorbidity index (sin edad)	0 (0-1)
Temperatura °C	36,2 (36-36,6)
Frecuencia cardiaca (lpm)	78,5 (65,3-89,8)
Frecuencia respiratoria (rpm)	15,5 (14-18)
Creatinina (mg/dl)	0,8 (0,7-1)
Urea (mg/dl)	33 (26-40)
Consumo de alcohol	
Activo	66(28,9%)
Nunca	146 (64%)
Exconsumo (> 6 meses)	16 (7%)
Hematocrito (%)	43,5 (40,2-46,7)
Signos y síntomas de deshidratación	
Sí	189 (82,9%)
No	39 (17,1%)
Derrame pleural	
Sí	1 (0,4%)

No	227 (99,6%)
Etiología	
Biliar	137(60,1%)
Alcohol	30 (13,2%)
Otra	61 (26,8%)
Fumador	
Activo	51 (22,4 %)
Exfumador	45(19,7%)
Nunca fumador	132(57,9%)
Brazo de tratamiento de FT	
Agresivo	111 (48,7%)
Moderado	117 (51,3%)

Tabla 1. Análisis descriptivo de las características basales de los sujetos a estudio

En la *tabla 2*, se incluye la evolución del dolor medido por la escala PAN-PROMISE en las primeras 48 horas. (20)

Variable	Mediana (Rango intercuartílico)
Dolor basal	7 (4-8)
Dolor 12 horas	4 (1-6)
Dolor 24 horas	2 (1-5)
Dolor 48 horas	1 (0-3)

Tabla 2. Evolución del dolor en las primeras 48 horas. Escala de 0 (ausencia de dolor) a 10

(máximo dolor imaginable).

De las 16 variables basales incluidas, se ha visto mediante el análisis estadístico que, solamente 4 de ellas están asociadas de forma estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con la predicción del dolor a las 12,24 y 48 h. Estas son **edad**, el **recuento leucocitario** en sangre, signos o síntomas

de **deshidratación** y la **etiología alcohólica** de la PA. Los resultados del análisis estadístico realizado son los expuestos en la *tabla 3*.

Variable dependiente	Parámetro	B	P valor	Eta parcial al cuadrado	Potencia observada
Dolor (ingreso)	Intersección	5.452	<0.001	0.171	1
	Leucocitos	0	0.004	0.036	0.818
	Deshidratación	1.009	0.033	0.020	0.570
	Edad	-0.030	0.004	0.037	0.830
	Etiología biliar	0.590	0.152	0.009	0.299
	Etiología alcohol	1.873	0.002	0.042	0.872
	Otra etiología	0			
Dolor (12h)	Intersección	4.333	<0.001	0.121	1
	Leucocitos	0	0.003	0.038	0.841
	Deshidratación	0.468	0.307	0.005	0.175
	Edad	-0.035	<0.001	0.054	0.943
	Etiología biliar	-0.660	0.1	0.012	0.377
	Etiología alcohol	0.817	0.164	0.009	0.285
	Otra etiología	0			
Dolor (24h)	Intersección	2.412	<0.001	0.052	0.934
	Leucocitos	0	<0.001	0.054	0.942
	Deshidratación	1	0.014	0.027	0.691
	Edad	-0.016	0.063	0.015	0.460
	Etiología biliar	-0.794	0.026	0.022	0.609
	Etiología alcohol	0.280	0.590	0.001	0.084

	Otra etiología	0			
Dolor (48h)	Intersección	1.507	0.028	0.022	0.598
	Leucocitos	0.030	0.204	0.007	0.245
	Deshidratación	1.417	<0.001	0.054	0.945
	Edad	-0.002	0.814	0	0.056
	Etiología biliar	-0.330	0.341	0.004	0.158
	Etiología alcohol	0.264	0.604	0.001	0.081
	Otra etiología	0			

Tabla 3. Resultados del análisis estadístico

Para comprender mejor esta tabla es necesario recalcar que, la B es la pendiente de la recta de la ecuación que explica el modelo.

Primeramente, vamos a estudiar los parámetros en el ingreso. El recuento leucocitario mostraba una influencia en la intensidad del dolor abdominal de manera estadísticamente significativa, con un p valor de 0.004 (<0.05). El eta parcial al cuadrado es de 0.036, es decir, un 3.6% del dolor abdominal al ingreso se debe al recuento leucocitario. Por otro lado, los pacientes deshidratados también tenían mayor intensidad del dolor, de manera significativa estadísticamente, con un p valor de 0.033. Un 2% del dolor abdominal al ingreso se debe a la deshidratación. Por otra parte, la menor edad también se ha relacionado mayor intensidad del dolor, de manera estadísticamente significativa, con un p valor de 0.004. Un 3.7% del dolor abdominal al ingreso se relaciona con la edad. Por último, en referencia a las posibles etiologías de la PA, solo una de ellas ha dado un resultado estadísticamente significativo al ingreso, siendo esta la etiología alcohólica, con un p valor de 0.002. Un 4.2% del dolor abdominal al ingreso se relaciona con la etiología alcohólica. Lo más importante es que, la intersección de estos parámetros muestra, de manera estadísticamente significativa, que un 17.1% del dolor abdominal al ingreso se debe a estos parámetros, con una potencia de 1.

En segundo lugar, vamos a proceder a estudiar los parámetros en el dolor abdominal a las 12 horas. El recuento leucocitario mostraba una influencia de manera estadísticamente significativa, con un p valor de 0.003. Un 3.8% del dolor abdominal a las 12 horas se debe al recuento leucocitario. Por otro lado, en esta ocasión, los resultados atribuibles a la deshidratación no eran significativos. Por otra parte, la menor edad también se ha relacionado mayor intensidad del dolor abdominal a las 12h, de manera estadísticamente significativa, con un p valor menor de 0.001. Un 5.4% del dolor abdominal a las 12 horas se relaciona con la edad. Por último, en referencia a las diferentes posibles etiologías de la PA, ninguna de ellas ha sido estadísticamente significativa. La intersección de estos parámetros muestra, de manera estadísticamente significativa, que un 12.1% del dolor abdominal a las 12 horas se debe a estos parámetros, con una potencia de 1.

En tercer lugar, vamos a estudiar los parámetros a las 24 horas. El recuento leucocitario mostraba una influencia en la intensidad del dolor abdominal de manera estadísticamente significativa, con un p valor menor de 0.001. Un 5.4% del dolor abdominal a las 24 horas se debe al recuento leucocitario. Por otro lado, los pacientes que mostraban deshidratación también tenían mayor intensidad del dolor abdominal, de manera significativa estadísticamente, con un p valor de 0.014. Un 2.7% del dolor abdominal a las 24 horas se debe a la deshidratación. Por otra parte, en esta ocasión, la edad no ha mostrado resultados estadísticamente significativos. Por último, en referencia a las etiologías de la PA a las 24 horas, la biliar ha dado un resultado estadísticamente significativo, con un p valor de 0.026, de manera inversamente proporcional (esta etiología se relaciona con menos dolor) y una eta parcial al cuadrado de 0.022. La intersección de estos parámetros muestra, de manera estadísticamente significativa, que un 5.2% del dolor abdominal a las 24 horas se debe a estos parámetros, con una potencia de 0.934. Por último, analizando los resultados obtenidos a las 48 horas, obtenemos los siguientes datos. El recuento leucocitario no mostraba una influencia estadísticamente significativa. Por otro lado, los pacientes que mostraban signos o síntomas de deshidratación también tenían mayor

intensidad del dolor abdominal a las 48 horas, de manera significativa estadísticamente, con un p valor menor de 0.001. Un 5.4% del dolor abdominal a las 48 horas se debe a la deshidratación. Por otra parte, la edad no ha mostrado resultados estadísticamente significativos. Por último, en referencia a las etiologías de la PA, a las 48 horas, ninguna ha dado un resultado estadísticamente. La intersección muestra, de manera estadísticamente significativa, que un 2.2% del dolor abdominal a las 48 horas se debe a estos parámetros, con una potencia de 0.598.

En la siguiente *tabla 4* se muestra el análisis global de la influencia de las variables basales en el dolor abdominal, medido hasta las 48 horas, siguiendo el mismo esquema que la *tabla 3*.

Variable basal	p valor	Eta parcial al cuadrado	Potencia observada
Leucocitos	<0,001	0,050	0,924
Signos de deshidratación	<0,001	0,035	0,809
Edad	<0,005	0,035	0,801
Etiología	0,021	0,034	0,702

Tabla 4. Variables basales asociadas de forma estadísticamente significativa al dolor

Con esta combinación de variables se han realizado unas rectas de regresión (*tabla 5*) que nos permiten predecir el valor de y (intensidad del dolor abdominal), mediante la sustitución de los valores de cada paciente en la ecuación, correspondiendo (en la deshidratación, etiología biliar y alcohólica) un 1 si la presenta o un 0 si no.

Dolor (variable dependiente)	Rectas de regresión
Dolor a las 12 h	$Y = 4,333 + 0,000 * \text{leucocitos} + 0,468 * \text{deshidratación} - 0,035 * \text{edad} - 0,660 * \text{etiología (biliar)} + 0,817 * \text{etiología (alcohol)}$
Dolor a las 24 h	$Y = 2,412 + 0,000 * \text{leucocitos} + 0,468 * \text{Deshidratacion} - 0,016 * \text{edad} - 0,794 * \text{etiología (biliar)} + 0,280 * \text{etiología (alcohol)}$

Dolor a las 48 h	$Y=1,507+0,0000464*\text{leucocitos}+1,417*\text{deshidratación}-0,002*\text{edad}-0,330*\text{etiología (biliar)}+0,264*\text{etiología(alcohol)}$
-----------------------------	---

Tabla 5: Rectas de regresión del dolor a 12 h, 24 h y 48 h según las variables basales con asociación estadísticamente significativa de la evolución del dolor

7. DISCUSIÓN

El dolor es el síntoma predominante en la PA. No hay estudios que se dediquen a estudiar qué factores determinan este síntoma en PA, siendo este análisis realizado una primera aproximación que tiene como factor muy favorable que se basa en pacientes incluidos en un ensayo clínico, siendo, por tanto, datos de calidad.

Como hemos visto previamente, al ingreso, influyen de manera estadísticamente significativa en la predicción del dolor todas las variables expuestas en la *tabla 3* excepto la etiología biliar, siendo la etiología alcohólica la que más influye, atribuyéndose a la misma un 4.2% del dolor. Esto podría deberse a que los pacientes con alcoholismo tienen más complicaciones locales (25). La potencia observada en todas estas variables significativas es muy alta, lo que explica que es muy probable detectar un efecto similar cuando se extrapole a otros centros (validez externa). Como ya hemos visto, la intersección de variables al ingreso explica un 17.1% del dolor abdominal, lo que supone una proporción notable.

A las 12 horas solo son significativas el recuento leucocitario y la edad, siendo esta última la más determinante, atribuyendo a la misma un 5.4% del total del dolor. En el estudio comentado con anterioridad (25) también se explica que, de manera significativa, una menor edad se relaciona con mayor incidencia de inflamación y complicaciones locales. Por otro lado, en un artículo de revisión, se considera que a medida que la intensidad del dolor aumenta, los pacientes de mayor edad tienden a presentar menos inquietud respecto al dolor en comparación con los jóvenes (26). En este caso, la intersección de variables explica un 12.1% del dolor abdominal, lo que sigue

siendo una cifra bastante destacable. Igual que como ocurría al ingreso, la potencia observada en las variables significativas es muy elevada.

A las 24 horas resulta significativa la influencia del recuento leucocitario, la deshidratación y la etiología biliar, siendo los leucocitos el parámetro más influyente del dolor abdominal, atribuyéndole el 5.4% del mismo. Este hecho parece deberse a que mayor recuento leucocitario es indicativo de mayor inflamación, siendo uno de sus signos más característicos el dolor. En este momento, la intersección de variables explica poco porcentaje del dolor (5.2%) y la potencia observada solo es alta en el caso del recuento leucocitario.

Por último, a las 48 horas solo es significativa la influencia de la deshidratación, atribuyendo a la misma un 5.4% del dolor abdominal. Esta relación podría explicarse porque la deshidratación se relaciona con una disminución de la volemia, lo que en condiciones extremas conlleva una isquemia tisular y necrosis pancreática, que va a producir dolor (7). En este momento, la intersección de variables explica muy poco porcentaje del dolor. En este último caso, la potencia solo es elevada en el caso de deshidratación.

Como podemos ver, el porcentaje del dolor abdominal atribuible a la intersección de las variables estudiadas va disminuyendo con la evolución de la enfermedad. Ello se debe a que conforme evoluciona el ingreso hospitalario, el dolor mejora ante la mejoría de la inflamación local abdominal y la influencia de las variables basales es menor.

Por otro lado, como podemos ver en la *tabla 2*, de manera global, la variable que más influye en la intensidad del dolor abdominal es el recuento leucocitario, atribuyéndose a esta variable un 5% del dolor abdominal con una potencia de 0.924, hecho que podría explicarse por la mayor inflamación que traduce un mayor recuento leucocitario.

Este estudio tiene como limitación principal que se trata de un análisis post-hoc, por lo que, teniendo en cuenta todos los hallazgos, consideramos que en un futuro sería recomendable la realización de un estudio prospectivo, diseñado específicamente para estudiar los determinantes de dolor, que valide estos factores y busque otros.

8. CONCLUSIONES

En conclusión, el mayor recuento leucocitario en sangre, la deshidratación, menor edad y la etiología alcohólica predijeron de manera estadísticamente significativa el dolor en las primeras 48 horas. Por otro lado, a pesar de lo sospechado inicialmente, no se ha visto una relación estadísticamente significativa entre la FT agresiva y la intensidad del dolor abdominal. Los resultados obtenidos son relevantes puesto que el tratamiento analgésico podría escalarse en función de la predicción del dolor extraída a partir de las variables significativas expuestas. A pesar de haberse avanzado en el conocimiento sobre analgesia, se requieren estudios futuros (tanto de cohortes prospectivos como ensayos clínicos aleatorizados) que permitan estandarizar el tratamiento del dolor abdominal en la PA. Respecto a nuestro estudio, concluir que se requieren más estudios que validen los resultados obtenidos.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De-Madaria E, Löhr M. Fast Facts: Acute and recurrent pancreatitis. First published 2020. Abingdon, UK: S.Karger Publishers Limited; 2020. 7–86 p.
2. de las Parras FA, Velasco ES, Álvarez FC. Pancreatitis aguda. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 2016 Apr;12(8):407–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541216300142>
3. Garro Urbina V, Thuel Gutiérrez M. Diagnóstico y tratamiento de pancreatitis aguda. *Revista Medica Sinergia* [Internet]. 2020 Jul 1;5(7):e537. Available from: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/537>
4. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Jensen ET, Kim HP, Egberg MD, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2021. *Gastroenterology* [Internet]. 2022 Feb 1;162(2):621–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508521036556>
5. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2013 Sep;29(5):523–30. Available from: <http://journals.lww.com/00001574-201309000-00007>
6. Gerasimenko JV, Peng S, Tsugorka T, Gerasimenko OV. Ca²⁺ signalling underlying pancreatitis. *Cell Calcium* [Internet]. 2018 Mar;70:95–101. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143416017300908>

7. de-Madaria E, Garg PK. Fluid therapy in acute pancreatitis – Aggressive or adequate? Time for reappraisal. *Pancreatology*, editor. *Pancreatology* [Internet]. 2014 Nov;14(6):433–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1424390314009934>
8. 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*, editor. *Gut* [Internet]. 2013th ed. 2013 Jan;62(1):102–11. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2012-302779>
9. Moran RA, García-Rayado G, Iglesia-García D, Martínez-Moneo E, Fort-Martorell E, Lauret-Braña E, et al. Influence of age, body mass index and comorbidity on major outcomes in acute pancreatitis, a prospective nation-wide multicentre study. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2018 Dec;6(10):1508–18. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2050640618798155>
10. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, Marra-López C, Hernando-Alonso AI, del-Val-Antoñana A, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis. *Ann Surg* [Internet]. 2019 Aug [cited 2023 Mar 20];270(2):348–55. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-201908000-00024>
11. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, Ahmed Ali U, Bollen TL, Gooszen HG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut* [Internet]. 2019 Jun;68(6):1044–51. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2017-314657>
12. de-Madaria E, Banks PA, Moya-Hoyo N, Wu BU, Rey-Riveiro M, Acevedo-Piedra NG, et al. Early Factors Associated With Fluid Sequestration and Outcomes of Patients With Acute Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2014 Jun;12(6):997–1002. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356513016704>
13. Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, Houghton FD, Guenther A, Eagon PK, et al. Angiopoietin-2, a Regulator of Vascular Permeability in Inflammation, Is Associated With Persistent Organ Failure in Patients With Acute Pancreatitis From the United States and Germany. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2010 Oct;105(10):2287–92. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-201010000-00027>
14. Severs D, Hoorn EJ, Rookmaaker MB. A critical appraisal of intravenous fluids: from the physiological basis to clinical evidence. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2015 Feb 1;30(2):178–87. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfu005>
15. Mao E qiang, Tang Y qing, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2009 Jan 20;122(2):169–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187641>
16. Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2010 Jul;123(13):1639–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20819621>

17. Di Martino M, Van Laarhoven S, Ielpo B, Ramia JM, Manuel-Vázquez A, Martínez-Pérez A, et al. Systematic review and meta-analysis of fluid therapy protocols in acute pancreatitis: type, rate and route. *HPB* [Internet]. 2021 Nov;23(11):1629–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X21006080>
18. Buxbaum JL, Quezada M, Da B, Jani N, Lane C, Mwendela D, et al. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2017 May;112(5):797–803. Available from: <https://journals.lww.com/0000434-201705000-00027>
19. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, García García de Paredes A, Zapater P, Guilabert L, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Sep 15;387(11):989–1000. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2202884>
20. de-Madaria E, Sánchez-Marin C, Carrillo I, Vege SS, Chooklin S, Bilyak A, et al. Design and validation of a patient-reported outcome measure scale in acute pancreatitis: the PAN-PROMISE study. *Gut* [Internet]. 2021 Jan 3;70(1):139–47. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020-320729>
21. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 Jul 26;26(7). Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009179.pub2>
22. Thavanesan N, White S, Lee S, Ratnayake B, Opong KW, Nayar MK, et al. Analgesia in the Initial Management of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *World J Surg*. 2022 Apr 7;46(4):878–90.
23. Jabaudon M, Belhadj-Tahar N, Rimmelé T, Joannes-Boyau O, Buliez S, Lefrant JY, et al. Thoracic Epidural Analgesia and Mortality in Acute Pancreatitis. *Crit Care Med* [Internet]. 2018 Mar;46(3):198–205. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201803000-00027>
24. Dawson B, Trapp R. *Bioestadística médica*. 4ª ed. Manual Moderno; 2005.
25. Pothoulakis I, Nawaz H, Paragomi P, Jeong K, Talukdar R, Kochhar R, et al. Incidence and risk factors of oral feeding intolerance in acute pancreatitis: Results from an international, multicenter, prospective cohort study. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2021 Feb 12;9(1):54–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2050640620957243>
26. Jiménez Santiago A, Bautista Sánchez S. Experiencia diferencial del dolor según género, edad, adscripción religiosa y pertenencia étnica. Vol. 16, *Archivos en Medicina Familiar*. 2014. p. 49–55.

ANEXO

a. Informe de evaluación de investigación responsable de la Oficina de Investigación

Responsable de la Universidad Miguel Hernández



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 9/01/2023

Nombre del tutor/a	Enrique de Madaria Pascual
Nombre del alumno/a	Helena Marco del Río
Tipo de actividad	1. Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	FACTORES DETERMINANTES DE LA INTENSIDAD DEL DOLOR ABDOMINAL EN LA PANCREATITIS AGUDA
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	230104042225
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.EDMP.HMDR.230104
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **FACTORES DETERMINANTES DE LA INTENSIDAD DEL DOLOR ABDOMINAL EN LA PANCREATITIS AGUDA** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

