

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**Estudio de factores de recidiva en pacientes con un primer ingreso por enfermedad biliar litiásica.**

**Autor:** Pedro José Fernández Esparcia.

**Tutor:** Enrique De Madaria Pascual

**Cotutor:** Raúl Velamazán Sandalinas

**Departamento:** Medicina clínica. **Área:** Medicina

**Curso académico** 2021-2022

**Convocatoria de** Febrero

# Índice

<b>1. ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
2.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	6
2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LAS COLELITIASIS .....	6
2.3 SITUACIONES CLÍNICAS EN LA COLELITIASIS.....	7
2.4 RECURRENCIA TRAS UN EPISODIO DE COLELITIASIS SINTOMÁTICA.....	9
2.5 PREVENCIÓN DE LAS RECURRENCIAS .....	10
2.6 SITUACIÓN ACTUAL.....	12
2.7 FACTORES PREDICTORES DE RECURRENCIA BILIAR.....	13
<b>3. HIPÓTESIS.....</b>	<b>14</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS:.....</b>	<b>15</b>
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	15
5.2 POBLACIÓN.....	15
5.3 VARIABLES.....	18
5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	18
5.5 MÉTODO.....	18
5.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	19
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>19</b>
6.1 RESULTADOS DESCRIPTIVOS GENERALES .....	19
6.2 PATOLOGÍAS AL INGRESO INICIAL Y GRAVEDAD .....	21
6.3 RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE LAS RECIDIVAS.....	22
6.4 ASOCIACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS VARIABLES Y LA RECIDIVA .....	23
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>26</b>
<b>8. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>30</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>30</b>
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>34</b>
<i>ANEXO 1: VARIABLES A ESTUDIO .....</i>	<i>34</i>
<i>ANEXO 2: ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON .....</i>	<i>38</i>
<i>ANEXO 3: CRITERIOS DE GRAVEDAD DE COLECISTITIS AGUDA SEGÚN LA GUÍA DE TOKIO 2018.....</i>	<i>39</i>
<i>ANEXO 4: CRITERIOS DE GRAVEDAD DE COLANGITIS AGUDA SEGÚN LA GUÍA DE TOKIO 2018.....</i>	<i>40</i>
<i>ANEXO 5: CRITERIOS DE GRAVEDAD DE PANCREATITIS AGUDA SEGÚN CLASIFICACIÓN REVISADA DE ATLANTA 2013 .</i>	<i>41</i>
<i>ANEXO 6: INFORME DE EVALUACIÓN DE LA OFICINA DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE.....</i>	<i>42</i>
<i>ANEXO 7: DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM - PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN</i>	
<i>SERES HUMANOS.....</i>	<i>44</i>
<i>ANEXO 8: PROMEDIO DÍAS DE SEGUIMIENTO POR EDADES.....</i>	<i>50</i>

## 1. Abstract

**Background:** Cholelithiasis and its complications are very frequent pathologies that generate high mortality, morbidity and healthcare costs, and they are also characterized by a high recurrence rate. There is enough evidence to recommend early cholecystectomy as a preventive method for new episodes, however, this is not performed in our environment for different reasons. Our aim is to analyse whether there is an association between demographic, clinical, analytical and imaging factors and the risk of recurrence of biliary pathology, since knowing the predictors of recurrence could help to prioritise patients on the waiting list for cholecystectomy.

**Method and material:** We conducted a multicentre retrospective study, including patients admitted in 2018 and 2019 for a first episode of symptomatic biliary lithiasic pathology who had not been cholecystectomised on admission, whose variables were recorded and followed up for subsequent recurrences.

**Results:** We included 2158 patients (median age 74 years, 50.8% women). Acute pancreatitis was the most frequent cause of admission (38.6%), followed by acute cholecystitis, with mild forms being the most frequent in all cases. The recurrence rate was 34%, with 16% of patients having two or more recurrences and biliary colic being the most common form of recurrence (40%). Younger age and multiple cholelithiasis are risk factors for recurrence, while sphincterotomy and elevated urea and leukocyte levels are protective factors.

**Conclusions:** Recurrence rate of calculous biliary pathology is high, therefore early cholecystectomy is essential. Younger patients and those with multiple cholelithiasis appear to be at higher risk of recurrence while sphincterotomy is a

protective factor, these variables should be taken into account in the prioritization of patients on the surgical waiting list.

**Key words:** Cholelithiasis, cholelithiasis complications, recurrence, cholecystectomy, endoscopic sphincterotomy.

## 1. Resumen

**Introducción:** La colelitiasis y sus complicaciones son patologías muy frecuentes que generan gran mortalidad, morbilidad y gasto sanitario, que además se caracterizan por una elevada tasa de recurrencia. Existe evidencia para recomendar la colecistectomía precoz como método preventivo de nuevos episodios, sin embargo, esto no se realiza en nuestro medio por diferentes causas. Nuestro objetivo es analizar si existe asociación entre factores demográficos, clínicos, analíticos y de pruebas de imagen y el riesgo de recurrencia de patología biliar, ya que conocer los predictores de recurrencia podría ayudar a priorizar a los pacientes en lista de espera para colecistectomía.

**Material y método:** Realizamos un estudio retrospectivo multicéntrico, que incluye a los pacientes que ingresaron en los años 2018 y 2019 por un primer episodio de patología biliar litiásica sintomática que no hubieran sido colecistectomizados al ingreso, de los cuales registramos sus variables e hicimos un seguimiento de recurrencias posterior.

**Resultados:** Incluimos a 2158 pacientes (edad mediana: 74 años, 50,8% mujeres). La pancreatitis aguda ha sido la causa más frecuente de ingreso (38,6%), seguida de la colecistitis aguda, y las formas leves han sido las más frecuentes en todos los casos. El porcentaje de recurrencias ha sido del 34%, presentando el 16% de los

pacientes dos o más recurrencias, y siendo el cólico biliar la forma de recidiva más frecuente (40%). La menor edad y la colelitiasis múltiple son factores de riesgo de recurrencia, mientras que la esfinterotomía y niveles elevados de urea y leucocitos son factores protectores.

**Conclusión:** la tasa de recurrencia de la patología biliar litiásica es elevada, por ello es primordial la colecistectomía precoz. Los pacientes más jóvenes y aquellos con colelitiasis múltiple parecen tener mayor riesgo de recurrencia mientras que la esfinterotomía es un factor protector, estas variables deberían tenerse en cuenta en la priorización de pacientes en la lista de espera quirúrgica.

**Palabras clave:** Colelitiasis, complicaciones de colelitiasis, recurrencia, colecistectomía, esfinterotomía endoscópica.



## **2. Introducción**

### **2.1 Epidemiología**

La colelitiasis es una de las condiciones digestivas más prevalentes de nuestro medio estando presente hasta en el 10 % de la población (1), cifra en aumento debido al envejecimiento poblacional y a la creciente incidencia de obesidad.

Las complicaciones de la colelitiasis; cólico biliar, colecistitis aguda litiásica, coledocolitiasis sintomática, colangitis aguda litiásica y pancreatitis aguda litiásica constituyen una importante causa de mortalidad, morbilidad y coste sanitario.

En 2014 en EEUU produjeron 640.000 ingresos hospitalarios (causa más frecuente) y 4000 fallecimientos, además de una morbilidad no despreciable por la necesidad frecuente de procedimientos invasivos como, por ejemplo, colecistostomías. Económicamente, fueron el grupo de patologías digestivas que más gasto económico produjeron (2).

### **2.2 Fisiopatología de las colelitiasis**

La bilis, de síntesis hepática, es una sustancia fluida gracias a un equilibrio entre sus componentes; el colesterol, las sales biliares y los lípidos. La alteración de este equilibrio conduce a una bilis sobresaturada y a la precipitación de uno o más componentes formando un compuesto sólido, microlitiasis que posteriormente por agregación forma las litiasis macroscópicas.

Existen 2 tipos de cálculos biliares: de colesterol y pigmentados, que a su vez se dividen en negros y marrones. Los cálculos de colesterol son los más frecuentes (85%) y se generan por saturación de la bilis por colesterol. Los cálculos negros, segundos en

frecuencia, se forman en la vesícula biliar en situaciones de hiperbilirrubinemia, están formados por bilirrubinato cálcico y tienen una consistencia dura. Los cálculos marrones, formados por bilirrubina y sales cálcicas, son el resultado de una obstrucción o estasis biliar y se asocian a infecciones bacterianas anaeróbicas, son más blandos y se pueden encontrar en cualquier parte del tracto biliar aunque son menos frecuentes en la vesícula biliar (3,4).

La formación de litiasis es precipitada por la alteración de la absorción intestinal o producción hepática de colesterol y ácidos biliares o alteraciones en la vesícula biliar como inflamación o estasis biliar.

Existen múltiples factores de riesgo que aumentan el desarrollo de colelitiasis, como son el origen amerindio, el sexo femenino, los antecedentes familiares, el embarazo y la edad mayor de 40 años; además de factores modificables como la obesidad, la pérdida de peso rápida (p ej. en cirugía bariátrica), dietas hipercalóricas, fármacos (p ej. análogos de somatostatina), tabaquismo, estilo de vida sedentario, y enfermedades como la diabetes tipo 2, cirrosis, enfermedad de Crohn, síndrome metabólico o dislipemia (3).

### **2.3 Situaciones clínicas en la colelitiasis**

La colelitiasis es asintomática en un 75-90%, sin embargo, puede producir múltiples complicaciones (5).

La obstrucción temporal del cístico o del colédoco provoca un cólico biliar simple, cuadro de 1-6 horas de duración caracterizado por episodios bruscos de dolor intenso localizado en hipocondrio derecho o epigastrio, e irradiado a región subescapular derecha,

puediendo acompañarse de cortejo vegetativo. No produce generalmente alteraciones analíticas y se maneja con reposo digestivo y analgesia (6).

La persistencia de la obstrucción del cístico puede derivar en la distensión e inflamación químico-bacteriana de la pared de la vesícula biliar provocando una colecistitis aguda, cuadro caracterizado por dolor progresivo localizado en hipocondrio derecho e irradiado a espalda, signos de irritación peritoneal, náuseas, vómitos y fiebre. Analíticamente destaca el aumento de reactantes de fase aguda y el tratamiento requiere de antibióticos, así como de la realización de colecistectomía precoz en la mayoría de los casos (7).

La migración y obstrucción persistente de las litiasis en el conducto colédoco es llamada coledocolitiasis. Ésta obstruye el flujo biliar y suele manifestarse con dolor abdominal en hipocondrio derecho, ictericia, acolia y coluria, así como aumento de enzimas de colestasis y citolisis. Esta situación requiere la extracción de la coledocolitiasis para resolver el cuadro, mediante CPRE (Colangio-Pancreatografía Retrograda Endoscópica), CTPH (Colangiografía TransparietoHepática) o cirugía (8).

La coledocolitiasis además puede favorecer el sobrecrecimiento bacteriano provocando la inflamación e infección de la vía biliar, cuadro que se conoce como colangitis aguda (7), un proceso grave con una mortalidad no despreciable (2.7–10%) (1). Es típica, aunque poco frecuente (30%) la triada de Charcot: fiebre, dolor abdominal e ictericia. Los cuadros más graves se acompañan además de alteración del estado mental y shock séptico (pentada de Reynolds) (1). Analíticamente destaca la elevación de reactantes de

fase aguda y de enzimas de colestasis. Al igual que la coledocolitiasis requiere extracción de la litiasis coledocal mediante CPRE, CTPH o cirugía, además de tratamiento antibiótico.

La obstrucción del colédoco por cálculos a nivel distal es también la causa más frecuente de pancreatitis aguda (50-60%)(9). Las litiasis, especialmente aquellas < 5 mm, pueden enclavarse en la papila de Váter provocando reflujo de la secreción pancreática y aumento de la presión del conducto pancreático favoreciendo la activación no regulada de las enzimas pancreáticas. Ello provoca dolor epigástrico irradiado en cinturón, que puede asociar náuseas, vómitos y febrícula, así como una elevación (x3 el límite superior de la normalidad) de las enzimas pancreáticas en sangre (10). Normalmente requiere un manejo conservador, aunque puede requerirse desobstrucción mediante CPRE, así como tratamiento de las posibles complicaciones locales (9,11).

#### **2.4 Recurrencia tras un episodio de colelitiasis sintomática**

Tras un primer episodio de las patologías derivadas de la colelitiasis sintomática la recidiva es frecuente.

Se estima entre un 25-61% el porcentaje de pacientes que presenta una recurrencia biliar tras un episodio de pancreatitis aguda (12), de hecho, Da Costa DW et al. (13) demostraron una tasa de recurrencia del 17% en el primer mes de seguimiento en pacientes no colecistectomizados tras un episodio de pancreatitis aguda biliar.

Respecto a la colecistitis aguda, los estudios sobre pacientes tratados solamente mediante colecistostomía muestran una tasa de recurrencia de colecistitis aguda del 18-

21% (14), y una tasa de recurrencia por cualquier patología biliar litiásica de hasta el 53% a largo plazo (15). En el caso de la colangitis aguda en pacientes no colecistectomizados, la colangitis recurrente ocurre hasta en el 19% de pacientes (16).

Finalmente, el metaanálisis de Ali Khan et al. (17) revela que los pacientes con coledocolitiasis no sometidos a colecistectomía, tienen dos veces más riesgo de padecer colangitis e ictericia recurrente, y hasta diez veces más probabilidades de sufrir un cólico biliar o una colecistitis aguda en comparación con aquellos colecistectomizados.

## **2.5 Prevención de las recurrencias**

La colecistectomía es el tratamiento de elección para la prevención de recurrencias en todas las patologías derivadas de la colelitiasis. Existen múltiples estudios que demuestran su superioridad frente a la no realización en cuanto a disminución del número de recidivas, comorbilidad, mortalidad y coste económico. Las distintas guías clínicas difieren en los tiempos exactos de su realización, pero queda claro que la colecistectomía precoz es la recomendación global.

En la pancreatitis aguda leve, existe numerosa evidencia científica que demuestra como la colecistectomía precoz reduce la tasa de recurrencias biliares en comparación con la colecistectomía de intervalo (13,18). Tanto la Asociación Internacional de Pancreatología (19), como la Asociación Americana de Gastroenterología recomiendan que la colecistectomía se realice durante el mismo ingreso hospitalario. De una manera menos estricta, la Sociedad Británica de Gastroenterología recomienda su realización durante el mismo ingreso o en un periodo de 2 semanas tras el alta (13). En el caso de

la pancreatitis moderada o grave se recomienda individualizar cada caso y realizar la colecistectomía una vez se hayan estabilizado las complicaciones locales o sistémicas.

Su papel protector es tal que se recomienda incluso en aquellos pacientes que han sido sometidos a una esfinterotomía, considerada protectora frente a nuevos eventos de pancreatitis, aunque no de cólico biliar ni colecistitis, ya que consigue disminuir la tasa de recurrencias (19,20).

De manera similar ocurre en la colecistitis aguda, ya que se ha evidenciado que hasta un 25% de los pacientes programados para una colecistectomía tardía (realizada tras 6 o más semanas después de la aparición de los síntomas) pueden requerir intervenciones urgentes por aparición de síntomas recurrentes o empeoramiento clínico. Por ello, se recomienda la colecistectomía precoz, siempre que el paciente sea buen candidato quirúrgico y no exista una disfunción orgánica desfavorable para la cirugía, en todo paciente con colecistitis aguda (21). Existen datos a favor de la colecistectomía en las primeras 24-72h, lo que se considera el gold standard, pero también se ha comprobado beneficio comparando la colecistectomía durante los primeros 7 días con la realizada de manera programada a las 6 semanas del inicio.

De igual forma, existe evidencia que muestra una menor tasa de colangitis recurrente y de complicaciones postoperatorias de la colecistectomía realizada durante el ingreso inicial, frente a la colecistectomía de intervalo, en pacientes con colangitis aguda (22).

## 2.6 Situación actual

Pese a las recomendaciones de las guías clínicas, la realización de la colecistectomía de manera precoz es infrecuente en la mayoría de los hospitales. Un metaanálisis evidenció que en Reino Unido solo a un tercio de los pacientes con pancreatitis aguda leve se les realizó colecistectomía precoz como recomienda la Sociedad Británica de Gastroenterología. Esta situación también es común tanto en el resto de Europa como en EE.UU (9), con tiempos medios de realización de la colecistectomía en torno a 6 semanas tras el alta hospitalaria.

Entre 2010 y 2014 se produjo un paulatino descenso en las tasas de colecistectomía durante el ingreso en EE.UU (18). En términos demográficos, las colecistectomías se realizaron principalmente en pacientes jóvenes (18 a 44 años) y mujeres, probablemente condicionado por la menor tasa de complicaciones quirúrgicas de este colectivo (18). Finalmente, van Geenen EJM et al. (13) demostraron que hasta un tercio de los pacientes con colelitiasis sintomática no reciben ningún tratamiento definitivo durante el 1º año tras del alta.

Este incumplimiento de las recomendaciones sobre la colecistectomía precoz puede deberse a varios factores. Existe una percepción errónea de que la distorsión de la anatomía biliar por el proceso inflamatorio agudo puede aumentar las complicaciones de las colecistectomías precoces. Sin embargo, un metaanálisis concluyó que la colecistectomía durante el ingreso no aumenta la tasa de complicaciones intraoperatorias respecto a la colecistectomía diferida (9).

Por otra parte, la escasez de recursos en nuestro sistema sanitario público puede hacer poco viable la estrategia de la colecistectomía precoz, haciendo que el abordaje diferido sea el más habitual, situación además agravada por la disminución del número global de cirugías debido a la pandemia de SARS-CoV-2.

## **2.7 Factores predictores de recurrencia biliar**

El retraso en la intervención quirúrgica supone un riesgo aumentado de recurrencia de la patología biliar litiásica sintomática en el paciente. Sin embargo, no todos los pacientes presentan recurrencias mientras esperan la colecistectomía.

Existe poca evidencia científica sobre los factores que hacen más probable la recidiva biliar. Los estudios existentes se centran únicamente en una patología determinada y definen factores de riesgo muy concretos, que son difícilmente extrapolables a toda la población afectada de patología litiásica sintomática.

En la pancreatitis aguda biliar los resultados son contradictorios, pero parece que el menor tamaño de las litiasis, la menor gravedad del episodio, la realimentación precoz, el aumento de transaminasas, la edad o la etnia son factores de riesgo (23).

Miyata T et al. (24) estudiaron los factores predictivos de colangitis y colecistitis recurrente en pacientes tratados inicialmente de manera conservadora, determinando que la colecistitis aguda de grado II o III, el recuento elevado de leucocitos y PCR, niveles de albúmina disminuidos y el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar  $\geq 5$  mm se asocian a mayor riesgo de recurrencia.

Li S et al. (25) evaluaron los factores de recurrencia de coledocolitiasis en pacientes que habían sido sometidos a esfinterotomía endoscópica y mostraron que el diámetro >15 mm del colédoco, el divertículo periampular, la mayor cantidad de cálculos y sobretodo la litotricia y la cirugía previa de las vías biliares son factores que aumentan el riesgo de recurrencia.

Por tanto, no existen actualmente estudios que reúnan todas las patologías biliares e investiguen de forma conjunta los factores que pueden suponer un mayor riesgo de recurrencia en estos pacientes.

### **3. Hipótesis**

Existen factores que podrían asociarse a un mayor riesgo de recurrencia de patología biliar sintomática, y cuya identificación permitiría priorizar a los pacientes que están en lista de espera quirúrgica para colecistectomía, disminuyendo la tasa de recurrencias, la morbimortalidad y el coste económico que tienen esta patología sobre los pacientes y el sistema sanitario.

### **4. Objetivos**

El objetivo principal es:

- Analizar si existe asociación entre factores demográficos, clínicos, analíticos y de pruebas de imagen y el riesgo de recurrencia de patología biliar litiásica.

El objetivo secundario es:

- Estudiar de manera descriptiva, las características demográficas, clínicas, analíticas y de pruebas de imagen de estas patologías.

## **5. Material y métodos:**

### **5.1. Diseño del estudio**

Realizamos un estudio observacional, retrospectivo de tipo cohorte histórica, multicéntrico que estudia los pacientes ingresados en los años 2018 y 2019 por un primer episodio de patología biliar litiásica sintomática en los que no se hubiera realizado una colecistectomía durante el ingreso y no presentasen ningún tipo de condición que pudiera alterar la anatomía de la región duodeno-bilio-pancreática.

### **5.2 Población**

Se reclutaron de manera retrospectiva un total de 2158 pacientes en los siguientes hospitales:

- Hospital General Universitario de Alicante
- Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza
- Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza
- Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid
- Complejo Hospitalario Universitario, Vigo
- Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca
- Complejo Hospitalario de Pontevedra
- Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena
- Hospital de Galdakao de Vizcaya

- Hospital San Pedro de Logroño
- Hospital Universitario Gregorio Marañón
- Hospital Universitario Donostia

Los criterios de inclusión que debían cumplir los pacientes participantes de este estudio eran los siguientes:

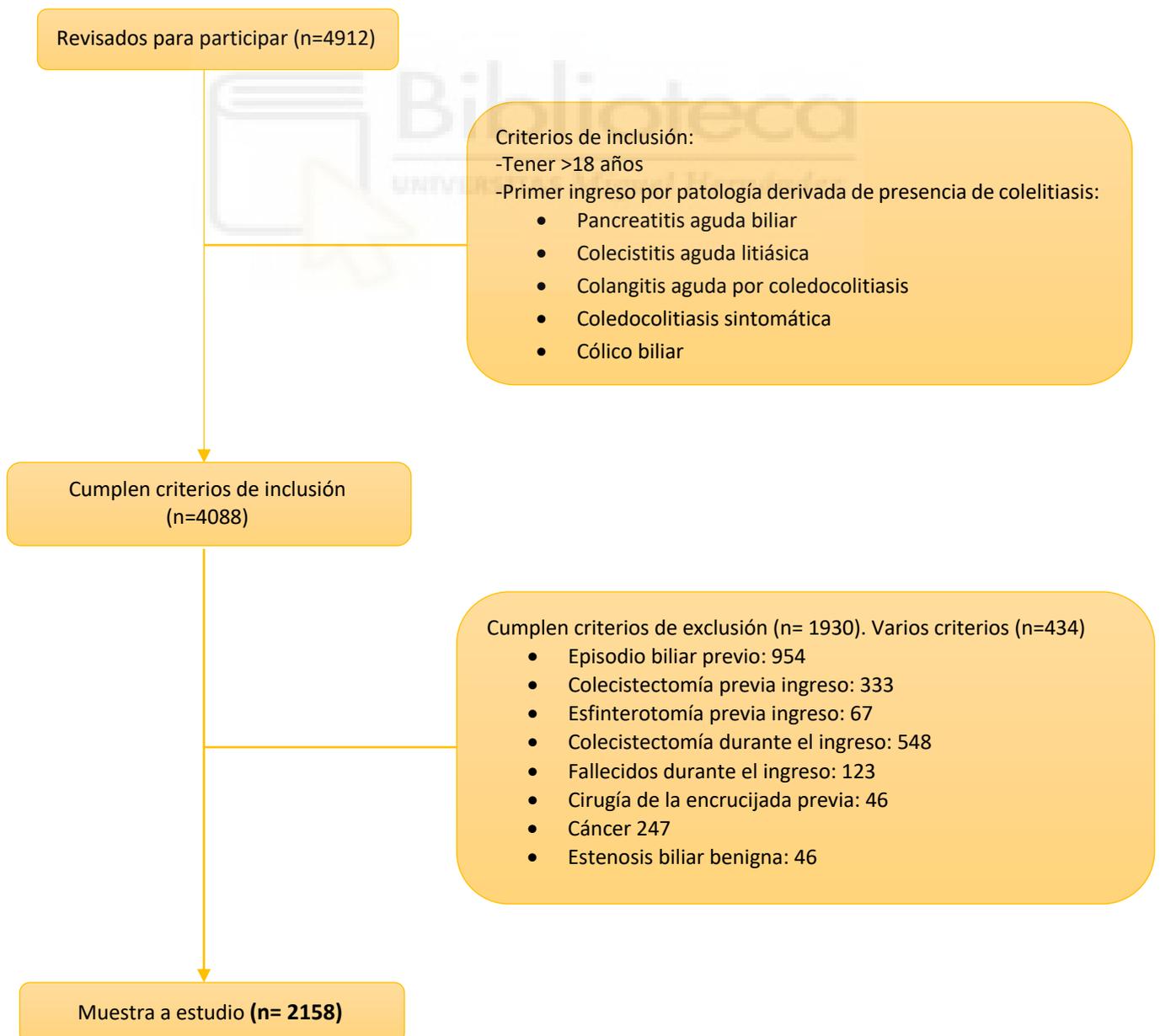
- Tener >18 años
- Primer ingreso por patología derivada de colelitiasis sintomática entre 2018 y 2019 en cualquiera de sus manifestaciones:
  - Pancreatitis aguda biliar
  - Colecistitis aguda litiásica
  - Colangitis aguda por coledocolitiasis
  - Coledocolitiasis sintomática
  - Cólico biliar

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Ingreso o visita a urgencias previa por patología biliar sintomática
- Colectomía previa
- Realización de colectomía durante el mismo ingreso
- Esfinterotomía biliar o pancreática previa
- Cirugía previa que afectase a la encrucijada duodeno-biliar-páncreas
- Historia de cáncer biliopancreático como antecedente o aparición durante el seguimiento
- Antecedente de estenosis biliar benigna

Se reclutaron 4912 pacientes. Se excluyeron 824 por no cumplir criterios de inclusión (30 por ser menores de 18 años y 794 por no presentar enfermedad biliar) y 1930 por cumplir 1 o más criterios de exclusión (954 por presentar episodio biliar previo, 333 por colecistectomía previa al ingreso, 67 por esfinterotomía previa al ingreso, 548 por colecistectomía durante el ingreso, 123 por fallecer durante el ingreso, 46 por antecedente de cirugía de la encrucijada biliar, 247 por cáncer de vías biliares o páncreas y 46 por estenosis biliar benigna, 434 cumplieron varios criterios de exclusión). Finalmente, la muestra del estudio fue de 2158 pacientes.

**FIGURA 1: Diagrama de flujo de pacientes reclutados**



### **5.3 Variables**

Se recogieron variables demográficas, de la enfermedad litiásica causante del 1º ingreso hospitalario, de pruebas diagnósticas de imagen/intervencionistas, de pruebas analíticas, de la primera recurrencia biliar, y del sumatorio de las variables consecuencia del total de recurrencias durante el seguimiento, así como la fecha de fin de seguimiento. En el Anexo 1 se detallan todas las variables.

### **5.4 Análisis estadístico**

Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov se evaluó la normalidad de las variables estudiadas. Todas presentaron una distribución no normal, por lo que para el análisis estadístico descriptivo se ha empleado la mediana como medida de tendencia central y el rango intercuartílico (p25 y p75) como medida de dispersión, y para el análisis inferencial se ha empleado el test de U de Mann-Whitney en caso de analizar una de estas variables cuantitativas junto a una variable cualitativa de dos categorías y el test de Kruskal Wallis en caso de analizarla junto a una variable cualitativa de más de dos categorías.

### **5.5 Método**

Para el reclutamiento de pacientes se revisaron las historias clínicas de los pacientes que acudieron a urgencias o fueron ingresados durante los años 2018 y 2019 por una patología de origen biliopancreático a través de programas informáticos de uso hospitalario (complementado con el contacto telefónico en aquellos casos en los que no se dispusiera de suficientes datos para asegurar un seguimiento superior a 6 meses),

para certificar la cumplimentación de los criterios de inclusión y exclusión por parte de los mismos. De aquellos que los cumplieron, se recogieron las variables en una base de datos de la plataforma REDCAP previamente diseñada para este estudio. Finalmente, se realizó el análisis estadístico mediante el programa SPSS v22.0.

## **5.6 Aspectos éticos**

La recopilación de datos fue llevada a cabo exclusivamente por los investigadores del estudio, manteniendo la estricta confidencialidad y siguiendo la normativa legal establecida en la Ley Orgánica española 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) (26).

El presente estudio ha sido aprobado por el comité ético de investigación clínica de nuestro hospital, por la Oficina de Investigación Responsable (COIR: TFG.GME.EDMP.PJFE.211109) (Anexo 6) y cumple los principios éticos de la declaración de Helsinki (Anexo 7).

## **6. Resultados**

### **6.1 Resultados descriptivos generales**

Las características descriptivas de la población del estudio agrupadas por patologías se muestran en la Tabla 1.

**TABLA 1: Características descriptivas de los pacientes del estudio por población general y subdividida por patologías**

		Total	PA	CCA	CLA	CD	CB
Sexo	Mujer	1096 (50,8%)	440(52,9%)	345 (47,9%)	154(43,9%)	166(55,5%)	88(57,5%)
	Varón	1062 (49,2%)	392(47,1%)	375 (52,1%)	197(56,1%)	133(44,5%)	65(42,5%)
Edad (años)		74 (59-83)	72(56,25-81)	77 (66-85)	78(69-85)	66(49-79)	71(51-82)
Charlson Se		1 (0-2)	1(0-2)	1 (0-3)	1(0-3)	0(0-2)	1(0-2)
Charlson Ce		5 (3-7)	5(3-6)	6 (4-8)	6(4-7)	4(2-6)	5(2-6)
Consumo Alcohol	Nunca	1229 (57,0%)	492 (59,1%)	413 (57,4%)	192(54,7%)	173(57,9%)	83(54,2%)
	Ex-consumo	73 (3,4%)	20 (2,4%)	23 (3,2%)	16(4,6%)	7(2,3%)	10(6,5%)
	Activo	273 (12,7%)	134 (16,1%)	60 (8,3%)	42(12,0%)	43(14,4%)	17(11,1%)
	Indeterminado	583 (23%)	186(22,4%)	224 (31,1%)	101(28,8%)	76(25,4%)	43(28,1%)
Cantidad Alcohol	<4 consumiciones	232 (10,8%)	114 (13,7%)	55 (7,6%)	35(10,0%)	33(11,0%)	18(11,8%)
	4 o +	79(3,7%)	29 (3,5%)	18 (2,5%)	18(5,1%)	11(3,7%)	5(3,3%)
	Sin datos	35 (1,6%)	11 (1,3%)	10 (1,4%)	5(1,4%)	6(2,0%)	4(2,6%)
Tabaco	Nunca	1087 (50,4%)	429 (51,6%)	361 (50,1%)	169(48,1%)	166(55,5%)	73(47,7%)
	Exfumador	364 (16,9%)	140 (16,8%)	134 (18,6%)	65(18,5%)	32(10,7%)	22(14,4%)
	Activo	209 (9,7%)	95 (11,4%)	49 (6,8%)	25(7,1%)	34(11,4%)	18(11,8%)
	Sin datos	498 (23,1%)	168 (20,2%)	176 (24,4%)	92(26,2%)	67(22,4%)	40(26,1%)
IAM		192 (8,9%)	59 (7,1%)	87(12,1%)	43(12,3%)	15(5,0%)	10(6,5%)
ICC		201 (9,3%)	67 (8,1%)	107(14,9%)	31(8,8%)	15(5,0%)	12(7,8%)
EVP		93 (4,3%)	38 (4,6%)	35(4,9%)	23(6,6%)	6(2,0%)	7(4,6%)
ACV		207 (9,8%)	57(6,9%)	96(13,3%)	45(12,8%)	18(6,0%)	13(8,5%)
Demencia		178 (8,2%)	46(5,5%)	90(12,5%)	31(8,8%)	18(6,0%)	9(5,9%)
Enfermedad Pulmonar		286 (13,3%)	97(11,7%)	112(15,6%)	51(14,5%)	30(10,0%)	21(13,7%)
Conectivopatía		71 (3,3%)	34(4,1%)	25(3,5%)	9(2,6%)	9(3,0%)	5(3,3%)
Úlcera péptica		87 (4,0%)	30(3,6%)	32(4,4%)	14(4,0%)	11(3,7%)	7(4,6%)
Enfermedad hepática	Leve	62 (2,9%)	20 (2,4%)	18(2,5%)	13(3,7%)	6(2,0%)	8(5,2%)
	Grave	28 (1,3%)	8(1%)	9(1,3%)	8(2,3%)	3(1,0%)	2(1,3%)
DM	Sin complicaciones	417 (19,3%)	140 (16,8%)	172(23,9%)	81(23,1%)	49(16,4%)	24(15,7%)
	Con complicaciones	66 (3,1%)	17 (2%)	32(4,4%)	12(3,4%)	6(2,0%)	3(2,0%)
Hemiplejía		17 (0,8%)	8 (1%)	8(1,1%)	0(0%)	0(0%)	2(1,3%)
ERC		249 (11,5%)	89 (10,7%)	103(14,3%)	55(15,7%)	24(8,0%)	11(7,2%)
Neoplasias	Sin metástasis	229 (10,6%)	89 (10,7%)	95(13,2%)	44(12,5%)	22(7,4%)	12(7,8%)
	Con metástasis	16 (0,7%)	7 (0,8%)	8(1,1%)	1(0,3%)	1(0,3%)	1(0,7%)
Leucemia		11 (0,5%)	2 (0,2%)	3(0,4%)	3(0,9%)	3(1,0%)	11(0,5%)
Linfoma		18 (0,8%)	9 (1,1%)	4(0,6%)	4(1,1%)	1(0,3%)	2(1,3%)
VIH		0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

PA: pancreatitis aguda; CCA: colecistitis aguda; CLA: colangitis aguda; CD: coledocolitiasis; CB: cólico biliar; Charlson Se: índice de Charlson no ajustado por edad; Charlson Ce: índice de Charlson ajustado por edad; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; EVP: enfermedad vascular periférica; ACV: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica, VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

## 6.2 Patologías al ingreso inicial y gravedad

En la Tabla 2 se muestra la distribución de los pacientes según la patología causante del ingreso:

**Tabla 2. Patología causante del ingreso**

Patología	n	%
Pancreatitis Aguda	832	38,6%
Colecistitis Aguda	720	33,4%
Colangitis Aguda	351	16,3%
Coledocolitiasis	299	13,9%
Cólico Biliar	153	7,1%

Cabe destacar que algunos pacientes presentaron varias patologías simultáneamente, en concreto 7 pacientes presentaron pancreatitis aguda, colecistitis y colangitis simultáneamente, 109 pancreatitis con colecistitis, 49 pancreatitis con colangitis y 32 colecistitis con colangitis.

En la Tabla 3 se describe la distribución por gravedad de los casos de pancreatitis aguda, colecistitis aguda y colangitis aguda.

**TABLA 3: Gravedad en pancreatitis aguda, colecistitis aguda y colangitis aguda**

Patología	Gravedad	n	Frecuencia
Pancreatitis aguda	Leve	645	77,5%
	Moderada	137	16,4%
	Grave	50	6,1%
Colecistitis aguda	Leve	493	68,4%
	Moderada	187	25,9%
	Grave	40	5,7%
Colangitis aguda	Leve	175	49,8%
	Moderada	135	38,4%
	Grave	41	11,8%

### 6.3 Resultados descriptivos de las recidivas

El tiempo mediano de seguimiento de los pacientes fue de 224 (RIQ: 114-470) días.

El tiempo mediano hasta la primera recurrencia fue de 80 (RIQ: 30-187) días, no existiendo diferencias significativas entre las distintas patologías ( $p=0,20$ ) como se muestra en la Tabla 4.

**TABLA 4: Tiempo mediano (días) hasta 1ª recurrencia dividido por patologías**

Patología	Mediana	Rango intercuartílico
PA	76	29-173
CCA	87	30-207
CLA	95	34,5-223,75
CB	96	37-196
CD	68	29-162

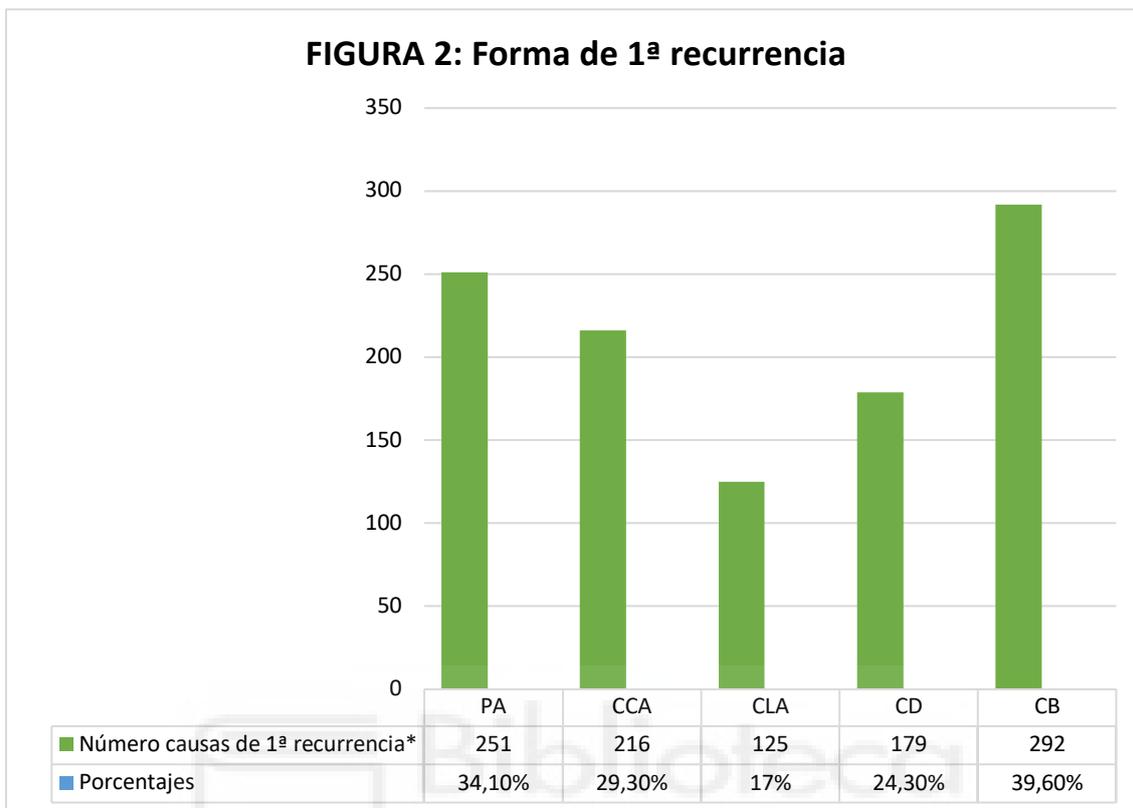
En cuanto a las recurrencias, 738 pacientes (34%) presentaron recidiva de patología biliar. De ellos, 335 presentaron al menos 2 o más recurrencias. Los resultados del número de recurrencias se muestran en la Tabla 5.

**TABLA 5: Número de recurrencias por paciente**

Nº recurrencias/paciente	n	Frecuencia
Con recurrencias*	1	403 18,7%
	2	205 9,5%
	3	67 3,1%
	4	40 1,9%
	5	13 0,6%
	6	3 0,1%
	7	5 0,2%
	9	1 0,05%
	10	1 0,05%
	<b>TOTAL</b>	738
Sin recurrencias	1420	65,8%
<b>TOTAL</b>	2158	100%

\*Ningún paciente presentó 8 recurrencias.

Los resultados de las causas de 1ª recurrencia se muestran en la Figura 2.



PA: pancreatitis aguda; CCA: colecistitis aguda; CLA: colangitis aguda; CD: coledocolitiasis; CB: cólico biliar

\*Hubo pacientes que presentaron varias patologías simultáneamente

#### 6.4 Asociación entre las distintas variables y la recidiva

En el análisis univariante la menor edad, la presencia de colelitiasis múltiple, la ausencia de CPRE con esfinterotomía en el ingreso inicial, el menor nivel de leucocitos y urea, así como la ausencia de enfermedad renal crónica fueron las variables que se asociaron a un mayor riesgo de recidiva.

La asociación entre las distintas variables y el riesgo de recidiva se muestra en la Tabla

6:

**TABLA 6: Análisis univariante para la asociación entre las variables estudiadas y la recidiva**

Variable	Pacientes sin recidiva n= 1420	Pacientes con recidiva n=738	p
Edad Q2 (Q1-Q3)	74 (61-83)	73 (55-83)	0,01*
Mujer	50%	52%	0,5
Índice de comorbilidad de Charlson sin edad Q2 (Q1-Q3)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,8
Índice de comorbilidad de Charlson con edad Q2 (Q1-Q3)	5(3-7)	5(3-7)	0,98
IAM	8,5%	9,6%	0,4
ICC	8,7%	10,4%	0,1
EVP	4,6%	3,7%	0,2
ACV	9,6%	9,6%	0,9
Demencia	8,8%	7,2%	0,1
Enf Pulmonar	13,7%	12,3%	0,3
Conectivopatía	3,4%	3,1%	0,7
Enf. Péptica	3,5%	5,1%	0,05
Hepatopatía leve	2,8%	3%	0,9
Hepatopatía grave	0,9%	0,7%	0,9
DM sin complicaciones	19,0%	19,9%	0,8
DM con complicaciones	3%	3,3%	0,8
Hemiplejía	0,8%	0,8%	0,9
ERC	12,7%	9,3%	0,02*
Neoplasias sin metástasis	10,4%	11,1%	0,8
Neoplasias con metástasis	0,7%	0,8%	0,8
Leucemia	0,7%	0,1%	0,7
Linfoma	0,9%	0,7%	0,5
VIH	0%	0%	-
Consumo de alcohol	Nunca 56% Ex-consumidor 3% Consumidor 13% Missing 28%	Nunca 59% Ex-consumidor 4% Consumidor 12% Missing 25%	0,4
Consumo de tabaco	Nunca 50% Ex-consumidor 17% Consumidor 9% Missing 24%	Nunca 51% Ex-consumidor 16% Consumidor 11% Missing 21%	0,3
Pancreatitis aguda	38%	41%	0,2
Leve	79%	74,8%	0,3
Moderada	15,7%	17,8%	
Grave	5,2%	7,4%	
Colecistitis aguda	32%	35%	0,2
Leve	67,3%	70,5%	0,4
Moderada	27,5%	23,4%	
Grave	5,2%	6,1%	
Colangitis aguda	17%	14%	0,04*
Leve	47,8%	54,8%	0,2
Moderada	41,3%	31,1%	
Grave	10,9%	13,5%	
Coledocolitiasis	No 69% En imagen, pero no en CPRE 7% En CPRE o cirugía 25%	No 78% En imagen, pero no en CPRE 6% En CPRE o cirugía 17%	<0,001*
Cólico biliar	7%	7%	0,7
Colelitiasis múltiple	58,8%	64,3%	0,02*
CPRE en ingreso inicial	31%	20%	<0,001*
Esfinterotomía en ingreso inicial	95,4%	90%	0,01*
Toma de Acido Ursodesoxicólico tras 1º episodio	2,7%	2,4%	0,8
Leucocitos nivel mayor durante ingreso inicial Q2 (Q1-Q3)	12.360 (9.400-16.400) /mm3	11.790 (8.890-15.670) /mm3	0,006*
Urea peor nivel durante ingreso Q2 (Q1-Q3)	44 (33-61) mg/dl	43 (33-59) mg/dl	0,025*

\*nivel de significación estadística  $p < 0,05$

Las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con el riesgo de recidiva se muestran en la Tabla 7 junto con la medida de cuantificación del riesgo (Odds Ratio).

**TABLA 7: Variables significativas en análisis univariante**

Variable	p	Odds Ratio
Menor edad	0,01	-
Esfinterotomía	0,01	0,42 (0,21-0,86)
Colelitiasis múltiple	0,02	1,2 (1,03-1,5)
Menor nivel leucocitos	0,006	-
Menor nivel urea	0,025	-
Insuficiencia renal crónica	0,02	0,71 (0,53-0,95)

Respecto a la edad, su aumento disminuye el porcentaje de recurrencias como se muestra en la Tabla 8, habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes rangos de edad ( $p=0,04$ ).

**TABLA 8: Recurrencias por rango de edad**

Edad	NO	SI
18-39	74	70
	51%	<b>49%</b>
40-49	102	64
	61%	<b>39%</b>
50-59	151	83
	64%	<b>36%</b>
60-69	216	103
	68%	<b>32%</b>
70-79	369	177
	68%	<b>32%</b>
80-89	385	189
	67%	<b>33%</b>
>90	123	52
	71%	<b>29%</b>

## 7. Discusión

Las características descriptivas de nuestros pacientes coinciden en gran medida con las publicadas en otros estudios. Nuestra población presenta una mediana de edad avanzada (74 años), coincidente con la publicada en los estudios de Miyata T et al. (24) y Gonzalez NB et al. (23). Subdividido por patologías no se han encontrado diferencias significativas, aunque se observa que los pacientes ingresados por coledocolitiasis son los más jóvenes 66(49-79) y aquellos por colangitis los más añosos 78(69-85). En nuestra muestra hubo un aumento paralelo a la edad del índice de comorbilidad de Charlson, siendo la mediana de 5(3-7).

Todas las patologías, exceptuando la colangitis y la colecistitis, mostraron una mayor prevalencia en el sexo femenino, que representó el 50,8% del porcentaje global del estudio. Ello coincide con la evidencia existente sobre la mayor prevalencia de la patología biliar litiásica en el sexo femenino (1,3).

La pancreatitis aguda ha sido la patología causante de ingreso más frecuente (38,6%), seguida por la colecistitis aguda (33,4%). En nuestro medio la colecistitis aguda es la causa de ingreso más frecuente, sin embargo, en nuestro estudio hemos excluido a los pacientes que son colecistectomizados durante el ingreso inicial, algo que es más frecuente en la colecistitis aguda que en la pancreatitis. De manera similar, en nuestro estudio se evidencia un número muy escaso de cólicos biliares (7,1%) siendo una de las patologías biliares litiásicas más prevalentes, esto es debido a que uno de los criterios de inclusión es que el paciente haya sido hospitalizado a causa de su patología, y el cólico

biliar es una patología eminentemente ambulatoria y que salvo excepción no suele requerir ingreso.

Respecto a la gravedad de cada patología hemos observado que tanto en pancreatitis aguda (77,5%) como en colecistitis aguda (68,4%) la mayoría de los casos han sido leves, mientras que en colangitis aguda el porcentaje era menor (49,8%) como solemos observar en la práctica clínica habitual.

A nivel de recidivas, destaca que el porcentaje de pacientes que presentan una recidiva ha sido del 34%, una tasa de recurrencia algo más elevada que la observada en otros estudios, aunque todos ellos se centran en una sola patología (13,16,23–25). En pacientes con pancreatitis aguda varios trabajos registran una tasa del 14-18% (13,23), mientras que Li S et al. (25) observan una tasa del 16,52% en coledocolitiasis. Poon et al. (16) sin embargo, registran una tasa del 25%, más cercana a nuestros resultados, probablemente porque considera como recidiva también otras patologías biliares diferentes a la que causa el ingreso. Cabe destacar que un 15% de los pacientes presentaron más de 1 episodios de recidiva y un 1% más de 5 episodios.

Todo ello muestra el gran potencial de recidiva de la patología biliar litiásica en pacientes no colecistectomizados, ya que un tercio requerirá atención médica por una, o incluso múltiples recurrencias biliares, lo que incrementa la morbi-mortalidad así como el gasto económico.

El cólico biliar ha constituido la forma de 1ª recurrencia más numerosa (39,6% de los casos) pese a ser la menos frecuente de primer episodio (discrepancia debida a lo

comentado sobre el ingreso como criterio de inclusión), seguido por la pancreatitis aguda (34%) y la colecistitis aguda (29%), denotando la similitud entre causa de primer episodio biliar y de 1ª recurrencia, coincidiendo con otros trabajos (13,16,23).

Respecto a la temporalidad, la mediana de tiempo hasta la recurrencia ha sido de 80 días, cifra muy cercana a la obtenida por Bejarano et al. (23) con 82 días de mediana. No se detectaron diferencias temporales significativas de la recidiva entre las distintas patologías biliares.

Analizando las variables que mostraron asociación con la recidiva, no hemos hallado relación con el sexo pero, al contrario que otros estudios, nuestro trabajo muestra una relación entre la menor edad y el riesgo de recurrencia (16,23,25). Respecto a esta asociación, la mortalidad no parece afectar al tiempo de seguimiento de los pacientes de edad más avanzada, ya que en nuestro registro éste aumenta progresivamente. Por lo tanto, el tiempo de seguimiento (Anexo 8) no parece ser un sesgo que afecte a la relación entre una menor de edad y un mayor riesgo de recidiva ya que los pacientes más jóvenes tienen mayor riesgo de recurrencia pese a que son seguidos durante un menor tiempo que los pacientes más añosos.

Nuestros resultados sobre la CPRE con esfinterotomía concuerdan con otros estudios ya publicados y demuestran su importante efecto protector sobre el riesgo de recurrencia (19,20). Por ello, podría ser una alternativa válida para aquellos pacientes no tributarios de colecistectomía.

Hemos hallado que la colelitiasis múltiple supone un factor de riesgo que aumenta ligeramente la recurrencia (Odds Ratio 1,2(1,03-1,5)), al contrario que otros trabajos (16,24). Por otra parte, ni el tipo de patología ni la gravedad parecen influir en el riesgo de recidiva, a diferencia de lo observado por Miyata et al. (24), quienes concluyeron que la colecistitis moderada o grave conlleva mayor riesgo de recurrencia. Bejarano et al. (23) concluyen que la PA leve tiene mayor riesgo de recurrencia porque los pacientes con PA grave suelen operarse en el primer ingreso, sin embargo esto se consideró criterio de exclusión en nuestro estudio y por tanto los resultados no son comparables.

Respecto al aparente factor protector de la colangitis aguda y la coledocolitiasis según los resultados iniciales, un análisis posterior determinó que en estas patologías la tasa de esfinterotomías en el ingreso es muy elevada, lo que actuaría como factor de confusión.

En nuestro estudio, mayores niveles de leucocitos o urea durante el ingreso se asociaron a menor riesgo de recurrencia, pero no existe evidencia científica previa que lo haya descrito. Actualmente no existe una explicación plausible y se requerirán análisis más exhaustivos para intentar dilucidarla, aunque podrían ser utilizados como marcadores de recurrencia durante el ingreso. Finalmente, no encontramos asociación entre otros factores analíticos, como reactantes de fase aguda (leucocitos, PCR), ni enzimas de colestasis o transaminasas y el riesgo de recidiva.

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo y el empleo de datos indirectos, con el riesgo de sesgos y la menor evidencia científica que esto conlleva.

## 8. Conclusión

La patología biliar litiásica presenta elevado riesgo de recurrencia a corto plazo si no se realiza colecistectomía. La edad, la colelitiasis múltiple, el nivel de leucocitos y urea y la realización de esfinterotomía se asocian con la recurrencia, por lo que podrían ser una herramienta útil para priorizar pacientes en la lista de espera de colecistectomía.

## 9. Bibliografía

1. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):8-23.
2. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1731-1741.e3.
3. Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: Presentation and Management. *J Midwifery Womens Health.* 2019;64(3):289-97.
4. Velamazán Sandalinas R, Simón Marco MA. Litiasis biliar, colecistitis y colangitis. En: Gomollon Garcia F, Castells Garangou A, Chaparro M et al., editores. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas.* 4a ed. Madrid: Springer Healthcare España; 2020. p. 379-88.
5. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci.* 2007;52(5):1313-25.
6. Mackay S, Dillane P. Biliary pain. *Aust Fam Physician.* 2004;33(12):977-81.
7. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al.

Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):15-26.

8. Baiu I, Hawn MT. Choledocholithiasis. *JAMA.* 2018;320(14):1506.
9. Moody N, Adiamah A, Yanni F, Gomez D. Meta-analysis of randomized clinical trials of early versus delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis. *Br J Surg.* 2019;106(11):1442-51.
10. van Geenen EJM, van der Peet DL, Bhagirath P, Mulder CJJ, Bruno MJ. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(9):495-502.
11. 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(1):102-11.
12. van Geenen EJM, van der Peet DL, Mulder CJJ, Cuesta MA, Bruno MJ. Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy. *Surg Endosc.* 2009;23(5):950-6.
13. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunshot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10000):1261-8.
14. Park JK, Yang JI, Wi JW, Park JK, Lee KH, Lee KT, et al. Long-term outcome and recurrence factors after percutaneous cholecystostomy as a definitive treatment for acute cholecystitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(4):784-90.
15. Loozen CS, van Santvoort HC, van Duijvendijk P, Besselink MG, Gouma DJ, Nieuwenhuijzen GA, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter

drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial. *BMJ*. 2018;363:k3965.

16. Poon RT, Liu CL, Lo CM, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, et al. Management of Gallstone Cholangitis in the era of laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg*. 2001;136(1):11-6.

17. Khan MA, Khan Z, Tombazzi CR, Gadiparthi C, Lee W, Wilcox CM. Role of Cholecystectomy After Endoscopic Sphincterotomy in the Management of Choledocholithiasis in High-risk Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(7):579-89.

18. Garg SK, Bazerbachi F, Sarvepalli S, Majumder S, Vege SS. Why are we performing fewer cholecystectomies for mild acute biliary pancreatitis? Trends and predictors of cholecystectomy from the National Readmissions Database (2010–2014). *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(5):331-7.

19. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4, Suppl 2):e1-15.

20. Lee JM, Chung WC, Sung HJ, Kim Y-J, Youn GJ, Jung YD, et al. Factor analysis of recurrent biliary events in long-term follow up of gallstone pancreatitis. *J Dig Dis*. 2017;18(1):40-6.

21. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):55-72.

22. Discolo A, Reiter S, French B, Hayes D, Lucas G, Tan L, et al. Outcomes following early versus delayed cholecystectomy performed for acute cholangitis. *Surg Endosc*.

2020;34(7):3204-10.

23. Bejarano-González N, Romaguera-Monzonís A, García-Borobia FJ, García-Monforte N, Serra-Plà S, Rebaso-Cladera P, et al. Cómo afecta el retraso de la colecistectomía tras la pancreatitis aguda litiásica en la aparición de recidivas. Consecuencias de la falta de recursos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016; 108 (3):117-122.
24. Miyata T, Matsui D, Fujiwara Y, Saito H, Ohbatake Y, Nishijima K, et al. Predictive factors for developing acute cholangitis and/or cholecystitis in patients undergoing delayed cholecystectomy: A retrospective study. *Asian J Surg.* 2021;44(1):280-5.
25. Li S, Su B, Chen P, Hao J. Risk factors for recurrence of common bile duct stones after endoscopic biliary sphincterotomy. *J Int Med Res.* 2018;46(7):2595-605.
26. España. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado, 14 de diciembre de 1999, núm. 298.
27. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):41-54.
28. Kiriyaama S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):17-30.
29. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
30. Rosas-Carrasco O, González-Flores E, Brito-Carrera AM, Vázquez-Valdez OE, Peschard-Sáenz E, Gutiérrez-Robledo LM, García-Mayo EJ. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49(2):153-62.

## 10. ANEXOS

### ***ANEXO 1: Variables a estudio***

- **Demográficas:**

- Sexo: varón o mujer 4 consumiciones/día o
- Fecha de nacimiento indeterminado
- Hábito tabáquico: no hábito, exfumador (> 6 meses en abstinencia), activo o indeterminado
- Hábito enólico: no hábito, exconsumo (> 6 meses en abstinencia), activo o indeterminado
- Cantidad de alcohol consumida: no consumo, < de 4 consumiciones/día, igual o > de
- Comorbilidad según el índice validado de Charlson (Anexo 2)
- Fecha de colecistectomía, modo de realización (urgente/programado), complicaciones quirúrgicas y abordaje, (laparoscópico/abierto)
- Mortalidad a fecha actual, causa y fecha del fallecimiento

- **De la enfermedad litiásica que causa el 1º ingreso hospitalario:**

- Fecha de ingreso
- Fecha de alta
- Estancia hospitalaria
- Patología que causa el ingreso
- Gravedad de dicha patología,
- Presencia de colecciones (pancreáticas o necrosis pancreática, peripancreáticas o necrosis de la grasa)

- peripancreática, perivesiculares, abscesos hepáticos)
- Tratamiento de estas (si se realiza drenaje o no)
- Presencia de fallo orgánico
- Presencia de bacteriemia y especificación de bacteria hallada
- Necesidad de UCI
- Fecha de ingreso y de alta y días de estancia en UCI
- Tratamiento con ácido ursodesoxicólico al alta hospitalaria

Respecto a la consideración de fallo orgánico, se han empleado los criterios del Score Marshall modificado, de manera que se considera fallo respiratorio si  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ , fallo renal si creatinina  $\geq 1,9$  mg/dl, y fallo cardiovascular si TA  $\leq 90$ mmHg sin respuesta a fluidoterapia (11).

En lo referente a la gravedad de los cuadros, se empleó la Guía de Tokio 2018 (27,28) para clasificar la colecistitis (Anexo 3) y la colangitis (Anexo 4) y la clasificación de Atlanta (11) para la pancreatitis aguda (Anexo 5).

• **Pruebas diagnósticas de imagen/ intervencionistas:**

- Realización de ecografía tomografía axial computarizada, resonancia magnética, ecoendoscopia
- Características de la colelitiasis (ausencia, microlitiasis, litiasis única, litiasis múltiples)
- Dilatación y diámetro de vía biliar

- Presencia de divertículo duodenal o de páncreas divisum
  - Realización de CPRE, esfinterotomía, canulación del páncreas o colocación de prótesis biliar y/o pancreática.
  - Realización de CTPH
  - Realización de colecistostomía
  - Presencia de complicaciones de los procedimientos invasivos realizados
  - Cultivo de bilis y especificación de la bacteria hallada
- **Pruebas analíticas:**
    - GOT (U/L)
    - GPT (U/L)
    - GGT (U/L)
    - FA (U/L)
    - Bilirrubina (mg/dL)
    - Leucocitos/mm<sup>3</sup>
    - Neutrófilos/mm<sup>3</sup>
    - Linfocitos/mm<sup>3</sup>
    - Hematocrito (%)
    - PCR (mg/dL)
    - Urea (mg/dL)

Se recogieron los valores de la analítica de urgencias, el peor resultado durante el ingreso, y los valores de la analítica previa al alta

- **De la primera recurrencia biliar:**
  - Fecha de reingreso/visita urgencias por primera recurrencia
  - Tipo de visita (ingreso o visita a urgencias)
  - Patología biliar causante de la recurrencia y gravedad de esta

- **Sumatorio de las variables consecuencia del total de recurrencias durante el seguimiento:**

- Número total de: recurrencias, de pancreatitis aguda biliar, colecistitis aguda litiásica, colangitis aguda por coledocolitiasis, coledocolitiasis sintomática, cólico biliar
- Gravedad de dichas patologías
- Número de visitas a urgencias sin ingreso
- Días de ingreso
- Presencia de colecciones y tratamiento de estas
- Presencia de fallo orgánico
- Bacteriemia y especificación de bacteria hallada
- Necesidad de UCI, fecha de ingreso y alta y días de estancia en UCI
- Necesidad de CPRE
- Necesidad de colecistectomía
- Necesidad de CTPH
- Complicaciones de estas técnicas

- **Fecha fin de seguimiento:** Definida como la fecha de realización de colecistectomía o fallecimiento. En caso de ausencia de estas dos premisas, se ha considerado como fecha de fin de seguimiento el último día con datos fidedignos según la historia clínica en la que se pudiera asegurar mediante informes (última visita a urgencias, ingreso, consulta hospitalaria o de atención primaria, de cualquier causa) que el paciente no había fallecido ni había sido colecistectomizado.

## **ANEXO 2: Índice de comorbilidad de Charlson**

El Índice de Charlson (29,30) consta de los siguientes ítems:

COMORBILIDAD	PUNTUACIÓN
<b>Infarto agudo de miocardio</b>	1
<b>Insuficiencia cardiaca congestiva</b>	1
<b>Vasculopatía periférica:</b> <i>incluye claudicación intermitente, aneurisma de aorta, prótesis vasculares o bypass y gangrena.</i>	1
<b>Enfermedad cerebrovascular</b>	1
<b>Demencia</b>	1
<b>Enfermedad pulmonar crónica:</b> <i>EPOC, neumoconiosis, neumopatías intersticiales</i>	1
<b>Conectivopatías:</b> <i>Lupus, esclerosis múltiple, polimiositis, artritis reumatoide, polimialgia reumática</i>	1
<b>Úlcus péptico</b>	1
<b>Hepatopatía leve:</b> <i>hepatitis crónica o cirrosis sin HTP</i>	1
<b>Diabetes mellitus sin complicaciones</b>	1
<b>DM con complicaciones:</b> <i>retinopatía, nefropatía, neuropatía.</i>	2
<b>Hemiplejia</b>	2
<b>Enfermedad renal moderada o severa:</b> <i>IRC, glomerulonefritis o nefritis crónica</i>	2
<b>Neoplasia</b>	2
<b>Linfoma, mieloma múltiple</b>	2
<b>Leucemia</b>	2
<b>Hepatopatía moderada o grave</b>	3
<b>Tumor metastásico</b>	6
<b>VIH</b>	6

Extensión Charlson ajustado por edad:

EDAD (años)	PUNTUACIÓN
50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5

### ***ANEXO 3: Criterios de gravedad de colecistitis aguda según la guía de Tokio 2018***

- **Leve:** si no cumple criterios de moderada ni de grave.
- **Moderada,** si cumple uno de los siguientes criterios:  $>18.000$  leucocitos/mm<sup>3</sup>, masa palpable dolorosa en hipocondrio derecho, duración del cuadro  $>72$ h, forma gangrenosa o enfisematosa, absceso hepático o perivesicular, peritonitis biliar.
- **Grave,** si cumple uno de los siguientes criterios: Hipotensión que requiere dopamina  $\geq 5$   $\mu$ g/kg por minuto o cualquier dosis de noradrenalina, disminución del nivel de conciencia,  $PaO_2/FiO_2 < 300$  o intubación, Creatinina  $>2$ mg/dl, INR  $>1.5$ ,  $<100.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>.



#### **ANEXO 4: Criterios de gravedad de colangitis aguda según la guía de Tokio 2018**

- **Leve:** si no cumple criterios de moderada ni de grave.
- **Moderada,** si cumple al menos dos de los siguientes:  $>12000$  o  $<4000$  leucocitos/mm<sup>3</sup>, fiebre  $\geq 39^{\circ}$ ,  $\geq 75$  años, Bilirrubina  $\geq 5$  mg/dL, Albúmina  $< 2,45$  mg/dL.
- **Grave:** si cumple uno de los siguientes criterios: Hipotensión que requiere dopamina  $\geq 5$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  por minuto o cualquier dosis de noradrenalina, disminución del nivel de conciencia,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  o intubación, Creatinina  $> 2\text{mg}/\text{dl}$ ,  $\text{INR} > 1.5$ ,  $< 100.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>.



***ANEXO 5: Criterios de gravedad de pancreatitis aguda según clasificación revisada de Atlanta 2013***

- **Leve:** no existe fallo orgánico, ni complicaciones locales ni sistémicas.
- **Moderada:** Complicaciones locales o sistémicas, o fallo orgánico (Creatinina  $\geq 1,9$ , PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 (intubación), TAS < 90 refractaria a fluidoterapia) transitorio (duración  $\leq 48$  horas).
- **Grave:** fallo orgánico (Creatinina  $\geq 1,9$ , PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 (intubación), TAS < 90 refractaria a fluidoterapia) persistente (duración > 48 horas).



## ANEXO 6: Informe de evaluación de la Oficina de Investigación Responsable



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

Elche, a 09 de noviembre del 2021

Nombre del tutor/a	Enrique De Madaria Pascual
Nombre del alumno/a	Pedro José Fernández Esparcia
Tipo de actividad	Adherido a proyecto
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Estudio de factores de recidiva en pacientes con un primer ingreso por enfermedad biliar litiásica
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	211109122311
Código de Investigación Responsable	<b>TFG.GME.EDMP.PJFE.211109</b>
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Estudio de factores de recidiva en pacientes con un primer ingreso por enfermedad biliar litiásica** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. 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 en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>



## ***ANEXO 7: Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos***

Obtenido de la Journal of American Medical Association (JAMA), referencia:  
World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 27 de noviembre de 2013;310(20):2191.

### Preámbulo

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

### Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un

- médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.
  11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.
  12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificada apropiadamente.
  13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
  14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
  15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

#### Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.  
La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.
17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.  
Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.
18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

#### Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

#### Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

#### Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso

grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

#### Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

#### Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.
28. Cuando el individuo potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.
30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.
32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

#### Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

#### Estipulaciones post ensayo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

#### Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.
36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

#### Intervenciones no probadas en la práctica clínica

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

### ***ANEXO 8: Promedio días de seguimiento por edades***

<b>Rangos de edad (años)</b>	<b>Percentiles</b>						
	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>75</b>	<b>90</b>	<b>95</b>
<b>18 – 39</b>	20,15	40,2	79,75	167,5	285,75	481,4	684,4
<b>40 – 49</b>	25,75	37,5	62	148	271	417	607,5
<b>50 – 59</b>	30,7	48,4	94	182	341,5	613,6	813,6
<b>60 – 69</b>	56,8	71	119	198	344	645,6	842,4
<b>70 – 79</b>	41,2	66,1	110,5	202,5	386,75	758,9	870,65
<b>80 – 89</b>	45,9	78	175,5	389,5	685,75	889,2	972,1
<b>90 – 99</b>	31,6	78,6	171	395	650	860	956,1
<b>100 – 110</b>	194	194	210	584	718	-	-

