



ENSAYO CLINICO MULTICENTRICO, PROSPECTIVO, ALEATORIZADO QUE COMPARA LA EFICACIA DE INICIO DE DIETA ORAL TEMPRANA FRENTE A DIETA ABSOLUTA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

Elena Ramírez Maldonado

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**ENSAYO CLINICO MULTICENTRICO,
PROSPECTIVO, ALEATORIZADO QUE COMPARA
LA EFICACIA DE INICIO DE DIETA ORAL
TEMPRANA FRENTE A DIETA ABSOLUTA EN
PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA**

ELENA RAMÍREZ MALDONADO

ENSAYO CLINICO MULTICENTRICO, PROSPECTIVO, ALEATORIZADO QUE COMPARA LA EFICACIA DE INICIO DE DIETA ORAL TEMPRANA FRENTE A DIETA ABSOLUTA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA ELENA RAMÍREZ MALDONADO



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ENSAYO CLINICO MULTICENTRICO, PROSPECTIVO, ALEATORIZADO QUE COMPARA LA EFICACIA DE INICIO

Elena Ramírez Maldonado

Doctoranda
ELENA RAMIREZ MALDONADO

**ENSAYO CLINICO MULTICENTRICO, PROSPECTIVO,
ALEATORIZADO QUE COMPARA LA EFICACIA DE INICIO DE DIETA
ORAL TEMPRANA FRENTE A DIETA ABSOLUTA EN PACIENTES
CON PANCREATITIS AGUDA**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por la
Dra. ROSA JORBA MARTIN

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA - FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

Tarragona, Catalunya
2019



Rosa Jorba i Martín, doctora en Medicina i professora associada del Departament de Medicina de la Universitat Rovira i Virgili,

FAIG CONSTAR que el present treball, titulat: “Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado que compara la eficacia de dieta oral temprana frente a dieta absoluta en pacientes con pancreatitis aguda”, que presenta Elena Ramírez Maldonado per a l’obtenció del títol de Doctora, ha estat realitzat sota la meva direcció en el Departament de Cirurgia d’aquesta universitat.

Tarragona, 18 d’agost de 2019

Signat:

ROSA JORBA i MARTIN

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, me habéis inspirado, guiado y mostrado el camino correcto. Gracias por ayudarme a ser quien soy.

A mis abuelos Raquel y Bernardo por iluminar mi camino.

Madre, por todo lo que has hecho y haces, por ser quien eres y porque siempre has creído en mí. Tina, no sé que haría sin ti en mi vida. Nana y Tati, mi motivación cada día. Edgar, gracias por tantos años.

A la Dra. Rosa Jorba, desde que fuiste mi tutora durante la residencia en el Hospital Universitario de Bellvitge y ahora que he tenido el honor de tenerte como la directora de esta tesis doctoral, gracias por tu entusiasmo, talento y optimismo. Muchas gracias por ser parte de este proyecto profesional, por brindarme tu confianza y darme todo el apoyo necesario para que esta meta se cumpliera.

A Carmen, por ser mi hermana, por todo lo que hemos vivido, me has dado tantas enseñanzas sobre la amistad y ver lo mejor en cada persona, que sólo a ti puedo agradecerte. Gracias por ser tú.

A Carmen, Amaia y Miriam, hoy es un día más en nuestra vida, un día más en mi vida profesional, pero es un día especial para daros las gracias por estar conmigo, por haberme apoyado como una familia cuando toda esta aventura empezó en Oviedo. Sin vosotras nada, pero nada, hubiese sido lo mismo.

A Xavi Encinas, gracias por ser una persona tan importante en mi vida. Todos tus razonamientos, enseñanzas y todas tus locuras me han inspirado en muchos aspectos de la vida. Siempre sabes como hacer sentir mejor a cada persona que conoces y demostrarle que podrá contar contigo de verdad. Doy gracias por permitirme ser una de esas personas.

A Cristina Mercader y Anna Casajoana, gracias por continuar a mi lado después de cinco años de altibajos, gracias por hacerme sentir que cuento con vosotras y ser mis amigas. Es maravilloso que aún ahora, sigamos juntas compartiendo nuestras vivencias personales y profesionales, no pude tener mejores compañeras de profesión.

Al grupo de médicos, enfermeras, auxiliares de enfermería, nutricionistas de los hospitales que han participado y que desinteresadamente y por amor a la ciencia han creído en este proyecto y me han brindado su ayuda.

Al Hospital los Camilos, por su paciencia y apoyo en los inicios de mi vida como cirujana. Por el apoyo incondicional para la realización de este proyecto. Especialmente al Dr. Antoni Yuste y Ester Valldosera por su profesionalidad y apoyo incondicional.

A Yolanda, Lidia, Eva, Nati, Natalia, Anna y Sandra, por vuestra amistad, vuestra paciencia infinita y por nuestra tribu.

A Susana Mayol, Ozlam Uyanik, Luis Ibañez, Alex Serrano y Sandra López por vuestro apoyo, por las risas y largas conversaciones. Gracias por haber hecho que mi trabajo diario hubiese sido más fácil.

Mariana, gracias por adentrarte en mi vida.

A la Societat Catalana de Cirurgia, por la beca de investigación concedida.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

APA	American Pancreatic Association
ASA	American Society of Anesthesiologists
CONSORT	CONsolidated Standards of Reporting Trials
CORF	Reintroducción convencional de la dieta oral (Conventional Oral ReFeeding)
CPRE	Colangiopancreatografía Retrograda Endoscopica
DM	Diabetes mellitus
DS	Desviación standard
EORF	Reintroducción temprana de la dieta oral (Early Oral ReFeeding)
EVA	Escala Visual Analógica
IAP	International Association of Pancreatology
IMC	Índice de Masa Corporal
NE	Nutrición Enteral
NPT	Nutrición Parenteral Total
PA	Pancreatitis Aguda
PADI	Estudio de Pancreatitis y Dieta
PC	Pancreatitis crónica
RM	Resonancia Magnética
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SCA	Síndrome Compartimental Agudo
SIRS	Sistema de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SNG	Sonda NasoGástrica
SNY	Sonda NasoYeyunal
TC	Tomografía Computarizada
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

INDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS

Figura 1. Esquema del protocolo de actuación en el estudio PADI

Figura 2. Esquema de flujo de pacientes CONSORT

Figura 3. Análisis de estancia hospitalaria

Figura 4. Resultados del dolor abdominal, los parámetros inflamatorios y bioquímicos

Figura 5. Resultados de los parámetros nutricionales

Tabla 1. Sistema de puntuación Marshall modificado de fallo orgánico

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión sobre PA y dieta oral temprana

Tabla 3. Clasificación según el estado físico. American Society of Anesthesiologist (ASA)

Tabla 4. Características basales demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio PADI 2017-2019.

Tabla 5. Resultados del día de inicio de dieta de los pacientes incluidos en el estudio PADI. 2017-2019.

Tabla 6. Resultados del estudio PADI 2017-2019.

Tabla 7. Descripción de costes hospitalarios

Anexo 1. Hoja de información al paciente

Anexo 2. Consentimiento informado

Anexo 3. Protocolo de actuación en caso de no tolerancia a la dieta o gravedad de la PA

Anexo 4. Cuestionario SF-12 sobre calidad de vida

Anexo 5. Declaración de Helsinki

Anexo 6. Cuaderno de recogida de datos

ÍNDICE

I. PRESENTACIÓN	14
II. RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL	16
III. INTRODUCCIÓN	20
1. Historia de la pancreatología	21
1. Historia del estudio del páncreas	21
2. Historia del estudio de la pancreatitis aguda	22
2. Anatomía del páncreas	24
3. Funciones del páncreas	25
4. Definición de pancreatitis aguda	25
5. Epidemiología de la pancreatitis aguda	26
6. Etiología de la pancreatitis aguda	26
7. Fisiopatología de la pancreatitis aguda	26
8. Clínica de la pancreatitis aguda	27
9. Secuelas de la pancreatitis aguda	29
10. Resumen de las recomendaciones de manejo de la PA de las guías basadas en la evidencia IAP/APA del Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines².	30
A. Diagnostico de PA y etiología	30
B. Pronóstico y predicción de gravedad	30
C. Imagen	30
D. Terapia de líquidos	31
E. Manejo en UCI	31
F. Prevención de complicaciones infecciosas	31
G. Soporte nutricional	32
H. Manejo de la vía biliar	32
I. Indicaciones de intervención en PA necrotizante	32
J. Momento de la intervención en PA necrotizante	33
K. Estrategias de intervención en PA necrotizante	33
L. Momento para la colecistectomía	33
11. Evidencia actual sobre el soporte nutricional en PA	34
12. Calidad de vida	40
IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	42
Hipótesis	43
Objetivos	43
Objetivo principal	43
Objetivos secundarios	43
V. JUSTIFICACIÓN	44

VI. MÉTODO	48	VIII. DISCUSIÓN	74
DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	49	1. Impacto del inicio de dieta oral temprana en la estancia hospitalaria de los pacientes con PA leve o moderada.	75
1. Definiciones	49	2. Definición del término “temprana” en el inicio de dieta oral en los pacientes con PA leve o moderada	76
2. Descripción general del estudio	49	3. Tipo de dieta para el inicio de dieta oral temprana en los pacientes con PA leve o moderada.	78
3. Variable principal	52	4. Efectos adversos y complicaciones secundarias al inicio de dieta oral temprana en los pacientes con PA leve o moderada.	79
4. Variables secundarias	52	5. Efectos sobre el estado nutricional del inicio de dieta oral temprana en los pacientes con PA leve o moderada	80
5. Fin del estudio	52	6. Calidad de vida y costes	80
SELECCIÓN DE LOS SUJETOS	53	FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	81
1. Criterios de inclusión	53		
2. Criterios de exclusión	53	IX. CONCLUSIONES	84
PARÁMETROS EVALUADOS	53	X. BIBLIOGRAFIA	86
1. Características básicas de los pacientes	53	XI. ANEXOS	92
2. Datos de seguimiento hospitalario	54	Anexo 1. Hoja de información para los pacientes	93
3. Criterios para el alta hospitalaria	55	Anexo 2. Documento de consentimiento informado de los pacientes	96
4. Datos de seguimiento posterior al alta hospitalaria	55	Anexo 3. Cuestionario de Salud SF-12	97
5. Calidad de vida y costes hospitalarios	55	Anexo 4. Protocolo de actuación en caso de no tolerancia a la dieta o gravedad del paciente	100
MEDIDAS PARA MINIMIZAR EL SESGO	56	Anexo 5. Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial	101
1. Ciego del estudio	56	Anexo 6. Cuaderno de recogida de datos, estudio PADI	105
2. Criterios diagnóstico, ingreso y alta	56		
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	56		
1. Estadística descriptiva del día de ingreso	56		
2. Análisis de variables seguimiento	56		
3. Análisis de los días de estancia hospitalaria y días de dieta oral	56		
4. Relación de los días de ingreso con otras variables	57		
5. Tamaño previsto de la muestra	57		
CONTROL DE CALIDAD Y GARANTÍA DE CALIDAD	58		
1. Control de calidad	58		
2. Acceso directo a los datos / Documento fuente	58		
ASPECTOS ÉTICOS	58		
1. Condiciones generales	58		
2. Consentimiento informado	59		
GESTIÓN DE DATOS Y MANTENIMIENTO DE REGISTRO	59		
1. Cuaderno de recogida de datos	59		
2. Base de datos del estudio	59		
3. Mantenimiento de registro y archivo	60		
4. Confidencialidad de los datos	61		
FINANCIACIÓN Y SEGUROS	62		
1. Financiación	62		
2. Seguro	62		
VII. RESULTADOS	64		
Pacientes elegidos y características clínicas	65		
Grupos de estudio	66		
Variable principal	67		
Variables secundarias	68		

I. PRESENTACIÓN

La presente tesis doctoral sigue las directrices indicadas en el libro del estilo de las tesis doctorales de la Universitat Rovira i Virgili, actualización aprobada por CDE del 31-05-2016.

Esta tesis doctoral se basa en un estudio multicéntrico, aleatorizado y prospectivo que aporta una gran evidencia científica sobre el soporte nutricional durante el tratamiento de la pancreatitis aguda. Tema de crucial trascendencia y sobre el que hay abiertas múltiples líneas de investigación.

En referencia a los conceptos básicos de soporte nutricional del paciente con pancreatitis aguda y a pesar de la evidencia existente, aún hay controversias en varios temas lo que puede ocasionar el limitado cumplimiento de las guías clínicas por parte de los profesionales que tratan este tipo de pacientes.

El presente trabajo de investigación aporta unos resultados claros que permiten dilucidar algunas incógnitas hasta ahora en discusión.

El resultado más relevante de este estudio es la definición del tiempo óptimo para el inicio de la dieta oral, ya que se demuestra que los pacientes con PA leve o moderada no precisan restricciones por motivos clínicos o analíticos para el inicio de una dieta oral sólida, en el mismo momento del ingreso hospitalario, lo que permite una reducción significativa de la estancia hospitalaria, sin afectar la calidad de vida del paciente, con un importante ahorro en los costes hospitalarios.

El presente estudio ha sido financiado por la Beca de la Societat Catalana de Cirurgia per estudis multicèntrics, otorgada el 5 de noviembre de 2017.

Los resultados obtenidos en este estudio ha dado origen a una publicación pendiente de revisión en la revista British Journal of Surgery. Y ha sido aceptado para presentar como comunicación en el Congreso Catalán de Cirugía y la Reunión Nacional de la Asociación Española de Cirujanos.

II. RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es una de las patologías gastrointestinales más comunes de ingreso hospitalario en nuestro país. En Estados Unidos representa un costo anual de 2.5 millones de dólares. Recientes estudios han registrado un incremento de la incidencia mundial de esta patología¹⁻⁷.

Durante el episodio de PA ocurre la liberación de enzimas hidrolíticas, toxinas y citocinas que pueden resultar en un fallo multiorgánico ocasionado por un desajuste sistémico y metabólico. Toda esta cascada de eventos suscita un hipermetabolismo y un balance energético negativo donde el soporte nutricional es indispensable⁷.

A pesar de la importancia de la nutrición en el manejo del paciente con PA, es un tema de discusión en las publicaciones de las últimas décadas⁷⁻³². Tradicionalmente, se consideraba el concepto de “*reposo pancreático*” en el tratamiento inicial de la PA, pero se ha demostrado que el ayuno potencia la respuesta inflamatoria sistémica y conduce al paciente a un alto riesgo de infección grave⁶⁻⁹. La nutrición enteral (NE) o la dieta oral, en los pacientes con PA, se asocia con una disminución sustancial del dolor, del uso de opioides y de la estancia hospitalaria. Además, si la dieta se inicia tempranamente parece que este beneficio es mayor sin aportar efectos adversos⁷⁻¹¹.

Las guías clínicas proponen la NE o la dieta oral tempranas, pero la definición de “temprana” no está claramente establecida. Recientes meta-análisis^{25,26}, consideran que aún no existe un consenso en la definición de NE temprana o dieta oral temprana (EORF). Por lo que el manejo habitual del paciente con PA, en numerosos centros hospitalarios, continúa siendo con dieta absoluta durante las primeras 24-48 horas, reiniciado la dieta sólo tras la mejoría o normalidad de los parámetros clínicos y analíticos³³.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El inicio de dieta oral inmediatamente al ingreso hospitalario en casos de PA leve o moderada, reduce la estancia hospitalaria y las complicaciones, sin afectar la calidad de vida y disminuyendo los costes hospitalarios.

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar si en los pacientes con PA leve o moderada, el inicio inmediato de dieta oral, puede disminuir la estancia hospitalaria sin aumentar los efectos adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, prospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de PA, que ingresaron de forma consecutiva de 2017 a 2019, en 4 hospitales: Consorci Sanitari Alt Penedés Garraf - Hospital Residència Sant Camil como hospital coordinador, en colaboración con el Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi y el Hospital Clinic de Barcelona. Fueron aleatorizados en dos ramas de tratamiento: un grupo con inicio de dieta convencional (CORF) y otro grupo con inicio de dieta oral temprana (EORF). En el grupo EORF se inició una dieta sólida desde el mismo ingreso hospitalario y en el grupo CORF se inició una dieta oral progresiva según los criterios clínicos

establecidos. El objetivo primario del estudio fue la reducción de la estancia hospitalaria con EORF. Los objetivos secundarios son recaídas por dolor, presencia de complicaciones, calidad de vida y costes. Trial registration: NCT03829085.

RESULTADOS

Un total de 131 pacientes fueron aleatorizados. La media de estancia hospitalaria para los pacientes del grupo CORF fue de 8.8 (DS±7.9) días y para los del grupo EORF de 3.4 (DS±1.7) días ($p<0.001$). Se presentó 16% de recaídas por dolor en el grupo CORF y mayor número de complicaciones que en el grupo EORF (26% vs 8%). La calidad de vida que fue evaluada con el cuestionario SF-12 no mostró diferencias significativas entre ambos grupos en los dos componentes: físico ($p=0.59$) y mental ($p=0.99$). Los costes hospitalarios fueron 1.6 veces menores en el grupo EORF, con un ahorro de 837.4€ por paciente.

CONCLUSIONES

La dieta EORF en pacientes con pancreatitis aguda leve y moderada es segura y factible, mejorando la estancia hospitalaria sin efectos adversos, sin afectar la calidad de vida y con un importante ahorro en los costes.

III. INTRODUCCIÓN

1. Historia de la pancreatología

“No saber lo que sucedió antes de nosotros es como ser incesantemente niños”.

Cicerón (106AC-43AC).

“Pan-Kreas (todo carne), después de casi 18 siglos hemos entendido que el páncreas no era una almohadilla de carne protectora sino un órgano esencial en la digestión”.

Enrique de Madaria.

1. Historia del estudio del páncreas

El páncreas es considerado desde tiempos inmemorables un órgano enigmático, misterioso, oculto, debido posiblemente a su situación anatómica un poco recóndita en el retrogástrico y retroperitoneo. Pero con los aportes de grandes investigadores, ahora conocemos su importancia en el sistema digestivo y su función como glándula exocrina y endocrina. Es por esto que se realiza una leve descripción de la historia del páncreas, que permita comprender la anatomía y funcionalidad de esta apasionante glándula³⁴⁻³⁵.

Herófilo de Chalcedón, anatómico y cirujano griego, describió la existencia del páncreas hacia el 335-280 a.C. Pero fue Rufo de Éfeso (100d.C.) el primero en asignar el término “pan (todo) kreas (carne)” al considerar que era un órgano compuesto por tejido blando, sin huesos, ni cartílagos, posiblemente era parte del epiplón. Claudio Galeno de Pérgamo (131-200 d.C.), también consideró que el páncreas era parte del epiplón y servía como una especie de almohadilla para proteger la vascularización en esta área y fue el primero en intuir la posible función glandular del páncreas al producir un líquido similar a la saliva. Andreas Vesalius (1541), realizó ilustraciones del páncreas y su vascularización y estuvo de acuerdo con Galeno en su naturaleza glandular³⁴⁻³⁵.

En 1642 momento en que se establece el inicio de la pancreatología, Johann Georg Wirsung, describió el conducto pancreático principal (conducto de Wirsung) y destacó que no había visto sangre dentro. Pero fue en 1664, cuando Regnier de Graaf, recogió jugos pancreáticos, a través del conducto de un perro, canulado con una pluma hueca de Ganso, para estudiar la función pancreática. Giovanni Domenico Santorini, en 1724, observó las papilas duodenales a lo largo de sus conductos pancreáticos asociados y por eso el conducto pancreático accesorio lleva su nombre.

Claude Bernard, 1849-1856, considerado el padre de la fisiología pancreática, con los aportes que había realizado previamente Johann Nepomuk Eber, realizó varios experimentos y estableció el papel del páncreas durante la digestión. Demostrando que el jugo pancreático emulsifica los alimentos grasos en ácidos grasos y glicerina, transforma los almidones en azúcares y degrada las proteínas³⁴⁻³⁵.

A nivel microscópico, Paul Langerhans (1869), publicó en su tesis “Contribución a la anatomía microscópica del páncreas”, sus observaciones sobre la presencia de pequeñas células poligonales, no granuladas, como núcleos redondos dispersos (islas) por todo el parénquima. Denominados posteriormente en 1893 como los “islotos de Langerhans” por el histólogo francés

Gustave Édouard Laguesse, quien también consideró que estas células producían una sustancia que intervenía en el metabolismo de los carbohidratos. Pero fue hasta 1909, cuando Jean Meyer le asignó el nombre de insulina, aunque algunos lo atribuyen al fisiólogo Edward Albert Sharpey-Shafer. En 1921 Frederick Grant Banting y Charles Herbert Best, aislaron por primera vez la insulina y la utilizaron como tratamiento en una paciente adolescente con diabetes mellitus (DM) tipo I. Danilevsky en 1872 descubrió la tripsina y Kühne la aisló en 1874. Posteriormente Bayliss y Starling describieron la secretina en 1902. En 1908, Julius Wohlgemuth, descubrió un método para medir la amilasa en suero permitiendo el diagnóstico de pancreatitis aguda. Rona y Michaelis en 1911, determinaron la actividad de la lipasa en sangre; con estos datos, Gerhard Kalsch en 1925, determinó los valores de amilasa y lipasa para el diagnóstico de las enfermedades pancreáticas y en 1929 Robert Elman, describió la relación existente entre la aparición de pancreatitis y la elevación de los valores de enzimas pancreáticas^{34,35}.

John Raymond Murlin y Charles P. Kimball, en 1923, descubrieron el glucagón, que también fue atribuido a Christian de Duve, que junto con Albert Cluaude y George Emil Palade, recibieron en 1974, el premio Nobel de Fisiología y Medicina por su descripción de los mecanismos de síntesis proteica, almacenaje, transporte y secreción en las células pancreáticas exocrinas y la ultraestructura relacionada con cada proceso, permitiendo un conocimiento global de todo el funcionalismo intracelular pancreático³⁴.

Roger Guillemin aisló en 1972 la somatostatina y en 1975 J. R. Kimmel describió y caracterizó el polipéptido pancreático^{34,35}.

Pero es en el siglo XX, con los avances en técnicas de imagen, técnica quirúrgica y unidades de cuidado intensivos (UCI) especializadas, que han permitido una mejora notable en el diagnóstico y tratamiento efectivo de los pacientes con patologías de este órgano misterioso³⁴.

2. Historia del estudio de la pancreatitis aguda

Claudius Galenus denominó a todas las enfermedades inflamatorias del páncreas como una “cirrosis” del páncreas. Basados en autopsias se describieron casos de necrosis aguda del páncreas, la primera descripción fue realizada por Auberto Vindone en 1579 en un paciente alcohólico, posteriormente hubo otras descripciones por Ehurnius (1599), Schenkus (1600) y Greiselius (1673). Sobre absceso pancreático, Nicholaes Pietrez Tulp (1614), Guy Patin (1601-1672), Rhéophile Bonet en 1671, habló de “páncreas corrupto y prulento”, Antoine Portal (1804) describió una PA gangrenosa asociada a litiasis biliar. Giambattista Morgagni en 1761, en su libro: “De Sedibus et causis morborum per anatomen”, describió por primera vez, un posible pseudoquiste pancreático, en la autopsia de un paciente con dolor intenso en abdomen superior asociado a vómitos y colapso^{36,37}.

Pero fue en 1861 cuando Oppolzer, diagnóstico en un paciente vivo, la necrosis aguda del páncreas. Karl von Rokitansky reconoció la PA hemorrágica como una entidad en 1842 y en 1865 describió la primera clasificación anatomopatológica de las patologías pancreáticas agudas en dos clases: la hemorrágica y la supurativa. Friedreich (1878) introdujo el término “páncreas del alcohólico” al describir el papel que juega el alcohol en el desarrollo de la PA. La asociación entre litiasis de origen biliar y PA fue realizada en 1882 por Prince y en 1901, Eugene Opie, propuso la “teoría del canal común”, al considerar posterior a estudios experimentales, que la

obstrucción del conducto biliar por litiasis a nivel de la ampolla de Vater, podrían provocar un cuadro de PA, al existir reflujo de bilis dentro del conducto pancreático^{36,37}.

Langerhans, en estudios experimentales, consideró que la lipasa pancreática era la causante de la necrosis pancreática. En 1896, Hans Chiari, propuso que la tripsina provocaba la autodigestión del páncreas, explicando por primera vez el posible mecanismo patogénico de la necrosis pancreática. Gerhardt Katsch presentó en 1939, basado en la teoría de Chiari, el concepto del “descarrilamiento enzimático”, que consistía en que las enzimas pancreáticas activadas circulaban a través de la sangre hasta llegar a órganos blanco como el pulmón, los capilares y los riñones, causando lesiones en estos^{36,37}.

El 21 de febrero de 1889, Reginald H. Fitz, prestigioso patólogo de la Universidad de Harvard, publicó en el “Boston Medical and Surgical Journal”, la clínica de la PA, añadiendo a las formas hemorrágicas y supuradas de Rokitansky, la forma gangrenosa y la diseminación de la necrosis adiposa. Consideraba que era una entidad mucho más frecuente de lo que generalmente se creía y propuso diferentes etiologías como la litiasis, el alcohol, la úlcera péptica perforada y el traumatismo abdominal. Y describió complicaciones, como son, el absceso pancreático, la trombosis esplénica y el pseudoquiste^{37,39}.

Woolsey (1903,) describió el cuadro clínico, así: “una afección aguda del páncreas, probablemente inflamatoria, de inicio súbito y que se manifiesta en una o más formas. Los pacientes pueden morir de colapso en las primeras horas o ellos pueden sobrevivir la etapa del colapso para ir a la supuración o necrosis del páncreas o ir a una supuración peritoneal difusa”^{37,38}.

Con los datos aportados por Julius Wohlgemuth (1908), Peter R. Rona (1911) y Leonor Michaelis (1911), Gerhardt Katsch (1925) propuso la determinación de la amilasa y la lipasa para el diagnóstico bioquímico de las enfermedades pancreáticas. Fue Robert Elman (1927), cuando aún siendo residente de cirugía, descubrió la relación entre el aumento de los valores séricos de las enzimas pancreáticas y la existencia de la inflamación pancreática, consolidando la utilidad de estas pruebas para el diagnóstico de la PA^{37,38}.

Las primeras investigaciones realizaron la clasificación de la PA y pancreatitis crónica (PC), basados ampliamente en criterios clínicos. En 1946, Mandred W. Comfort estableció un nuevo concepto de carácter clínico y anatomopatológico al introducir el término de PC recidivante. En 1958, Joseph L. Owens y John M. Howard hicieron una clara distinción entre la PA litiasica y la alcohólica. Pero fue en 1963, en la reunión de Marsella, cuando se realizó la primera clasificación clínico patológica, considerando que la pancreatitis podía ser aguda, aguda recidivante, crónica y crónica recurrente. Esta clasificación obtuvo amplia aceptación por parecer simple y porque estaba avalada por la mayoría de pancreatólogos. Pero creaba confusión debido a la dificultad en distinguir las variantes agudas de los ataques agudos de la pancreatitis crónica, en los estadios iniciales de la enfermedad^{37,39}.

Los nuevos avances en el conocimiento de los cambios estructurales y funcionales en la pancreatitis, facilitados por las nuevas tecnologías, especialmente radiológicas, tales como el ultrasonido, la Tomografía Computarizada (TC) y Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) obligaron a una revisión del Simposio de Marsella. Fue entonces que en la Reunión de Cambridge en 1983, no se modificó radicalmente la clasificación anterior, manteniendo

los términos PA y PC y; con respecto a la PC elaboraron un índice de gravedad y trataron de precisar el daño morfológico según la ayuda de las imágenes por ecografía, TC y CPRE. En 1984, se realizó un segundo Simposio en Marsella donde se recomendó que la clasificación se simplificara en PA y PC y que los términos PA recidivante y PC recidivante se omitieran. A su vez, en ambas reuniones estuvieron de acuerdo en que las complicaciones son la necrosis, la hemorragia y el pseudoquistes^{37,38}.

A pesar de las diferentes reuniones para la clasificación de la PA, se consideraba que todavía persistían ciertas deficiencias, por lo que en 1992, en el Simposio de Atlanta, se logró unificar criterios y se estableció un sistema de clasificación de la PA basado en la clínica, pero no permitía una estratificación correcta de los diferentes grados de gravedad y no daba claridad en la definición morfológica de las complicaciones locales³⁷.

Por ello y con los nuevos conocimientos fisiopatológicos, se propusieron dos nuevas clasificaciones: La clasificación basada en determinantes (PANCREA) de 2012 y los criterios de Atlanta revisados, en 2013. Ambas clasificaciones han demostrado ser mejores que la antigua clasificación de Atlanta de 1992³⁷⁻³⁹.

2. Anatomía del páncreas

“La anatomía precisa del páncreas, sus conductos y sus vasos sanguíneos adyacentes, tienen una gran importancia al operar el páncreas. Si no se conocen las implicaciones de los procedimientos quirúrgicos sobre el páncreas, a menudo se produce una cadena de complicaciones que son graves como poco y no improbablemente letales. A este respecto, el páncreas es uno de los órganos más traicioneros quirúrgicamente”. **R.J.Baker.**

El páncreas es una glándula voluminosa, fija, que se encuentra en posición transversal en el retroperitoneo detrás del estómago, entre el duodeno a la derecha y el bazo a la izquierda. Está en relación con la transcavidad de los epiplones por encima, con el mesocolon transversal anteriormente y la cavidad peritoneal por debajo. Posteriormente está en relación con la vena cava inferior, la aorta, la vena renal izquierda, el riñón izquierdo y el bazo⁴⁰.

El páncreas se divide en: cabeza, cuello, cuerpo y cola. Una parte de la cabeza termina inferiormente con el proceso uncinado y está íntimamente relacionada con los vasos mesentéricos superiores que le cruzan. La cabeza está en relación con el duodeno y la cola, con el hilio esplénico⁴⁰.

El conducto pancreático de Wirsung, comienza en la cola distal, siendo el sitio donde confluyen pequeños ductos, recorre desde la cola, cuerpo hasta la cabeza, donde generalmente se dirige hacia abajo y posterior, en estrecha relación con el conducto biliar principal, dirigiéndose en paralelo por aproximadamente 2 cm hacia la ampolla de Vater que protruye dentro de la luz duodenal.

La irrigación del páncreas depende de ramas que se originan en el tronco celiaco y la arteria mesentérica superior. La cabeza del páncreas y la superficie cóncava del duodeno son irrigadas por dos arcadas arteriales pancreaticoduodenales, anterior y posterior, que provienen de la parte superior de la arteria gastroduodenal que es una de las ramas terminales de la arteria hepática

común, rama del tronco celiaco, que se unen a la parte inferior, con ramas de la arteria mesentérica superior. En el cuello la arteria pancreática dorsal proviene de la arteria esplénica, cerca de su origen en el tronco celiaco. Esta arteria suele unirse a una de las arcadas posterorsuperiores después de dar la arteria pancreática transversa a la izquierda⁴⁰.

En general, el sistema venoso del páncreas es paralelo a las arterias y se localizan superficialmente a ellas y el drenaje va a la vena porta, vena esplénica y venas mesentéricas superior e inferior.

El drenaje linfático del páncreas, se dirige principalmente hacia los ganglios que están en yuxtaposición con las arterias y venas que lo irrigan y rodean. Al igual que el hígado la innervación depende de ramas del ganglio celiaco y está compuesto por fibras simpáticas y parasimpáticas⁴⁰.

3. Funciones del páncreas

1. Función endocrina

La función endocrina del páncreas depende de las hormonas que controlan y regulan los niveles de glucosa en sangre. Estas hormonas son secretadas por las células de los islotes de Langerhans, que constituyen el 2% del páncreas. Tiene varios tipos de células, como son: Alfa, secretan glucagón; Beta, secretan insulina; Delta, secretan somatostatina (inhibidor de la insulina y glucagón); y células F, secretan polipeptido pancreático (inhibidor de la secreción exocrina pancreática)⁴⁰.

2. Función exócrina

La función exócrina del páncreas está constituida por células acinares, conductos y conductillos, constituyendo el 80-90% del páncreas. Las células acinares forman el acino pancreático, responsable de la secreción de enzimas de digestión, líquidos pancreáticos y electrolitos que drenan a través de la red ductal hacia el duodeno por las papilas duodenales mayor y menor. Esta secreción alcanza los 500 a 800 ml/día de un líquido alcalino que contiene bicarbonato y enzimas digestivas como amilasa, lipasa y tripsinogeno. La secreción exocrina del páncreas es estimulada por el sistema nervioso vagal y el sistema nervioso parasimpático la inhibe⁴⁰.

4. Definición de pancreatitis aguda

La definición de PA según las guías clínicas de pancreatitis de la Asociación Internacional de Pancreatología (IAP) y las Asociación Americana Pancreática (APA), se basa en la presencia de 2 de los 3 criterios siguientes¹⁻⁶:

- A. Clínica:** Dolor abdominal sugestivo de PA, localizado en cuadrantes superiores de abdomen,
- B. Laboratorio:** Amilasa o lipasa pancreática en suero al menos 3 veces el valor del límite superior normal;
- C. Radiológico:** Hallazgos de PA en Ecografía, TC o Resonancia Magnética (RM) (pancreatitis difusa, aumento del tamaño del páncreas y/o necrosis pancreática o peri-pancreática).

5. Epidemiología de la pancreatitis aguda

En un estudio⁴¹, sobre enfermedades pancreáticas, donde se seleccionaron estudios poblacionales de alta calidad se consideró que la incidencia global de la PA es de 33.74 casos por 100.000 habitantes de la población general por año, y 1.60 muertes por 100.000 habitantes/año. La edad y el sexo parecen no afectar la incidencia y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud encontró que la incidencia de PA era estadísticamente mayor en Norteamérica comparado con Europa, que es una región de baja incidencia con 28.93 casos 100.000 habitantes/año^{39,42}.

Con respecto a España, una reciente revisión sistemática⁴³, encuentra que la incidencia es de 72 pacientes por 100.000 habitante/año. Una tasa de mortalidad global de 4.2%, de los cuales el 30% murieron por fallo de órgano no infeccioso y 24% fue de origen séptico, en el contexto de necrosis pancreática infectada⁴³.

La incidencia de la PA incrementa en las últimas décadas y ha sido reportado en varios estudios; sólo en Estados Unidos se han estimado un total de 270.000 ingresos hospitalarios al año y costos de 2.6 billones de dolores por año⁴¹⁻⁴⁴.

6. Etiología de la pancreatitis aguda

La etiología de la PA puede ser rápidamente establecida durante el ingreso hospitalario en la mayoría de los pacientes¹⁻⁶. Durante el ingreso, se requiere:

- Historia clínica detallada de episodios previos de PA, la existencia de colelitiasis, ingesta de alcohol, medicamentos y drogas, hiperlipidemia, trauma reciente, procedimientos invasivos como CPRE, historia familiar de PA.
- Examen físico,
- Radiología: ecografía abdominal para descartar colelitiasis.

Las causas más comunes de PA son: colelitiasis (40-70%) y alcohol (25-35%)^{6,45}. En los casos de PA idiopática, posterior a una ecografía abdominal negativa para origen biliar, las guías recomiendan la ecoendoscopia como primer paso para evaluar microlitiasis ocultas, neoplasias y PC. Si esta fuera negativa, se aconseja una colangiografía para descartar anomalías morfológicas y un TC si no ha sido realizado antes^{1-6,45}.

7. Fisiopatología de la pancreatitis aguda

A pesar de todos los avances actuales en el estudio del páncreas, aún no tenemos una estrategia exitosa en el tratamiento de la PA, ocasionado principalmente por la falta de entendimiento de la fisiopatología de todo el proceso inflamatorio. El inicio de la lesión del tejido pancreático se produce por el factor agresor, según la etiología y continua con la activación secundaria del tripsinógeno que desencadena la respuesta inflamatoria posterior⁴⁶. Esta respuesta inflamatoria se da por la participación primordial de las células CD40, linfocitos B, T y monocitos. La lesión pancreática ocasiona isquemia microvascular y obstrucción de los acinos pancreáticos, causando que las enzimas pancreáticas perpetúen el daño del parénquima pancreático. En el caso de la PA grave se presentan complicaciones sistémicas como sepsis, insuficiencia respiratoria y fallo

orgánico múltiple, que podrían desencadenar un resultado letal. Aunque aún no se comprende totalmente los mecanismos por lo que se desarrollan esta serie de complicaciones, se ha visto que las endotoxinas intestinales y los mediadores inflamatorios tiene un rol importante.

Las citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, las interleucinas 1B, IL6 e IL8, modulan la respuesta inflamatoria local y sistémica, al circular por el sistema porta y estimular las células Kupffer hepáticas, induciendo la producción de más citocinas y proteínas que amplifican toda la respuesta inflamatoria; y que al entrar en contacto con sus respectivos receptores en los diferentes órganos pueden producir una lesión grave en cada uno de ellos y resultar en un fallo orgánico multisistémico. También se ha visto la participación en esta respuesta inflamatoria sistémica de radicales libres y de la degradación de péptidos como la proinsulina, parathormona y enzimas de la coagulación que producen hiperglicemia, hipocalcemia y hemorragias, respectivamente. La tripsina y la quimiotripsina pueden ocasionar edema, necrosis y sangrados; la elastasa genera hemorragias al destruir la pared de los vasos sanguíneos, la fosfolipasa A2 genera lesiones en el parénquima pulmonar; todo deriva en un fallo multisistémico, coagulación intravascular diseminada, shock y muerte.

La lipasa participa en la necrosis de la grasa peripancreática. Las áreas de necrosis peripancreática y de la glándula, junto con las colecciones de líquido peripancreático pueden convertirse en un caldo de cultivo para la aparición de infecciones bacterianas por translocación. Toda esta cadena de lesiones y proceso inflamatorio e infeccioso contribuyen generosamente a la morbilidad y mortalidad de la PA⁴⁶.

8. Clínica de la pancreatitis aguda

El dolor abdominal se presenta en el 87% de los casos, en ocasiones acompañado de vómitos, distensión abdominal e hipersensibilidad abdominal⁴⁵.

En la predicción de gravedad, las guías actuales recomiendan el uso de la escala de Sistema de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) para el ingreso y en casos moderados o graves se establece como SIRS persistente a las 48 horas^{1-6,45}.

La definición de SIRS se basa en la presencia de 2 o más factores de los siguientes cuatro criterios⁴⁵:

1. Temperatura <36°C o >38°C
2. Frecuencia cardíaca >90 lat/min
3. Frecuencia respiratoria >20/min
4. Leucocitos en sangre <4000 o >12000 o 10% de bandas.

SIRS persistente es asociado con fallo multiorgánico y mortalidad en PA.

Se recomienda evaluar⁶:

- En el momento del ingreso la presencia de SIRS y riesgos del paciente (edad, comorbilidades, índice de masa corporal (IMC)).
- A las 48 horas SIRS como mejor factor predictivo inicial.
- Durante el ingreso recomiendan evaluar una combinación de factores personales (edad, comorbilidades e IMC), clínicos (SIRS) y de respuesta a tratamiento (SIRS persistente, creatinina) como indicadores de gravedad.

Definición de gravedad de PA basada en la clasificación internacional multidisciplinaria modificada⁴⁷⁻⁵⁰

Existen dos tipos de clasificaciones para describir y evaluar la gravedad de la PA y son la clasificación de Atlanta y la clasificación Internacional Multidisciplinaria. Varios estudios han realizado comparaciones de ambas clasificaciones y concluyen que esta última es la mejor herramienta para discriminar la gravedad de pacientes con PA en una UCI y es la que se utilizó en este estudio. Se basa en 4 grupos.

- 1. PA leve:** Se caracteriza por la ausencia tanto de necrosis (peri) pancreática estéril o fallo orgánico transitorio.
- 2. PA moderada:** es caracterizada por la presencia de cualquier tipo de necrosis(peri) pancreática estéril y/o fallo orgánico transitorio.
- 3. PA grave:** se caracteriza por la presencia cualquier grado de necrosis (peri) pancreática infectada o fallo orgánico persistente.
- 4. PA crítica:** se caracteriza por la presencia de necrosis (peri) pancreática infectada y fallo orgánico persistente.

Fallo orgánico: se aconseja centrarse en los tres órganos más importantes: respiratorio, cardiovascular y renal. Se define fallo orgánico del sistema u órgano cuando este presente una puntuación de 2 o más en el sistema modificado de Marshall⁶ (Tabla 1), así:

- **Fallo circulatorio:** hipotensión arterial con PAS <90mmHg que no responde al tratamiento con líquidos endovenosos.
- **Fallo renal agudo:** incremento de creatinina >169 umol/l (>1.8mg/dL) o incremento de la creatinina basal x 2 y/o disminución del flujo urinario (oliguria) < 0.5ml/kg/h x 12 horas o <30ml/h.
- **Fallo respiratorio:** PaO₂<60 mmHg (sin O₂ suplementario) o PaO₂/FiO₂<300mmHg (<40 kPa).

Tabla 1. Sistema de puntuación Marshall modificado de fallo orgánico⁶

Sistema orgánico	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	< o igual a 101
FiO₂ estimada en pacientes no ventilados					
Suplemento de O ₂ l/min	FiO ₂ (%)				
Aire ambiente	21				
2	25				
4	30				
6-8	40				
9-10	50				
Renal					
Creatinina, mg/dl	<1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	> o igual a 4,9
Diuresis					
Cardiovascular**					
PAM mmHg o fármacos (mcg/kg/min)	<90	<90 con respuesta a fluidos	<90 sin respuesta a fluidos	<90 pH<7,3	<90 pH<7,2

Fallo de órgano persistente: es la evidencia de insuficiencia en el mismo órgano durante 48 horas o más.

Fallo de órgano transitorio: es la evidencia de insuficiencia en el mismo órgano durante menos de 48 horas.

Determinantes locales de PA basada en la clasificación internacional multidisciplinaria modificada⁴⁵: Es la necrosis de páncreas y/o tejido peripancreático, definido como necrosis (peri) pancreática.

Necrosis (peri) pancreática: se trata de tejido no viable localizado en el páncreas aislado, en los tejidos del mismo y del área peripancreática. Radiológicamente puede ser sólida o semisólida (parcialmente licuada) y sin pared definida.

Necrosis (peri) pancreática estéril: es la ausencia de infección demostrada en la necrosis.

Necrosis (peri) pancreática infectada: es definida cuando al menos uno de los siguientes está presente:

- Burbujas de gas en el interior de la necrosis (peri) pancreática vista por TC.
- Un cultivo positivo de la necrosis (peri) pancreática obtenido por punción-aspiración con aguja fina guiada por imagen.
- Un cultivo positivo de la necrosis (peri) pancreática obtenido durante el primer drenaje y/o necrosectomía.

9. Secuelas de la pancreatitis aguda

Las secuelas descritas posterior a un episodio de PA son⁴²:

I. DM post-pancreatitis:

Das et al⁴⁹, en una revisión sistemática donde evalúa la DM posterior a un episodio de PA, concluye lo siguiente: Primero, la frecuencia de DM, en individuos después de un episodio único de PA es notablemente más alta que en la población general sin antecedentes de PA. Segundo, esta frecuencia no está afectada por la gravedad de la PA, ya que la mayoría de pacientes con PA es no necrotizante y tiene un alto riesgo de DM. Tercero, una fracción considerable de los individuos con DM posterior a un episodio de PA, recibe tratamiento con insulina y encontró que los niveles de glicemia no eran transitorios, ni intrascendentes^{42,49}. En varios estudios posteriores, se ha encontrado que el riesgo de DM es al menos 2 veces mayor entre los que tuvieron un episodio de PA comparado con la población general.

II. Disfunción pancreática exocrina

Se ha visto que la disfunción pancreática exocrina clínicamente relevante es relativamente común después de una PA necrotizante y es más frecuente en pacientes con una PA inducida por alcohol⁴².

III. Osteoporosis

Al igual que la DM y la disfunción pancreática exocrina, la osteoporosis fue inicialmente asociada a la PC y no a la aguda. Pero hay varios estudios que encuentran asociación con la PA y se ha encontrado que el riesgo es aún más alto en pacientes con PA recurrente, sugiriendo que el incremento en el riesgo es ocasionado por la progresión de la enfermedad hacia PC⁴².

10. Resumen de las recomendaciones de manejo de la PA de las guías basadas en la evidencia IAP/APA del Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines².

A. Diagnóstico de PA y etiología

1. La definición de PA se basa en el cumplimiento de 2 de 3 de los siguientes criterios: clínico (dolor abdominal en cuadrantes superiores), laboratorio (amilasa sérica o lipasa > 3 veces el límite superior de lo normal) y / o imágenes (TC, RM, ecografía). (GRADO 1B, acuerdo fuerte).
2. En el momento del ingreso, la etiología de la PA debe determinarse utilizando datos personales detallados (es decir, PA previa, enfermedad conocida de cálculos biliares, ingesta de alcohol, medicamentos, hiperlipidemia conocida, traumatismo, procedimientos invasivos recientes, como CPRE) y antecedentes familiares de enfermedad pancreática, examen físico, pruebas de laboratorio (es decir, enzimas hepáticas, calcio, triglicéridos) e imágenes (es decir, ecografía del cuadrante superior derecho) (GRADE 1B, acuerdo fuerte).
3. En los pacientes que se considera que tienen PA idiopática, después de un examen de rutina negativo para la etiología biliar, se recomienda la ecoendoscopia (USE) como primer paso para evaluar la microlitiasis oculta, las neoplasias y la PC. Si la USE es negativa, se recomienda colangiografía (estimulada por secretina) como segundo paso para identificar anomalías morfológicas. Se debe realizar una TC del abdomen. Si la etiología permanece sin identificar, especialmente después de un segundo ataque de pancreatitis idiopática, se debe considerar el asesoramiento genético (no necesariamente la prueba genética) (GRADO 2C, acuerdo débil)

B. Pronóstico y predicción de gravedad

- Se recomienda la escala de SIRS para predecir una PA grave al ingreso y SIRS persistente a las 48 horas (GRADO 2B, acuerdo débil).
5. Durante el ingreso, se recomienda un enfoque de 3 dimensiones para predecir el resultado de la PA que combina factores de riesgo del huésped (por ejemplo, edad, comorbilidad, índice de masa corporal), estratificación del riesgo clínico (por ejemplo, SIRS persistente) y monitorización de la respuesta al tratamiento inicial (por ejemplo, SIRS persistente, nitrógeno ureico en sangre, creatinina) (GRADO 2B, acuerdo fuerte).

C. Imagen

6. La indicación para la evaluación inicial de la TC en la PA puede ser: 1) incertidumbre diagnóstica, 2) confirmación de la gravedad basada en los predictores clínicos de la PA grave, o 3) falta de respuesta al tratamiento conservador o en el contexto de deterioro clínico. El momento óptimo para la evaluación inicial de la TC es de al menos 72-96 horas después de la aparición de los síntomas (GRADO 1C, acuerdo fuerte).
7. El seguimiento mediante el TC o la RM en la PA está indicado cuando hay una falta de mejoría clínica, deterioro clínico o, especialmente, cuando se considera una intervención invasiva (GRADE 1C, acuerdo fuerte).
8. Se recomienda realizar una TC multidetector con colimación delgada y grosor de corte (es decir, 5 mm o menos), 100-150 ml de contraste intravenoso no iónico a una velocidad de 3 ml/segundo, durante la fase pancreática y/o venosa portal. (Es decir, 50-70 segundos de retraso). Durante el seguimiento, solo una fase venosa portal (monofásica) es generalmente suficiente. Para la RM, la recomendación es realizar un escaneo axial T2 y T1 antes y después de la administración de contraste de gadolinio por vía intravenosa (GRADO 1C, acuerdo fuerte).

D. Terapia de líquidos

9. Se recomienda el lactato de Ringer para la reanimación inicial con líquidos en la PA (GRADE 1B, acuerdo fuerte).
10. a. La terapia de líquidos intravenosa con 5-10 ml/kg/h se debe usar inicialmente hasta que se alcancen los objetivos de reanimación (ver P10b) (GRADO 1B, acuerdo débil).
10. b. El enfoque preferido para evaluar la respuesta a la reanimación con líquidos debe basarse en uno o más de los siguientes: 1) objetivos clínicos no invasivos: frecuencia cardíaca <120/min, presión arterial media entre 65-85 mmHg (8.7-11.3 kPa) y gasto urinario >0.5-1ml/kg/h, 2) objetivos clínicos invasivos de variación en el volumen, y determinación del volumen sanguíneo intratorácico y 3) objetivos bioquímicos: hematocrito 35-44% (GRADO 2B, acuerdo débil).

E. Manejo en UCI

11. Pacientes diagnosticados con PA y uno o más de los parámetros identificados al momento del ingreso, según lo definen las guías clínicas de la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos (SCCM). Además, los pacientes con PA grave tal como se definen en la Clasificación de Atlanta revisada (es decir, insuficiencia orgánica persistente) deben tratarse en un entorno de UCI (GRADE 1C, acuerdo fuerte).
12. El tratamiento o la derivación a un centro especializado es necesario para los pacientes con PA grave y para aquellos que pueden necesitar intervención radiológica, endoscópica o quirúrgica (GRADE 1C, acuerdo fuerte).
13. Un centro especializado en el tratamiento de la PA se define como, un centro de alto volumen, con instalaciones de UCI actualizadas que incluyen opciones para la terapia de soporte de órganos y con acceso diario (es decir, 7 días a la semana) a radiología intervencionista, USE y asistencia de CPRE, así como experiencia quirúrgica en el manejo de pancreatitis necrotizante. Los pacientes deben inscribirse en auditorías prospectivas para problemas de control de calidad y en ensayos clínicos siempre que sea posible (GRADO 2C, acuerdo débil).
14. La reanimación temprana, con líquidos dentro de las primeras 24 horas de ingreso por PA, se asocia con tasas reducidas de SIRS persistente y fallo orgánico (GRADE 1C, acuerdo fuerte).
15. El Síndrome Compartimental Agudo (SCA) se define como una presión intraabdominal sostenida >20 mmHg que se asocia con una insuficiencia orgánica de nueva aparición (GRADO 2B, fuerte acuerdo)
16. El tratamiento médico del SCA debe apuntar a 1) volumen de vísceras huecas, 2) líquido intra/extra vascular y 3) expansión de la pared abdominal. El tratamiento invasivo solo se debe usar después de una discusión multidisciplinaria en pacientes con una presión intraabdominal sostenida > 25 mmHg con insuficiencia orgánica de nueva aparición refractaria al tratamiento médico y descompresión nasogástrica y rectal. Las opciones de tratamiento invasivo incluyen drenaje percutáneo con catéter de ascitis, laparotomía de línea media, laparotomía subcostal bilateral o fasciotomía de línea alba subcutánea. En caso de descompresión quirúrgica, la cavidad retroperitoneal y la bolsa omental deben dejarse intactas para reducir el riesgo de infectar la necrosis peripancreática y pancreática (GRADE 2C, acuerdo fuerte).

F. Prevención de complicaciones infecciosas

17. La profilaxis antibiótica intravenosa no se recomienda para la prevención de complicaciones infecciosas en la PA (GRADO 1B, acuerdo fuerte).
18. La descontaminación intestinal selectiva ha mostrado algunos beneficios en la prevención de complicaciones infecciosas en la PA, pero se necesitan más estudios (GRADE 2B, acuerdo débil).

19. La profilaxis con probióticos no se recomienda para la prevención de complicaciones infecciosas en la PA (GRADO 1B, acuerdo fuerte).

G. Soporte nutricional

20. La alimentación oral en la PA leve puede reiniciarse una vez que el dolor abdominal esté disminuyendo y los marcadores inflamatorios estén mejorando. (GRADO 2B, fuerte acuerdo).

21. La NE por sonda debe ser la terapia principal en pacientes con PA grave que requieren apoyo nutricional (GRADO 1B, acuerdo fuerte).

22. En la PA se pueden usar formulaciones de NE elemental o polimérica (GRADO 2A, acuerdo fuerte).

23. La NE en la PA se puede administrar por Sonda Nasoyeyunal (SNY) o Sonda Nasogástrica (SNG) (GRADO 2A, acuerdo fuerte).

24. La nutrición parenteral total (NPT) se puede administrar en la PA como terapia de segunda línea si no se tolera la alimentación por SNY y si se cuenta con el apoyo nutricional requerido. (GRADO 2C, acuerdo fuerte).

H. Manejo de la vía biliar

25. La CPRE no está indicada en la PA biliar leve sin colangitis (GRADO 1A, acuerdo fuerte). La CPRE probablemente no esté indicada en la PA biliar grave sin colangitis (GRADO 1B, fuerte acuerdo). La CPRE está probablemente indicada en la PA biliar con obstrucción del conducto biliar común (GRADO 1C, acuerdo fuerte). La CPRE está indicada en pacientes con PA biliar y colangitis (GRADO 1B, acuerdo fuerte).

26. Se requiere CPRE urgente (<24 horas) en pacientes con colangitis aguda. Actualmente, no hay evidencia sobre el momento óptimo de la CPRE en pacientes con PA biliar sin colangitis (GRADO 2C, acuerdo fuerte).

27. La colangiografía y la EUS pueden prevenir una proporción de CPRE que de otro modo se realizarían para presuntos cálculos biliares en pacientes con PA biliar que no tienen colangitis, sin influir en el curso clínico. La EUS es superior a la colangiografía, en excluir la presencia de cálculos biliares pequeños (<5 mm). La colangiografía es menos invasiva, menos dependiente del operador y probablemente más ampliamente disponible que la EUS. Por lo tanto, en la práctica clínica no hay una superioridad clara para colangiografía o EUS. (GRADO 2C, acuerdo fuerte).

I. Indicaciones de intervención en PA necrotizante

28. Las indicaciones comunes de intervención (ya sea radiológica, endoscópica o quirúrgica) en la PA necrotizante son: 1) sospecha clínica o PA necrotizante infectada documentada con deterioro clínico, preferiblemente cuando la necrosis se ha encapsulado, 2) en ausencia de PA necrotizante infectada documentada, la insuficiencia orgánica en curso, durante varias semanas después de la aparición de la PA, preferiblemente cuando la necrosis se ha encapsulado (GRADE 1C, acuerdo fuerte).

29. La aspiración percutánea con aguja fina de rutina de las colecciones peripancreáticas, para detectar bacterias, no está indicada, porque los signos clínicos (es decir, fiebre persistente, aumento de marcadores inflamatorios) y de imagen (es decir, el gas en las colecciones peripancreáticas) son predictores precisos de necrosis infectada en la mayoría de los pacientes. Si bien el diagnóstico de infección puede confirmarse mediante aspiración con aguja fina, existe un riesgo de resultados falsos negativos (GRADO 1C, acuerdo fuerte).

30. Las indicaciones para la intervención (ya sea radiológica, endoscópica o quirúrgica) en la PA necrotizante estéril son: 1) Obstrucción gástrica, intestinal o biliar en curso debido al efecto

de masa de la necrosis encapsulada (es decir, arbitrariamente >4-8 semanas después del inicio de la PA), 2) síntomas persistentes (por ejemplo, dolor, “malestar persistente”) en pacientes con necrosis encapsulada, sin signos de infección (es decir, arbitrariamente >8 semanas después del inicio de la PA), 3) síndrome de conducto desconectado (es decir, transección completa del conducto pancreático en presencia de necrosis pancreática) con colección(es) sintomática (por ejemplo, dolor, obstrucción) persistente con necrosis sin signos de infección (es decir, arbitrariamente >8 semanas después del inicio de la PA). (GRADO 2C, acuerdo fuerte).

J. Momento de la intervención en PA necrotizante

31. En los pacientes con PA necrotizante infectada confirmada o sospechosa, la intervención invasiva (es decir, el drenaje percutáneo con catéter, el drenaje / necrosectomía transluminal endoscópica, la necrosectomía mínimamente invasiva o abierta) debe retrasarse, cuando sea posible, hasta al menos 4 semanas después de la presentación inicial para permitir que la colección esté encapsulada (GRADO 1C, fuerte acuerdo).

32. La mejor evidencia disponible sugiere que la necrosectomía quirúrgica debería retrasarse idealmente hasta que las colecciones se hayan encapsulado, típicamente 4 semanas después del inicio de la PA, en todos los pacientes con complicaciones de necrosis. No se han identificado subgrupos que puedan beneficiarse de una intervención temprana o tardía (GRADE 1C, acuerdo sólido).

K. Estrategias de intervención en PA necrotizante

33. La estrategia de intervención óptima para pacientes con PA necrotizante infectada sospechosa o confirmada es el drenaje percutáneo (retroperitoneal) guiado por imagen inicial o el drenaje transluminal endoscópico, seguido, si es necesario, por necrosectomía endoscópica o quirúrgica (GRADE 1A, acuerdo fuerte).

34. El catéter percutáneo o el drenaje transmural endoscópico debe ser el primer paso en el tratamiento de pacientes con PA necrotizante infectada presunta o confirmada (GRADE 1A, acuerdo fuerte).

35. No hay datos suficientes para definir los subgrupos de pacientes con PA necrotizante infectada de sospecha o confirmada que se beneficiarían de una estrategia de tratamiento diferente (GRADE 2C, acuerdo fuerte).

L. Momento para la colecistectomía

36. La colecistectomía durante el ingreso de PA biliar leve, parece segura y se recomienda. La colecistectomía posterior al ingreso hospitalario por una PA biliar leve, se asocia con un riesgo sustancial de reingreso por eventos biliares recurrentes, especialmente PA biliar recurrente (GRADE 1C, acuerdo fuerte).

37. La colecistectomía se debe retrasar en pacientes con colecciones peripancreáticas hasta que las colecciones se resuelvan o si persisten más de 6 semanas, momento en el cual la colecistectomía se puede realizar de manera segura (GRADE 2C, acuerdo fuerte).

38. En pacientes con PA biliar que se han sometido a una esfinterotomía y son aptos para la cirugía, se recomienda la colecistectomía, porque la CPRE y la esfinterotomía previenen la recurrencia de la pancreatitis biliar pero no la enfermedad de la vesícula biliar relacionada con cálculos biliares, es decir, el cólico biliar y la colecistitis. (GRADE 2B, acuerdo fuerte).

11. Evidencia actual sobre el soporte nutricional en PA

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de estudios que incluyen los términos: “Acute pancreatitis” en PubMed, MEDLINE y Embase de todas las publicaciones realizadas entre enero de 2007 y diciembre de 2017. La búsqueda fue hecha usando el Medical Subject Headings (MeSH): con el término descrito y “oral refeeding”, combinado con el operador AND. Otros términos usados fueron: “diet”, “early oral nutrition”, “refeeding”, “randomized controlled trial”, “clinical trial”, “systematic review” y “meta-analysis”. Se revisaron todos los resúmenes y según los criterios de inclusión y exclusión fueron elegidos.

Se incluyeron todos los estudios randomizados, en literatura inglesa. Se definieron como criterios de inclusión indispensables, aquellos parámetros considerados condición sine qua non en la búsqueda y son: 1) Los pacientes con PA recibían dieta oral, 2) Evaluaban la estancia hospitalaria, 3) Eran estudios comparativos. Otras variables consideradas fueron: tipo de dieta, marcadores nutricionales, parámetros inflamatorios, complicaciones, comparación con otro tipo de dieta o inicio convencional. También se incluyeron los meta-análisis o revisiones que estuvieran publicados en revistas de alto impacto. Los artículos de casos clínicos y los estudios comparativos que utilizaban NE por sondas o con NPT fueron excluidos. Se incluyó un meta-análisis sobre NE porque trata sobre el tiempo de inicio de la NE.

Todos los estudios seleccionados^{18-23,27-30}, fueron randomizados. Se utilizó para su evaluación la CONSolidate Standards Of Reporting Trials (CONSORT) que incluye 25 ítems agrupados en 6 puntos: título y resumen, introducción, metodología, resultados, discusión y otra información⁵¹.

Se encontraron 10 artículos que cumplían los criterios de inclusión descritos. Los estudios fueron divididos según el tipo de comparación que se realizó, así: seis, compararon el momento de inicio de la dieta y cuatro compararon el tipo de dieta oral iniciada. En la Tabla 2 se muestran las características de los estudios.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión sobre PA y dieta oral temprana del estudio PADI. 2017-2019.

Estudios	Período de estudio	Diseño del estudio	Tipo de PA	Grupo	Número de pacientes	Condición inicio de dieta	Tipo de dieta	Estancia Hospitalaria (días)	Estancia Hospitalaria (p<0.05)	
Comparan el momento de inicio de dieta	Eckerwall, 2007¹⁸	2003-2005	Randomizado, Controlado	Leve	EORF	29	Inmediatamente si toleraba	Beber y comer	4 (2-10)	<0,05
					CORF	30	Descrito como la forma tradicional	Dieta progresiva	6 (2-14)	
	Teich, 2010¹⁹	2006-2008	Multicentrico, Randomizado	Leve	EORF	69	Alivio de dolor	Dieta baja en grasa y té	7 (5-10.5)	0 , 3 15
					CORF	74	Nivel de lipasa ≤ 2 veces LMS	Dieta baja en grasa y té	8 (5.75-12)	
	Li, 2013²⁰	1 año - 2009	Randomizado, Controlado	Leve	EORF	75	Sensación subjetiva de hambre	Dieta progresiva de líquidos claros a LFSD	6.8 ± 2.1	<0,001
					CORF	74	Ausencia de dolor abdominal; descenso de amilasa y lipasa; peristaltismo presente y sensación subjetiva de hambre	Dieta progresiva de líquidos claros a LFSD	10.4 ± 4.1	
	Lariño-Noia, 2014²¹	2 años	Randomizado, Controlado	Leve	EORF	20	Peristaltismo presente	Progresiva de 1207 a 1470, y luego 1767 kcal durante 3 días	7 (4-16)	<0,001
						17		1767 kcal de inicio	7.5 (4-18)	
					CORF	17	Peristaltismo presente, no dolor abdominal, no fiebre, descenso de lipasa, y leucocitos por debajo de 15000/mm ³	Progresiva de 1207 a 1470, y luego a 1767 kcal durante 3 días	6 (4-15)	
						18		1767 kcal de inicio	4 (3-9)	
	Zhao, 2015²²	2011-2013	Randomizado, Controlado	Moderada o grave	EORF	70	Sensación subjetiva de hambre	Dieta oral	13.7 ± 5.4	0,0398
					CORF	76	Dolor abdominal resuelto y marcadores bioquímicos normales	Dieta progresiva de líquidos claros a LFSD	15.7 ± 6.2	
	Khan, 2017²³	2015-2016	Randomizado, Controlado	Leve	EORF	30	Dentro de la 12 horas de presentación y sensación subjetiva de hambre	No hay características de la dieta	10.03 ± 1.75	<0,001
					CORF	30	Después de 12 horas de presentación	No hay características de la dieta	7.8 ± 2.14	
Presente estudio, 2019	2017-2019	Randomizado Multicéntrico	Leve o Moderada	EORF	71	Inmediatamente al ingreso	LFSD	8.8 (7.9)	<0,001	
				CORF	60	Dolor abdominal resuelto y marcadores bioquímicos normales	Dieta progresiva de líquidos claros a LFSD	3.4 (1.7)		

Estudios		Periodo de estudio	Diseño del estudio	Tipo de PA	Grupo	Número de pacientes	Condición inicio de dieta	Tipo de dieta	Estancia Hospitalaria (días)	Estancia Hospitalaria (p<0.05)
Compara el tipo de dieta	Jacobson, 2007²⁷	1999-2005	Randomizado, Controlado	Leve	CLD	55	Síntomas y signos habían mejorado (según criterio médico)	CLD	4 (3-5)	0,72
					LFSD	66		LFSD	4 (3-6)	
	Sathiaraj, 2008²⁸	2007-2008	Randomizado, Controlado	Leve	CLD	49	Dolor abdominal, náuseas y vómitos habían mejorado y peristaltismo presente	CLD	5.92 ± 2.978	<0,001
					SD	52		LFSD	8.71 ± 4.995	
	Moraes, 2010²⁹	2004-2008	Randomizado, Controlado	Leve	CLD	70	No dolor abdominal, náuseas y vómitos y no dolor a la palpación de abdomen; peristaltismo presente y sensación subjetiva de hambre	CLD	8.2 ± 2.6	0,32
					LFSD	70		LFSD	8.2 ± 2.4	
					SD	70		FSD	7.5 ± 3.5	
	Rajkumar, 2013³⁰	2008-2010	Randomizado, Controlado	Leve	CLD	30	Ausencia completa de dolor	CLD	6.91 ± 2.43	<0,001
					SD	30		DS	4.23 ± 2.08	
	Presente estudio, 2019	2017-2019	Randomizado Multicéntrico	Leve o Moderada	EORF	71	Dolor abdominal resuelto y marcadores bioquímicos normales	LFSD	8.8 (7.9)	<0,001
					CORF	60		CLD	3.4 (1.7)	

1. Tiempo óptimo para el inicio de dieta oral en pacientes con PA

Con respecto a la nutrición en pacientes con PA, clásicamente se consideraba que el inicio de dieta oral podría causar una recaída en el dolor o exacerbar un episodio de PA y por tanto el ayuno facilitaba el reposo pancreático y permitía la recuperación de este tipo de pacientes³¹. Estudios experimentales, observaron que las ratas con NPT tenían cambios inflamatorios mas graves comparado con las que iniciaron dieta oral a pesar de niveles altos de enzimas pancreáticas en sangre^{18,26}.

Varios estudios que analizaron el inicio de dieta oral temprana, confirman que se reduce la estancia hospitalaria y no se ha demostrado implicaciones en morbilidad y mortalidad al compararse con el método convencional de inicio de dieta en PA⁶⁻²⁶.

En un meta-análisis²⁵ se han observado mejores y significativos resultados en mortalidad cuando la NE es iniciada en las primeras 24 horas de ingreso comparada cuando se realiza a las 24-72 horas. Aún así el tiempo óptimo para el inicio de NE no queda claro, por diversos motivos: 1) los estudios fueron arbitrariamente divididos en <24 horas o 24-72 horas según las guías del momento en que se realizó el estudio porque no estaban especificados, 2) los estudios no describían claramente el intervalo entre inicio de síntomas y el ingreso y 3) la intervención en el grupo control no era consistente en todos los estudios²⁵.

De 2007 a 2017 algunos estudios randomizados¹⁸⁻²³ fueron realizados para investigar el tiempo óptimo para el inicio de dieta oral temprana (Tabla 2). Tras la revisión de éstos estudios, no se llega a ninguna conclusión en cuanto al tiempo de inicio de la dieta. Aunque demuestran una mejoría en la estancia hospitalaria, los tiempos de estancia son muy variados, probablemente porque las condiciones establecidas para el inicio de dieta oral varían en todos los estudios (“inmediatamente”, alivio del dolor, sensación subjetiva de hambre, peristaltismo presente), la forma de inicio y tipo de dieta no son homogéneos (dieta baja en grasa, dieta progresiva, o no se especifican las características de la dieta utilizada). Excepto en tres de los estudios²⁰⁻²², el resto de autores no predefinieron las condiciones al alta hospitalaria. Esta falta de homogeneidad y el número escaso de pacientes en la mayoría de los trabajos hace que se concluya en recientes meta-análisis^{25,26} que aún no existe consenso sobre la definición del tiempo exacto para el inicio de la dieta temprana.

2. Tipo de dieta oral de inicio en pacientes con PA

Los cuatro estudios analizados²⁷⁻³⁰ (Tabla 2) sobre este tema, son homogéneos en las condiciones para iniciar dieta oral y los grupos de comparación son similares: dieta líquida, blanda o sólida. Estos estudios demuestran que la dieta oral temprana, con dieta sólida es segura en los pacientes con PA leve y podrían obtener mejores resultados clínicos. Un meta-análisis muestra una reducción en la estancia hospitalaria en los pacientes que recibieron dieta blanda o sólida³¹.

12. Calidad de vida

La calidad de vida relacionada con la salud indica la forma en que la enfermedad causante de dolor y disfunción física, provoca limitaciones o alteraciones en todas las esferas de bienestar de la vida diaria de los individuos. Estas limitaciones multimodales no es posible observarlas directamente, pero se pueden deducir de forma indirecta a través de indicadores que están

ya reflejados en un cuestionario como el SF-36 o su versión mas corta el SF-12 que han sido validados en diferentes estudios⁵².

La patologías agudas como la PA afectan la calidad de vida del paciente porque le impiden o dificultan su desarrollo físico, fisiológico, psicológico y social. Sin embargo, a pesar de la existencia de varias publicaciones, los efectos inmediatos y a corto plazo de la PA sobre la calidad vida son desconocidos y el efecto de las diferentes estrategias de tratamiento en la calidad de vida no ha sido estudiado. Tampoco existen directrices en el campo de la pancreatología que recomienden herramientas que evalúen la calidad de vida⁵³.

Ante la no existencia de cuestionarios específicos para patologías agudas como la PA y la constante aplicación en diversos estudios de cuestionarios como el SF-12, consideramos aplicar este cuestionario en el presente estudio, lo que permitió una medición del efecto de la intervención realizada.

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

El inicio de dieta oral inmediatamente al ingreso hospitalario en casos de PA leve o moderada, reduce la estancia hospitalaria y las complicaciones, sin afectar la calidad de vida y disminuyendo los costes hospitalarios.

Objetivos

Objetivo principal

Determinar si en los pacientes con PA leve o moderada, el inicio inmediato de dieta oral, puede disminuir la estancia hospitalaria sin incrementar los efectos adversos.

Objetivos secundarios

1. Analizar si hay diferencias entre grupos en el número de días de estancia hospitalaria.
2. Analizar si hay diferencias entre grupos en cuanto a las complicaciones derivadas de la PA (progresión de la PA, infección, necesidad de procedimientos invasivos, ingreso en UCI, traslado hospitalario, mortalidad).
3. Analizar si hay diferencias entre grupos en referencia al control de dolor o recaída por dolor durante el ingreso, al momento del alta hospitalaria, en el control en consultas externas.
4. Analizar si hay diferencias entre grupos con respecto a los parámetros nutricionales.
5. Evaluar los resultados de la intervención realizada en cada grupo con respecto a calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario de Salud SF-12).
6. Analizar los costes hospitalarios generados para cada grupo de tratamiento.

V. JUSTIFICACIÓN

La PA es la tercera causa de ingreso hospitalario por enfermedad gastrointestinal^{1-7,41,42}. En España la incidencia anual de la PA es de 72 pacientes por 100.000 habitantes⁴³ y a nivel mundial se ha visto un incremento en la incidencia global^{41,42,44}.

En Estados Unidos el coste anual es de 2.5 billones de dólares^{1-7,41,42,44} y en Canadá la quinta causa de mayor coste hospitalario³³. Un estudio reciente³³ demuestra que una buena parte de los costes hospitalarios originados por esta patología, es debido al no cumplimiento de las guías clínicas y la aplicación infundada del “reposo pancreático”.

El concepto de “reposo pancreático” era considerado una estrategia de tratamiento indiscutible, pero recientemente se ha demostrado que el ayuno potencia la respuesta inflamatoria sistémica e incrementa el riesgo de infección grave en la PA⁷⁻¹⁰.

La literatura actual ha demostrado, que la NE o la dieta oral temprana⁶⁻¹⁷, se asocian con una disminución del dolor y de la estancia hospitalaria, sin efectos adversos⁷⁻¹¹. Las guías clínicas también proponen la NE o la dieta oral temprana, pero la definición de “temprana” no está claramente establecida en recientes meta-análisis debido a la heterogeneidad en la metodología de los estudios analizados^{25,26}.

Esta imprecisión al definir el término “temprana” para el inicio de la dieta⁷⁻²⁶ puede causar el incumplimiento de las guías clínicas por parte de los diferentes profesionales³³. En las conclusiones de recientes meta-análisis y revisiones sistemáticas, se comenta la importancia de realizar más estudios que definan correctamente este término, de tal manera que repercuta en la reducción de la estancia hospitalaria y las complicaciones graves de una PA, con el consiguiente ahorro económico en los sistemas de salud.

La justificación del presente proyecto es precisamente definir el término temprano, considerando que los pacientes pueden iniciar inmediatamente la dieta sólida baja en grasas según tolerancia del propio paciente.

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, en el que se comparan pacientes que ingresan con el diagnóstico de PA e inician dieta según dos regímenes distintos. En el grupo EORF se inicia la dieta baja en grasas desde el mismo momento del ingreso según requerimientos y tolerancia del propio paciente, mientras que en el grupo CORF, los pacientes siguen el régimen de dieta convencional, iniciando progresivamente la dieta en función de los parámetros clínicos y analíticos.

El objetivo principal es evaluar la estancia hospitalaria y los objetivos secundarios incluyen los resultados clínicos, calidad de vida y costes, así como la definición precisa del tiempo óptimo para iniciar la dieta oral temprana.

Se trata de un estudio sin finalidad económica que surgió de la iniciativa del servicio de cirugía general y digestiva del Consorci Sanitari de Alt Penedès i Garraf y del Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona para generar una evidencia sólida, que pueda resultar en la implementación de un protocolo asistencial que permita mejorar el manejo de los pacientes con PA y optimizar los gastos en salud.

Para obtener resultados con potencia y significación estadística suficiente y para extraer conclusiones firmes, y demostrar la aplicabilidad en cualquier centro hospitalario, el estudio de diseño multicéntrico con la participación de los siguientes centros: Consorci Sanitari de Alt Penedès i Garraf, del Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Hospital Moisès Broggi de Sant Joan Despí y el Hospital Clinic Universitari de Barcelona.

VI. MÉTODO

DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

1. Definiciones

Dolor: El nivel de dolor abdominal que presenta el paciente se midió en Urgencias, durante el ingreso y en cada uno de los controles ambulatorios mediante una escala visual analógica (EVA) de 0 a 10.

Clasificación ASA: Clasificación de estado del paciente según la American Society of Anesthesiologist (Tabla 3)

Tabla 3. Clasificación según el estado físico. American Society of Anesthesiologist (ASA) Grado

Grado	Características del paciente
I	Normal, sano
II	Con enfermedad sistémica leve a moderada, sin limitaciones funcionales
III	Con enfermedad sistémica moderada a grave, limitante pero no incapacitante
IV	Con enfermedad sistémica grave e incapacitante, con amenaza para su vida
V	Moribundo, que no se espera que sobreviva 24 horas, con cirugía o sin ella
VI	Con muerte cerebral, sus órganos son para trasplante

Intolerancia a la dieta: el paciente no tolera la dieta oral por recaída del dolor (escala de dolor >5/10 que no cede con la pauta analgésica establecida), náuseas o más de 2 episodios de vómitos (no controlados con antieméticos) después del inicio de la dieta. Incapacidad de ingerir al menos el 50% de las comidas.

Tolerancia a la dieta: los síntomas que se presentan son controlados con el tratamiento médico establecido y el paciente puede ingerir al menos el 50% de las comidas.

2. Descripción general del estudio

Se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto y controlado.

Los pacientes diagnosticados de PA potencialmente elegibles para el estudio fueron informados sobre las características del mismo y lo que representaba su participación, utilizando la hoja de información del paciente (Anexo 1). Se solicitó el consentimiento informado por escrito (Anexo 2) y se dejó constancia del proceso en la historia clínica del paciente en función de los criterios de inclusión y exclusión.

Para considerar si un paciente era potencialmente elegible se llevó a cabo una historia clínica completa y exploración física, registrando los signos vitales, analítica, imagen de radiología y se anotaron los medicamentos que tomaba el paciente de forma crónica. El dolor se valoró con la escala EVA de 0 a 10.

Se realizó la aleatorización en el momento del ingreso o hasta un máximo de 12 horas después

del ingreso. Se asignó de forma aleatoria a cada paciente a una de las dos ramas de tratamiento del estudio y se realizó un control de seguimiento hasta tres meses después del alta hospitalaria. La aleatorización se realizó mediante un número aleatorio generado por ordenador y estratificado para cada centro. Cada número aleatorio, con la estrategia de tratamiento asignada estaba en un sobre cerrado y se distribuyó a cada centro. Los cirujanos de guardia en los diferentes centros, que no necesariamente era el investigador coordinador, fueron responsables del reclutamiento y de la asignación de tratamiento según cada sobre numerado secuencialmente para evitar sesgos de inclusión.

Los pacientes fueron aleatorizados en una de las siguientes pautas de tratamiento:

Tratamiento control (Convencional - CORF): dieta absoluta, líquidos endovenosos, analgesia efectiva con dosis de rescate como habitualmente se hace en este tipo de pacientes. La dieta se inició de forma progresiva, de líquidos claros a dieta sólida según los siguientes criterios: 1) ausencia de dolor abdominal y presencia de peristaltismo; 2) las enzimas pancreáticas estaban por debajo de 2 veces el valor normal; 3) PCR en descenso y nivel de leucocitos <15000/mm³).

Tratamiento experimental (Dieta temprana - EORF): Dieta oral sólida hipolipídica, que se inició desde el mismo momento del ingreso hospitalario, según requerimientos y tolerancia del propio paciente.

Todos los pacientes recibieron adecuado tratamiento de rehidratación con líquidos endovenosos basado en sus parámetros hemodinámicos individuales, se realizó corrección de desequilibrios hidroelectrolíticos, tratamiento de fallo de órgano si estaba presente y analgesia según necesidad.

Se recopiló toda la información referente al tratamiento dietético, los síntomas de recaída o mala evolución. Los pacientes fueron ingresados hasta la recuperación de su cuadro según criterios clínicos establecidos.

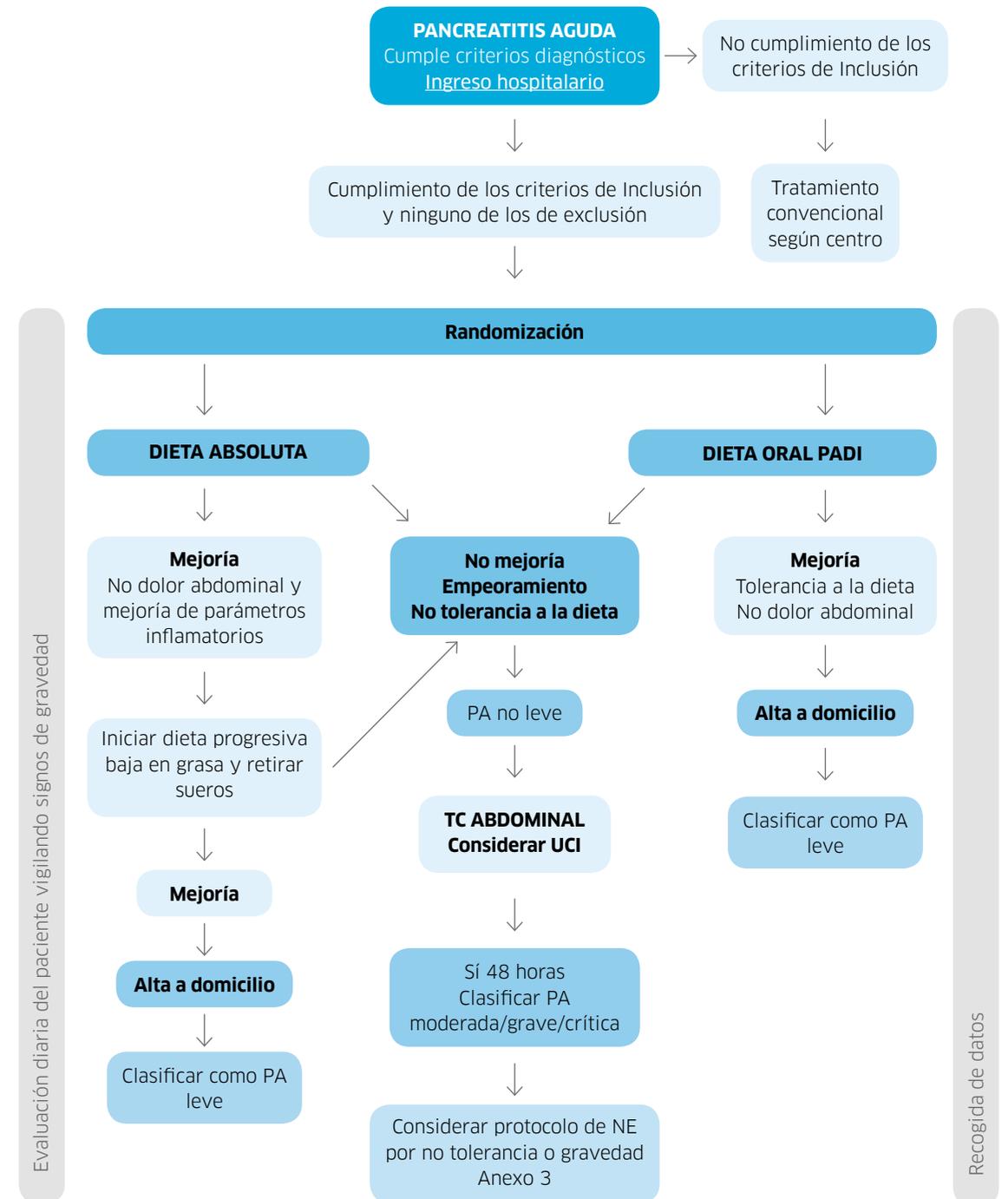
En los dos grupos, los pacientes tuvieron un control clínico estrecho, siendo valorados cada día durante el ingreso por el equipo médico tratante. Tras el alta hospitalaria se realizó un control en consultas externas entre el primer y tercer mes. En el control se hizo una valoración global del enfermo: examen físico, escala de dolor, síntomas gastrointestinales, tolerancia a la dieta, peso del paciente, analítica y aplicación del cuestionario SF-12 para medición de calidad de vida (Anexo 3).

La PA fue clasificada según la evolución del paciente y teniendo en cuenta la clasificación Internacional Multidisciplinaria de PA⁴⁷. Se utilizó la escala SIRS para la evaluación de gravedad en el momento del ingreso. Fue muy importante establecer el riesgo o diagnóstico certero de la gravedad de la PA con la evaluación de SIRS y utilizando el sistema de puntuación de modificado de Marshall (Tabla 1), cada día de estancia hospitalaria en caso de fallo de órgano persistente. En los pacientes que fueron asignados al grupo experimental (EORF) se previno la intolerancia a la dieta administrando tratamiento médico y no se retiró la dieta, explicándole al paciente que podía continuar, sin ningún detrimento en su evolución clínica. Sí durante el seguimiento hospitalario, se detectó empeoramiento clínico del paciente o un mal control sintomático a pesar de tratamiento específico, se reconsideró la continuidad de la dieta o cambio a NE por

SNG y la necesidad de UCI y/o pruebas o intervenciones complementarias como se estipuló en el protocolo de actuación en caso de no tolerancia a la dieta o gravedad del paciente (Anexo 4).

Fueron prioritarias las analíticas del día del ingreso, inicio de dieta y alta hospitalaria.

Figura 1. Flujo de tratamiento.



3. Variable principal

Días de estancia hospitalaria definida como los días que el paciente pernoctó en el hospital.

4. Variables secundarias

Síntomas de PA

Resultados de analítica relacionados con respuesta inflamatoria al ingreso durante los días de hospitalización.

Parámetros nutricionales: peso (al ingreso, 1-2 veces por semana y el día del alta), talla, IMC, albúmina, pre-albúmina, triglicéridos, colesterol.

Intensidad del dolor durante cada día de ingreso hospitalario según EVA

Porcentaje de platos consumidos por el paciente en cada dieta

Causas de no tolerancia a la dieta

Frecuencia, causa y tratamiento de complicaciones agudas

Número de procedimientos invasivos por complicaciones agudas

Frecuencia de aparición de efectos secundarios relacionados con la dieta

Calidad de vida (Cuestionario SF-12, Anexo 3)

Costes hospitalarios

5. Fin del estudio

Se consideró que un paciente finalizaba su participación en el estudio cuando tenía alguna de las siguientes circunstancias:

Cumplir hasta 3 meses de seguimiento según el protocolo.

El paciente retiraba su consentimiento para continuar en el estudio.

Fallecimiento.

SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

1. Criterios de inclusión

Edad mayor de 18 años

Cumplir al menos dos de los tres criterios diagnósticos de PA: 1. Signos clínicos de pancreatitis aguda; 2. Incremento de la amilasa o lipasa sérica de 3 veces el límite superior de la normalidad; 3. Ecografía o TC abdomen que confirme diagnóstico de PA.

Aleatorización antes de las 12 horas del ingreso hospitalario.

Pacientes que dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

Capacidad cognitiva adecuada.

2. Criterios de exclusión

Pacientes embarazadas o en lactancia materna.

Cuando se consideró que el paciente no podía ingerir dieta oral por razones diferentes a la PA.

Síntomas de más de 96 horas antes del ingreso hospitalario.

Cáncer de páncreas, cirugía de páncreas o traumatismo pancreático.

Pancreatitis post CPRE

Pancreatitis crónica.

Síndrome de intestino corto.

Aleatorización tras más de 12 horas del ingreso hospitalario.

PARÁMETROS EVALUADOS

1. Características básicas de los pacientes

Se recogió información sobre las siguientes variables:

Hospital de origen

Variables descriptivas de la población: edad, sexo, consumo de alcohol y comorbilidades (ASA).

Fecha de inicio de síntomas

Tipo de PA (Según la Clasificación internacional multidisciplinaria⁴⁷)

Causa de PA

Fecha de diagnóstico e ingreso hospitalario y fecha de alta a domicilio.

Comprobación de firma de consentimiento informado

Dieta: si/no, fecha de inicio de dieta, tolerancia a la dieta

2. Datos de seguimiento hospitalario

Parámetros clínicos: tensión arterial media, frecuencia cardiaca, temperatura, peso corporal, talla, ictericia, peristaltismo, escala de Glasgow.

Parámetros analíticos: Leucocitos, PCR, amilasa, lipasa, plaquetas, glucosa, creatinina, colesterol, triglicéridos, albúmina, pre-albúmina, bilirrubina, PaO₂ (para pacientes en UCI).

Intensidad de dolor (escala numérica EVA 0-10): 0 representa no dolor y 10 el peor dolor posible. Se considero que el paciente tenía dolor mínimo o nada de dolor si la escala era menor o igual a 2.

Fecha de inicio de dieta oral, NE y de NPT.

Criterios de tolerancia a la dieta: Vómitos, peristaltismo, porcentaje de platos tolerados.

Fecha de inicio de dieta oral, NE y de NPT.

Complicaciones derivadas de la PA: locales o sistémicas.

Intervenciones hospitalarias: se realizó CPRE, colecistectomía, drenaje percutáneo, necrosectomía.

Traslado a UCI: Fecha y causa

Reingreso hospitalario: debido a exacerbación de dolor abdominal dentro de primera semana de alta hospitalaria.

Fecha de inicio de antibiótico, tipo de antibiótico, causa de inicio de antibiótico

Fecha de inicio de insulina

Tipo y fecha de intervenciones endoscópicas, radiológicas o quirúrgicas

Fecha de traslado a otro hospital

Mortalidad: fecha y causa de exitus.

3. Criterios para el alta hospitalaria

Tolerancia $\geq 75\%$ de la dieta

Ausencia de náuseas o vómitos

Dolor controlado con analgesia, EVA ≤ 2

Si hubo prolongación de estancia hospitalaria por programación de colecistectomía, resolución de otra patología no dependiente de la PA o espera para centro de convalecencia, se tomó como fecha de alta en el momento que se cumplieran las 3 primeras condiciones.

4. Datos de seguimiento posterior al alta hospitalaria

Parámetros clínicos: frecuencia cardiaca, tensión arterial media, peso corporal.

Parámetros analíticos: Amilasa, lipasa, glucosa, creatinina, albúmina, pre-albúmina.

Intensidad de dolor según escala EVA

Tolerancia a la dieta

Cuestionario de salud SF-12 (Anexo 3)

5. Calidad de vida y costes hospitalarios

La calidad de vida, se evaluó por el cuestionario SF-12 en el control después del alta. Se realizaron 12 preguntas que evaluaron ocho dimensiones del perfil de salud, resumidas en dos componentes: físico (función física, rol físico, dolor corporal, salud general) y mental (salud mental, vitalidad, función social y rol emocional).

Debido a la variabilidad de los costes en cada centro hospitalario, el análisis de costes fue realizado en el hospital coordinador del estudio. El departamento financiero aportó los datos de costes variables y fijos. El coste total de cama por grupo de tratamiento se baso en la media de estancia hospitalaria calculada para cada grupo de tratamiento.

MEDIDAS PARA MINIMIZAR EL SESGO

1. Ciego del estudio

Se establecieron unos criterios claros para el diagnóstico de PA, el ingreso hospitalario y para el alta hospitalaria con el fin de evitar el sesgo por la opinión subjetiva del equipo tratante

2. Criterios diagnóstico, ingreso y alta

En el momento de la aleatorización, para evitar sesgos de inclusión cada centro tenía sobres cerrados y numerados secuencialmente. Posteriormente el estudio era abierto para pacientes e investigadores.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Estadística descriptiva del día de ingreso

Para las variables categóricas se realizó un test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se ha realizado un ANOVA de dos factores considerando el hospital como bloque y obteniendo los p-valores por test de permutaciones.

2. Análisis de variables seguimiento

Se realizó el análisis de los valores de las variables de seguimiento en tres controles:

1. Control el día del ingreso
2. Control el día del inicio de la dieta
3. Control el día de alta

Para las variables cuantitativas se realizó un ANOVA de medidas repetidas. En el caso de la variable dolor abdominal los p-valores se obtuvieron a través de un test de permutaciones dada la naturaleza discreta de la misma. Sí el ANOVA era significativo se procedió a realizar las comparaciones múltiples entre los diversos controles dentro de un mismo grupo y par los incrementos entre controles entre los dos grupos. Las comparaciones se realizaron utilizando el test no paramétrico de Wilcoxon para datos apareados o independientes según el caso y los p-valores se corrigieron para comparaciones múltiples utilizando el método “False Discovery Rate”⁵⁴. Para las variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher y el test de McNemar⁵⁵ para datos apareados para analizar las tablas de contingencia resultantes.

3. Análisis de los días de estancia hospitalaria y días de dieta oral

Se ajustó un modelo de regresión lineal, previa transformación logarítmica de la variable respuesta y utilizando como variables predictoras iniciales aquellas que en el análisis univariante

demonstraron una relación con la respuesta. Posteriormente el modelo final se obtuvo seleccionando las variables predictivas por el método Lasso⁵⁶.

4. Relación de los días de ingreso con otras variables

Como un estudio preliminar para analizar qué posibles variables tuvieron una influencia en los días de ingreso se realizó un análisis univariante sobre la relación de cada variable con el tiempo hasta el alta. Para las variables cuantitativas se calculó el coeficiente de correlación de Spearman y la significación del mismo. Para las variables categóricas se realizó un test de Kruskal-Wallis considerando como factor la variable categórica. En ambos casos se presentan los p-valores que sirvieron como orientación para seleccionar aquellas posibles variables que puedan influir en los días de ingreso. Dichas variables fueron utilizadas en la construcción de un modelo multivariante de predicción de los días de ingreso. Los cálculos se realizaron con el software R versión 3.5.3⁵⁷ y los packages ImPrm⁵⁸, ez⁵⁹ y glmnet⁶⁰.

5. Tamaño previsto de la muestra

Se calculo de forma retrospectiva la estancia hospitalaria en el hospital coordinador del proyecto, que resultó ser 5 días de mediana, con un rango entre 3-10 días. Un tamaño de la muestra de 60 pacientes por cada rama del estudio (total 120 pacientes) fue calculado para detectar una reducción de la duración de estancia hospitalaria en 2 días, con 80% de potencia y un valor a de 0.05. Se consideró un 10% de drop-outs.

CONTROL DE CALIDAD Y GARANTÍA DE CALIDAD

1. Control de calidad

Se realizó una monitorización de los datos recogidos y de la conducción del estudio por parte de la Direcció de Recerca, Innovació i Docència del Consorci Sanitari del Garraf que está especialmente entrenado en las normas de Buena Práctica Clínica.

2. Acceso directo a los datos / Documento fuente

El monitor o monitores del estudio tuvieron acceso a los datos originales y documentos fuente del estudio con el fin de realizar la verificación de los mismos.

El estudio puede ser revisado y auditado a instancias del promotor del centro donde se realice la investigación o por las autoridades sanitarias que así lo requieran.

En el caso de que se realice una auditoría del estudio, los autores que la realicen, así como también las autoridades sanitarias que puedan requerirlo con finalidades inspectoras relacionadas con el estudio, pueden también tener acceso a los datos del paciente. Los cuadernos de recogida de los datos serán archivados por la Direcció de Recerca, Innovació i Docència del Consorci Sanitari del Garraf.

ASPECTOS ÉTICOS

1. Condiciones generales

Este estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y con las normas de Buena Práctica Clínica, tal como se describe en:

Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica clínica 1996. Directiva 91/507/EECC: Normas sobre Buena Práctica Clínica para ensayos con productos médicos en la Comunidad Europea.

Declaración de Helsinki referente a la investigación médica en seres humanos (“Recomendaciones para los médicos que participan en investigación biomédica con seres humanos”). Una copia de la Declaración de Helsinki se encuentra en el anexo 5 y puede accederse a ella a través de la página web de la Organización Médica Mundial <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.

El estudio fue evaluado y aceptado por el Comité Ético de Investigación de la Fundació Unio Catalana d'Hospitals código CEIC 17/05; el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clinic de Barcelona Reg. HCB/2018/0034; y por el Comité de Investigación con medicamentos del Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili código CEIC 058/2017.

El estudio se registró en [WWW.clinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03829085)

2. Consentimiento informado

El investigador/coordinador de cada centro se responsabilizó de suministrar a cada paciente (o representante legalmente autorizado) una hoja de información (Anexo 1) en la que se explicaba la naturaleza del estudio sus propósitos, procedimientos, duración prevista y los potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación en el estudio, así como cualquier inconveniente que este le pudiera suponer. Cada uno de los participantes fue advertido que su participación en el estudio era voluntaria y que podía abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afectara a su tratamiento médico posterior, ni a su relación con el médico que le trataba.

Asimismo el investigador se responsabilizó de obtener el consentimiento informado (Anexo 2) mediante un escrito estándar, con un lenguaje fácilmente comprensible para el participante antes de proceder a cualquier procedimiento médico propio del estudio. El paciente firmó y colocó la fecha. El investigador/coordinador de cada hospital fue responsable de que no participara un paciente en el estudio sin haber obtenido previamente su consentimiento voluntario por escrito.

GESTIÓN DE DATOS Y MANTENIMIENTO DE REGISTRO

1. Cuaderno de recogida de datos

Por cada paciente incluido en el estudio se cumplimentó un cuaderno de recogida de datos (CRD) desde el ingreso hospitalario, cada día de ingreso y para el seguimiento en consultas externas (Anexo 6). No se identificó a los sujetos mediante el nombre o las iniciales en el CRD ni en ningún documento de ensayo. La única identificación aceptable que aparece en el CRD o en otros documentos es el número exclusivo de identificación del sujeto.

Todos los CRD fueron rellenados por el personal debidamente autorizado para ello en cada institución.

El investigador conservó los registros y datos durante el ensayo en cumplimiento de todas las disposiciones legales y reglamentarias vigentes. Todos los datos fueron respaldados por documentos originales en cada centro. Se conservó cualquier registro o documento utilizado como fuente de información para su revisión por parte de representantes autorizados del promotor o los organismos reguladores.

Los CRD se rellenaron lo antes posible después de haberse realizado la evaluación. Todas las fechas que aparecen en los CRD referentes a pruebas analíticas, cultivos y otros datos coinciden con las fechas en las que se obtuvieron las muestras o se realizaron los procedimientos.

2. Base de datos del estudio

Para facilitar el análisis estadístico, se creó una base de datos informatizada en el programa SPSS-22 IBM SPSS Statistics (SPSS Inc. an IBM Company), en la que se grabaron la integridad

de los datos procedentes de los CRD, de modo que se creó una réplica exacta de la información contenida en los mismos.

Se realizó un plan de gestión de datos antes del inicio de la definición de la base de datos que se detalló en el proceso de grabación y los controles de errores y consistencia que se realizarán sobre los datos grabados. Se generó un diccionario de variables en el que se detalló las correspondencias entre los datos contenidos en el CRD y las variables de la base de datos, así como las codificaciones empleadas y el significado de los valores grabados.

En caso de inconsistencias o errores en los datos, se generó una solicitud de aclaración destinada a los investigadores para su verificación o corrección que se trataron de manera equivalente a los CRD.

El acceso a la base de datos fue restringido al gestor de datos (entrada, diseño y depuración de datos) y al personal encargado de la transcripción de datos (entrada de datos).

Previamente a la declaración de base de datos definitiva se realizó una comprobación de la consistencia de los valores de los criterios de inclusión / no inclusión, de las evaluaciones clínicas, de los resultados de exploraciones complementarias, de las fechas de visita, del cumplimiento de la dieta y tratamiento recibido, de la información sobre abandonos y de la evaluación de eficacia.

Se declaró una base de datos definitiva que se registró con firma y fecha. Se conservarán dos copias protegidas contra escritura de la misma y se generaron listados en papel de las variables contenidas en la base de datos para su archivo. La base de datos definitiva se destinó al análisis estadístico.

3. Mantenimiento de registro y archivo

Todos los documentos relacionados con el ensayo clínico están guardados en un archivo central a cargo de la Dirección de docencia, recerca i Innovación del Consorci Sanitari del Garraf. La conservación segura e íntegra se asegurará por el tiempo requerido según la legislación vigente y a disposición de la autoridad que lo solicite. Los documentos establecidos son:

Protocolo de trabajo

Modelos de todas las intervenciones empleadas de hoja de información y formulario de consentimiento informado.

Dictamen de comité de ética

Convenios interhospitalarios

Curriculum vitae de todo el personal participante en el estudio

Lista de asignación aleatoria

Cuaderno de recogida de datos individuales

Documentación relativa a los procedimientos de monitorización del estudio

Documentación de la base de datos del estudio y base de datos definitiva

Documentación de la gestión de datos y solicitudes de aclaraciones

Análisis estadístico

Informe final

Certificado de auditorías

Procedimientos normalizados de trabajo aplicados en el estudio

Financiación del estudio y pagos

Correspondencia

4. Confidencialidad de los datos

Los datos personales recogidos y almacenados con motivo del presente estudio fueron tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de 1999. Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación médica. Los pacientes fueron informados de los derechos ARCO (Acceso, Rectificación, Cancelación y Oposición), así como del nombre del responsable del fichero y la dirección en la que pueden ejercer tales derechos, según la información incluida en la hoja de información al paciente.

El investigador aseguró el derecho a la intimidad de los pacientes y protegió su identidad frente a terceras partes no autorizadas. El monitor del estudio tuvo acceso a la identidad y datos del paciente en relación con los procedimientos de monitorización del estudio.

El investigador mantuvo actualizada una lista de identificación de pacientes con la correspondencia entre el nombre, el número de historia clínica y el número o código de identificación del paciente para el ensayo clínico. Se conservó junto con los formularios de consentimiento informado de los pacientes en un archivo único. El código de cada paciente está compuesto por 3 letras que son la abreviatura del hospital de origen y el número de caso según el orden de ingreso en el estudio. Al final del estudio una copia de dicha lista en la que se ocultaron los nombres de los pacientes se incluyó en el archivo maestro de los pacientes.

Las autoridades sanitarias que puedan requerirlo, con finalidades reguladoras relacionadas con el estudio, pueden también tener acceso a los datos de los pacientes.

Todos los participantes en este proyecto de investigación se comprometieron expresamente a no divulgar la identidad de los enfermos tratados y a respetar las reglas de confidencialidad referente a los datos e información a los que tienen acceso al participar en el ensayo.

En caso de transmisión de los datos del estudio a terceros o a otros países, el promotor garantizará un nivel de protección de la confidencialidad equivalente al que otorga la normativa española.

FINANCIACIÓN Y SEGUROS

1. Financiación

Este estudio recibió la beca para la investigación otorgadas por la Societat Catalana de Cirurgia en la convocatoria del año 2017.

2. Seguro

Las intervenciones aplicadas a los pacientes durante su participación en el estudio no se previeron con un riesgo superior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual por lo que fue solicitada la exoneración de contratación de seguro para el presente ensayo clínico.

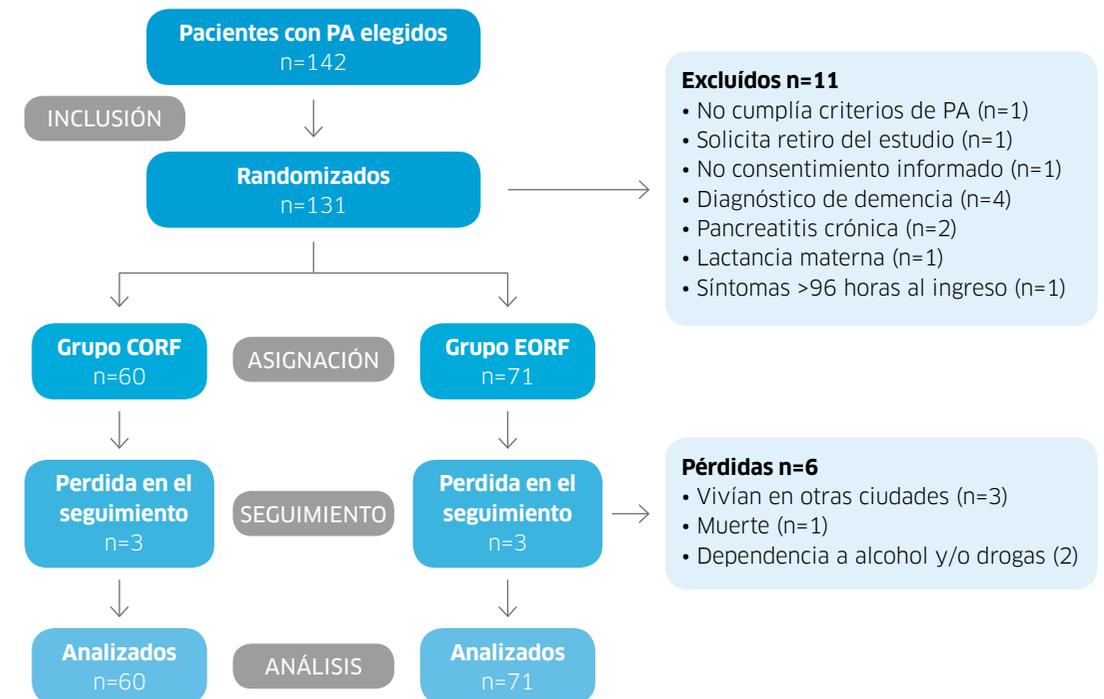
VII. RESULTADOS

Pacientes elegidos y características clínicas

De acuerdo con las guías clínicas del “Consolidated Standards of Reporting Trials” (CONSORT)⁵¹, en la figura 2 se muestra el esquema de pacientes considerados para el estudio. Se incluyeron un total de 142 pacientes con diagnóstico de PA que fueron inicialmente aleatorizados, en los cuatro centros hospitalarios de Catalunya, desde marzo de 2017 a enero de 2019. Posterior a la monitorización de los datos, 11 pacientes fueron excluidos del análisis por no cumplir a cabalidad el protocolo de estudio. Uno, no cumplía los criterios diagnósticos de PA, 1 decidió retirarse del estudio, en 1 no fue localizada la identificación y el consentimiento informado y 8 presentaban al menos un criterio de exclusión (4 pacientes con diagnóstico de demencia, 2 pancreatitis crónicas, 1 en lactancia materna y 1 tenía más de 96 horas de inicio de síntomas en el momento del ingreso). Finalmente fueron incluidos en el estudio 131 pacientes, 60 en el grupo control (CORF) y 71 en el grupo de intervención (EORF). Seis pacientes se perdieron en el seguimiento o control posterior al alta, pero ningún paciente se retiró del análisis. En la tabla 4, se muestra el análisis descriptivo de los dos grupos, con datos demográficos, antropométricos y de laboratorio en el momento del ingreso hospitalario.

Figura 2. Esquema CONSORT

CORF: Inicio de dieta convencional; EORF: inicio de dieta temprana



Grupos de estudio

Los dos grupos fueron comparables en términos de sexo, edad, clasificación ASA, peso, IMC, etiología, signos y síntomas, escala de Glasgow. Los valores analíticos de leucocitos, PCR, amilasa, lipasa, glucosa, albúmina, colesterol y triglicéridos también fueron similares en los dos grupos, excepto las cifras medias de pre-albúmina que fueron más elevadas en el grupo CORF. Diez pacientes cumplieron ≥ 2 criterios de SIRS, en el momento de ingreso, sin diferencia entre grupos (Tabla 4).

Tabla 4. Características basales demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio PADI. 2017-2019

Resultado	Total n=131	Grupo CORF n=60	Grupo EORF n=71	p-valor <0.05	
Edad (media, años) (DS)	67.8 (17.2)	64.9 (17.9)	70.2 (16.4)	0.15	
Sexo - hombre (%)	67 (51.1)	30 (50.0)	37 (52.1)	1.0	
ASA	I (%)	29 (22.1)	13 (21.7)	16 (22.5)	0.3
	II (%)	74 (56.4)	37 (61.7)	37 (52.1)	
	III (%)	23 (17.5)	8 (13.3)	15 (21.1)	
	IV (%)	5 (3.8)	2 (3.3)	3 (4.2)	
Peso (kg)(DS)	74.8 (14.5)	73.7 (14.7)	75.7 (15.1)	1.0	
IMC (kg/m²)(DS)	28.06 (4.9)	27.5 (5.2)	28.5 (4.7)	0.56	
Etiología	Biliar (%)	96 (73.3)	42 (70.0)	54 (76.1)	0.18
	Alcohol (%)	16 (12.2)	10 (16.7)	6 (8.4)	
	Otras (%)	19 (14.5)	8 (13.3)	11 (15.5)	
Días de síntomas antes de ingreso (días)(DS)	1 (1.5)	1 (1.7)	1 (1.3)	1.0	
Signos y Síntomas	Dolor abdominal (EVA) (DS)	6.8 (2.3)	7.2 (2.2)	6.6 (2.3)	0.12
	Dolor y Vómitos (%)	50 (38.1)	24 (40.0)	26 (36)	0.47
	Peristaltismo (presente) (%)	122 (93.1)	53 (88.3)	71 (100)	0.17
Escala de Glasgow (<15)	0	0	0	-	
Amilasa (U/L) (media) (DS)_a	1421.6 (1424.0)	1527.6 (1530.6)	1339.9 (1341.1)	1.0	
Lipasa (IU/L) (media) (DS)_b	4665.8 (4051.7)	5259.7 (4001.6)	4182.5 (4074.3)	0.16	
Leucocitos (10⁹/L) (DS)	9.3 (0.4)	9.2 (0.4)	9.4 (0.3)	0.06	
PCR (mg/dl) (DS)_c	10.0 (22.0)	9.4 (18.1)	10.5 (24.7)	1.0	
Pre-Albúmina (g/L) (DS)_d	0.22 (0.06)	0.24 (0.06)	0.20 (0.06)	0.02	
Albúmina (g/L) (DS)_e	34.7 (5.6)	35.5 (5.7)	34.2 (5.5)	0.94	
Triglicéridos (mg/dl) (DS)_f	153.1 (267.1)	133.6 (106.5)	167.7 (341.6)	1.00	
Colesterol (mg/dl) (DS)_g	168.5 (56.8)	166.9 (46.8)	169.7 (63.6)	0.69	
Glicemia (mg/dl) (DS)_h	135.7 (51.5)	131.6 (42.6)	138.9 (57.6)	0.46	
SIRS_i (%)	10 (7.6)	7 (11.7)	3 (4.2)	0.10	

CORF: Inicio de dieta convencional; EORF: inicio de dieta oral temprana; ASA: clasificación de la "American Society of Anesthesiologists"; IMC: Índice de Masa Corporal; EVA: Escala visual analógica del dolor; SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; DS: Desviación standard. _aNormal:20-104; _bNormal<393; _cNormal<1; _dNormal:0.2-0.4; _eNormal:34-48; _fNormal<150; _gNormal<200; _hNormal:65-110. iSe define SIRS por la presencia de 2 o más criterios: Temperatura: <38°C o >36°C; Frecuencia respiratoria: >20rpm o PaCO₂<32mmHg; Frecuencia cardíaca:>90lpm; Leucocitos: >12 10⁹/L o <4 10⁹/L

VARIABLE PRINCIPAL

Estancia hospitalaria

La media de estancia hospitalaria para los pacientes del grupo CORF fue de 8,8 (DS±7,9) días y para los pacientes del grupo EORF de 3,4 (DS±1,7) días, siendo la diferencia significativa (p<0.001) (Tabla 5). La reducción estimada de los días de ingreso para un individuo EORF es del 51% (IC: 95% (40,5-59,6)). La estimación de Kaplan-Meier del tiempo hasta el alta para cada grupo, también presenta diferencias significativas (p<0.001, Log-rank test) (figura 3).

La variable grupo de tratamiento fue significativa (p<0,001) para la predicción de los días de ingreso en un modelo lineal donde se ajustó para el resto de las variables significativas en el análisis univariante (presencia de vómitos, leucocitos, glicemia, bilirrubina y colesterol).

La media del número de días para el inicio de dieta en el grupo CORF fue de 2.8 (DS±1.7)(Tabla 5). Por definición todos los pacientes del grupo EORF iniciaron la dieta el mismo día del ingreso.

Tabla 5. Resultados del estudio PADI. 2017-2019

Resultado	Grupo CORF n=60	Grupo EORF n=71	p-valor	
Estancia Hospitalaria (Media, días)(DS)	8.8 (7.9)	3.4 (1.7)	<0.001	
Días antes del inicio de dieta (Media, días)(DS)	2.8 (1.7)	0	<0.001	
Días de estancia desde inicio dieta (Media, días)(DS)	5.4 (4.8)	3.1 (1.5)	<0.001	
Uso de opiáceos o analgesia en perfusión	5 (8.3)	0	<0.001	
Intolerancia a la dieta (<50% de platos) (%)	13 (21.6)	1 (1.4)	<0.001	
Causas de intolerancia	Recaída por dolor abdominal (%)	10 (16.7)	0	<0.001
	Vómitos (%)	2 (3.3)	1 (1.4)	0.37
	Inapetencia (%)	1 (1.6)	0	0.44
Progresión de PA a grave o crítica (%)	6 (10.0)	0	<0.006	
Complicaciones (si) (%)	11 (18.3)	3 (4.2)	<0.009	
Intervenciones	Radiológica (%)	2 (3.3)	0	0.19
	Quirúrgica (%)	1 (1.6)	0	0.44
Ingreso en UCI (%)	4 (6.6)	0	0.03	
Mortalidad (%)	1 (1.6)	0	0.44	
Reingreso Hospitalario (%)	5 (8.3)	2 (2.8)	0.15	
Calidad de vida	Pacientes analizados	n=29	n=30	p-valor
	Física (Media)(DS)	49.7 (8.8)	50.2 (7.1)	0.59
	Mental (Media)(DS)	52.7 (9.6)	53.0 (8.6)	0.99

CORF: Inicio de dieta convencional; EORF: inicio de dieta temprana; DS: desviación standard.

Figura 3. Análisis de estancia hospitalaria. 3A. Regresión multivariante ajustado por Lasso. 3B. Curvas de Kaplan-Meier.

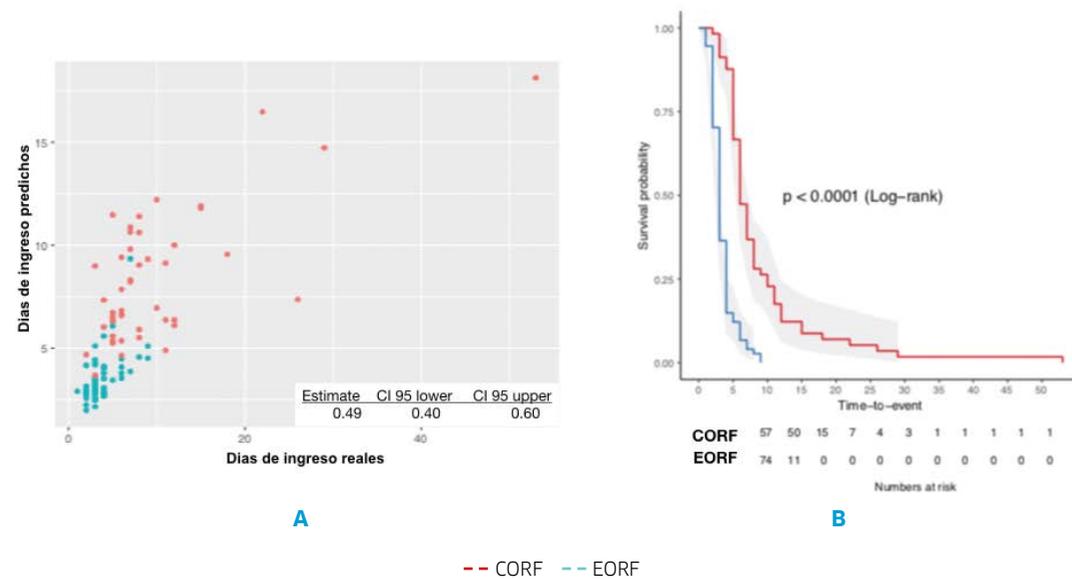
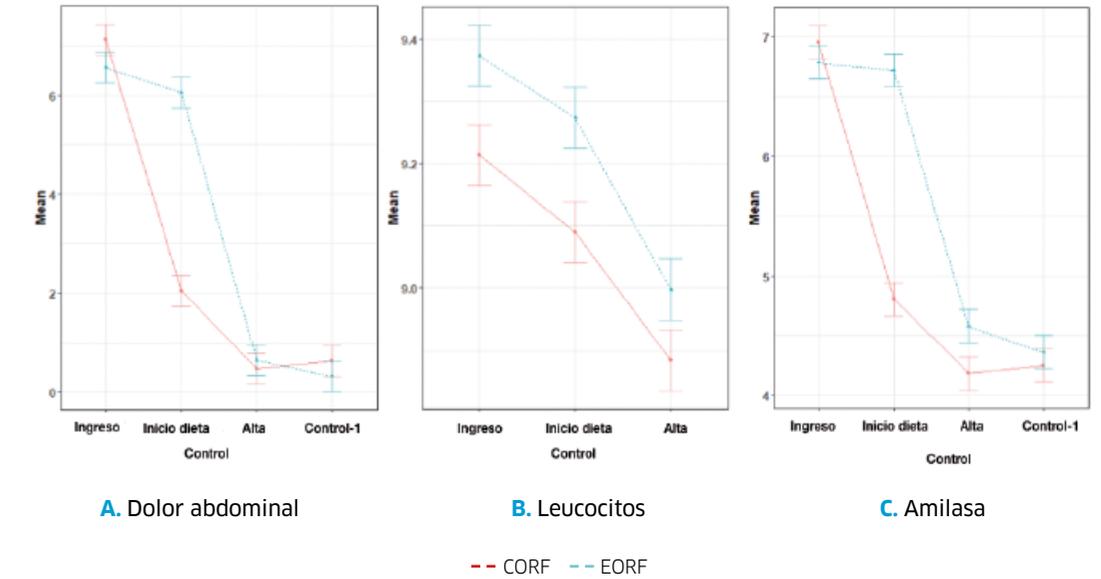


Figura 4. Resultados de dolor abdominal, parámetros inflamatorios y bioquímicos.



VARIABLES SECUNDARIAS

Dolor abdominal

Utilizando la escala de dolor EVA, se produce una reducción significativa a lo largo del tiempo en ambos grupos ($p < 0,001$), sin que exista una diferencia significativa en la reducción global entre grupos ($p = 0,14$) (Figura 4A). El día en que se inicia la dieta (el mismo día del ingreso), la escala de dolor es significativamente mayor en los pacientes del grupo EORF ($p < 0,01$) (Tabla 6). Pero resulta en un control de dolor más rápido ($p < 0,01$) (Figura 4A) y con menos requerimientos de perfusión de analgésicos o de opiáceos comparado con el grupo CORF ($p < 0,001$) (Tabla 5).

Tabla 6. Resultados del día de inicio de dieta oral de los pacientes incluidos en el estudio PADI. 2017-2019

Características	Grupo CORF n=60	Grupo EORF n=71	p-valor
Dolor abdominal (EVA)(DS)	2.0 (0.3)	6.2 (2.6)	<0.001
Peso (kg)	73.2 (13.8)	75.9 (15.2)	0.28
IMC (kg/m ²)	27.3 (5.2)	28.5 (4.7)	0.16
Amilasa (U/L) (media) (DS) _a	298.6 (13.8)	1308 (1346)	<0.001
Lipasa (IU/L) (media) (DS) _b	1388.8 (2080.7)	4136 (4107)	<0.001
Leucocitos (10 ⁹ /L) (DS)	9.09 (0.4)	9.27 (0.5)	0.03
PCR (mg/dl) (DS) _c	14.6 (24.7)	11.8 (26.7)	0.56
Pre-Albúmina (g/L) (DS) _d	0.18 (0.12)	0.20 (0.05)	0.33
Albúmina (g/L) (DS) _e	31.3 (8.2)	34.2 (5.54)	0.04
Triglicéridos (mg/dl) (DS) _f	136.2 (80.9)	149.4 (243.5)	0.68
Colesterol (mg/dl) (DS) _g	151.4 (41.4)	167.2 (48.3)	0.08
Glicemia (mg/dl) (DS) _h	112.8 (49.1)	136.6 (55.9)	0.01

CORF: Inicio de dieta convencional; EORF: inicio de dieta temprana; IMC: Índice de Masa Corporal; EVA: Escala visual analgésica del dolor; DS: Desviación estándar. aNormal:20-104; bNormal<393; cNormal<1; dNormal:0,2-0,4; eNormal:34-48; fNormal<150; gNormal<200; hNormal:65-110.

Parámetros analíticos inflamatorios

Leucocitos y PCR. No se observan diferencias entre grupos entre los niveles de PCR y leucocitos en el momento del ingreso y al alta. Se encuentran diferencias significativas, entre grupos, en

los valores de leucocitos el día de inicio de dieta, teniendo niveles mas altos el grupo EORF, con diferencias significativas ($p=0,03$) (Figura 4B, Tabla 6).

Parámetros bioquímicos

Amilasa y Lipasa. Los niveles de amilasa y lipasa en el momento de inicio de la dieta fueron significativamente más altos en los pacientes del grupo EORF ($p<0,001$ en ambos parámetros) (Figura 4C, Tabla 6).

Intolerancia a la dieta - Efectos secundarios de la dieta.

En el grupo EORF, el 99% de los pacientes toleraron la dieta, un (1.4%) paciente presentó una tolerancia $<50\%$ de los platos por persistencia de vómitos, sin abandono de la dieta. En el grupo CORF, 1 (1.6%) paciente no toleró la dieta y 12 (20.0%) pacientes toleraron $<50\%$ de los platos a causa de dolor abdominal, vómitos o inapetencia (tabla 5). En el grupo CORF, un paciente requirió inicio de NE por SNG.

Parámetros nutricionales

Peso e IMC. En el seguimiento del peso desde el día de ingreso hasta el alta hospitalaria, se observa una reducción significativa en ambos grupos ($p<0,001$ para CORF y $p=0,02$ para EORF). Existe una diferencia significativa en la comparación de los descensos globales entre grupos ($p<0,001$), que se presenta mayoritariamente entre el día de ingreso y el día de inicio de dieta ($p<0,001$). Los datos para IMC tienen el mismo comportamiento (Figura 5A).

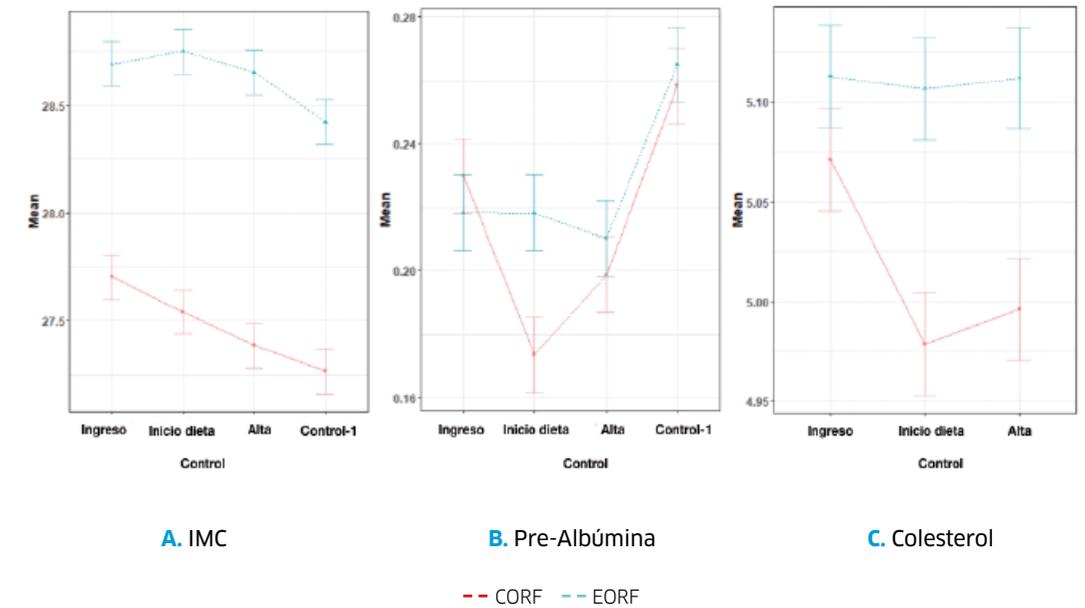
Pre-Albúmina y Albúmina. Se observa una reducción significativa de sus valores en el grupo CORF ($p=0,03$). En la comparación del descenso global entre grupos es significativa ($p=0,04$). El mayor descenso se encuentra entre el día de ingreso y el día de inicio de dieta para el grupo CORF ($p<0,001$) (Figura 5B). El comportamiento es similar para la Albúmina.

Triglicéridos y Colesterol. En la comparación de las medias, se observa en el grupo CORF una reducción en los niveles de colesterol ($p=0,007$) entre día de ingreso e inicio de dieta. Diferencias no observadas en el grupo EORF (Figura 5C).

En los niveles de triglicéridos, la diferencia es observada entre día de ingreso y alta para ambos grupos (CORF ($p=0,002$) y EORF ($p=0,016$)) (Tabla 6).

Glicemia. Los niveles de glicemia tienen diferencias significativas ($p=0,01$) en el momento de inicio de dieta, siendo mayor en el grupo EORF (Tabla 6).

Figura 5. Análisis de parámetros nutricionales del estudio PADI. 2017-2019.



Complicaciones

El mayor número de complicaciones se presentaron significativamente en el grupo CORF comparado con el grupo EORF ($p=0,009$). En el grupo CORF 11 (18.3%) pacientes presentaron las siguientes complicaciones: 7 (11.6%) fallo de órgano, 3 (5.0%) colecciones peripancreáticas y 1 (1.6%) necrosis pancreática infectada. El grupo EORF, tuvo 3 (4.2%) pacientes con complicaciones por fallo de órgano (1 paciente) y colecciones peripancreáticas (2 pacientes). En el grupo CORF falleció un paciente y hubo más reingresos hospitalarios, sin ser la diferencia estadísticamente significativa (Tabla 5).

Intervenciones

En el grupo CORF, 2 pacientes (3.3%) requirieron drenaje radiológico de colecciones peripancreáticas y un paciente (1.6%) requirió intervención quirúrgica por necrosis pancreática infectada. No existen diferencias significativas al comparar los grupos pero en el grupo CORF no se requirieron intervenciones radiológicas, endoscópicas o quirúrgicas. Cuatro pacientes del grupo CORF requirieron ingreso en la UCI, mientras que no hubo ningún ingreso en la UCI en el grupo EORF ($p=0,03$) (Tabla 5).

Calidad de vida y costes hospitalarios

La calidad se evaluó en 59 pacientes con el cuestionario SF-12, durante el control en consultas externas, no evidenciando diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las dos dimensiones: componente físico ($p=0,59$) y el componente mental ($p=0,99$). (Tabla 5)

La tabla 7 muestra los resultados relacionados con los costes para cada grupo, según la media de estancia hospitalaria y sin tener en cuenta los costes por complicaciones, ingreso en UCI e intervenciones. Los costes hospitalarios fueron 1.6 veces menores en el grupo EORF comparado con el grupo CORF. Con un ahorro de 837.4€ por paciente en el grupo EORF ocasionado por la menor estancia hospitalaria.

Tabla 7. Descripción de costes*

Características	Grupo CORF		Grupo EORF		Ahorro
	Coste	Total	Coste	Total	
Coste atención de urgencias	343	343	343	343	0
Coste ingreso hospitalario					
Coste cama	167.47 x 8 días	1339.76	167.47 x 3 días	502.41	837.35
Médico	51.71		51.71		
Enfermera	41.12		41.12		
Personal variable	6.50	99.33	6.50	99.33	0
Material sanitario	3,12		3,12		
Variable	0.25	3.37	0.25	3.37	0
Fármacos	15.26		15.26		
Variable	1.00	16.26	1.00	16.26	0
Herramientas diagnósticas	210.23		210.23		
Variable	12.93	223.16	12.93	223.16	0
Personal administrativo	42.58	42.58	42.58	42.58	0
Costes por paciente		2067.46		1230.11	837.35
Coste ingreso UCI	651.13 x día		0	0	651.13

CORF: Inicio de dieta convencional; EORF: inicio de dieta temprana
 *Media de costes en euros en función de la media de estancia por grupo para el año 2019

VIII. DISCUSIÓN

En este estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, de acuerdo con la bibliografía^{18-24,27} se demuestra que los pacientes con PA leve o moderada en los que se administró dieta oral inmediata al ingreso hospitalario, tuvieron una reducción significativa en la estancia hospitalaria sin incrementarse el riesgo de complicaciones derivadas de la PA, sin afectar la calidad de vida y con un ahorro significativo en los costes hospitalarios.

Otro importante resultado de este estudio y que responde a una de las mayores incógnitas en la literatura actual²⁷, es la definición del tiempo óptimo para el inicio de la dieta oral. Según nuestros resultados, los pacientes con PA leve o moderada no necesitan restricción en la dieta por razones clínicas o analíticas. Por lo tanto pueden iniciar una dieta oral sólida en el mismo momento del ingreso hospitalario.

Basándonos en los objetivos planteados y los resultados obtenidos, la discusión se ha dividido en cinco apartados:

1. Impacto del inicio de dieta oral temprana en la estancia hospitalaria de los pacientes con PA leve o moderada.
2. Definición del término “temprana” en el inicio de dieta oral en los pacientes con PA leve o moderada.
3. Tipo de dieta para el inicio de dieta oral temprana en los pacientes con PA leve o moderada.
4. Efectos adversos y complicaciones secundarias al inicio de dieta oral temprana en los pacientes con PA leve o moderada.
5. Efectos sobre el estado nutricional del inicio de dieta oral temprana en los pacientes con PA leve o moderada.
6. Calidad de vida y costes hospitalarios

1. Impacto del inicio de dieta oral temprana en la estancia hospitalaria de los pacientes con PA leve o moderada

La PA es una de las causas gastrointestinales más comunes de ingreso hospitalario en los servicios de cirugía general y digestivo. En las últimas décadas se ha detectado un incremento en su incidencia mundial, lo que conlleva un incremento del coste hospitalario atribuible a esta entidad^{1-7,33,41-43}.

Durante el brote agudo de una PA sucede una alta demanda metabólica debido a la activación de una cascada inflamatoria que conduce a un estrés catabólico, a la formación de radicales libres de oxígeno, así como a la alteración de la respuesta inmune innata y de la capacidad antioxidante inherente⁸. Aproximadamente el 20% de los casos de PA son graves y se manifiestan con una respuesta inflamatoria sistémica, asociada con disfunción multiorgánica y posteriormente

muerte en el 15-40% de los casos graves. Toda esta cascada de eventos que se observa en la PA grave y que puede llevar a la muerte del paciente, puede explicar porque históricamente la mayoría de los pacientes que ingresaban por un diagnóstico de PA se mantenían en dieta absoluta y largo tiempo ingresados⁸.

El objetivo del ayuno, según lo estipulado previamente, era evitar la estimulación de un órgano afectado y cuya inflamación podría llevar a la muerte. Pero varios estudios revelaron que los alimentos en el tracto gastrointestinal causaban una estimulación mínima de la secreción exocrina del páncreas, al comparar pacientes con PA grave y controles sanos. Por esta razón, esta norma establecida por años ha sido cuestionada y no es consistente con los datos publicados y las pautas basadas en la evidencia de los diferentes estudios y guías clínicas más recientes⁸.

Además, está demostrado que el ayuno potencia la respuesta inflamatoria sistémica y conduce al paciente a un alto riesgo de infección grave, debido a la atrofia de la mucosa intestinal, sobrecrecimiento y translocación bacteriana, junto a disminución de la secreción de inmunoglobulina A⁶⁻¹⁰.

A pesar de la existencia en la literatura de varios estudios que demuestran la importancia del inicio de la dieta oral temprana en pacientes con PA¹⁸⁻²³, aún hay algunos centros que continúan estableciendo el ayuno en los pacientes que ingresan desde urgencias con un diagnóstico de PA. Así se evidencia en un reciente estudio canadiense, que evalúa el cumplimiento de las guías clínicas en el tratamiento de la PA. Los autores demuestran que una proporción significativa de los costes por esta patología es atribuible a la aplicación injustificada, del antiguo dogma de “reposo pancreático” para el tratamiento de la PA, por parte de más del 80% de los profesionales de distintos hospitales de Toronto³³.

La mayoría de los pacientes presentan una PA leve o moderada con una recuperación rápida, sin requerir un soporte nutricional específico y con una baja morbimortalidad. La literatura actual ha demostrado que la NE o la dieta oral estimulan una buena motilidad intestinal, es la forma natural de aportar nutrientes⁶⁻¹⁸, sin ocasionar efectos adversos y complicaciones, y con una disminución significativa de la estancia hospitalaria⁶⁻¹⁰. En la tabla 2, se observa como la mayoría de estudios demuestran una mejoría en la estancia hospitalaria con el inicio de dieta oral temprana.

El presente estudio demuestra que en los pacientes del grupo EORF la estancia hospitalaria se reduce en un 51% con respecto a los del grupo CORE, lo que aporta a la literatura una mayor evidencia sobre el beneficio de la dieta oral temprana en el tratamiento de la PA. Esta reducción tan significativa, observada en nuestro estudio, puede ser explicada por los estrictos criterios que se establecieron para el inicio de la dieta en los pacientes de ambos grupos y la buena tolerancia a la dieta observada.

2. Definición del término “temprana” en el inicio de dieta oral en los pacientes con PA leve o moderada

Las guías clínicas recientes proponen la NE y la dieta oral temprana, pero la definición del término “temprana”, no está claramente establecido en los recientes meta-análisis^{26,27}.

Algunos estudios aleatorizados¹⁸⁻²³ que fueron realizados en las últimas dos décadas, para esta-

blecer el tiempo óptimo de la dieta oral temprana tampoco dejan claro el concepto (Tabla 2). Aunque demuestran una mejoría en la estancia hospitalaria, los tiempos de estancia son muy variados, probablemente porque las condiciones establecidas para el inicio de dieta oral varían en todos los estudios. Esta variabilidad y no capacidad para definir el término “temprana” podría explicarse por la heterogeneidad en las condiciones para el inicio de la dieta, la forma de inicio y tipo de dieta implementada y por no establecer claramente las condiciones para el alta hospitalaria (Tabla 2).

Así parece ser que las guías clínicas están de acuerdo en que los pacientes con PA se benefician del inicio de una dieta “temprana”¹⁻⁷, pero la definición del tiempo exacto del término “temprana” es aún controvertido⁶⁻²⁶.

“Inicio temprano”, ¿significa que el paciente inicia la dieta el mismo día o a las 24 horas del ingreso, o en cuanto desaparece el dolor?.

Esta indefinición puede ser la causa del cumplimiento deficiente de las guías clínicas, por parte de los diferentes profesionales responsables del tratamiento de esta patología³³. En varias publicaciones se considera que es importante realizar estudios que definan este tiempo, de tal manera que repercuta en la reducción de la estancia hospitalaria, las complicaciones graves de la PA y represente un ahorro económico en los sistemas de salud.

Tratando de dar respuesta a esta incógnita y sabiendo los beneficios de la dieta oral en el tratamiento del paciente con PA leve o moderada, el diseño de este estudio fue planteado de manera que los pacientes del grupo EORF tuvieran una dieta sólida baja en grasas desde el mismo momento del ingreso hospitalario, utilizando estrategias educativas para prevenir los intervalos de tiempo o abandonos.

El estudio de Eckerwall et al¹⁸, fue el primero que comparó el inicio de dieta oral inmediata con el tratamiento convencional y demostró una reducción del 33% de la estancia hospitalaria sin eventos gastrointestinales adversos, similar a lo que se ha demostrado en el presente estudio.

Lariño-Noia et al²¹, realiza un estudio con cuatro diferentes grupos de reintroducción de la dieta, como se muestra en la Tabla 2. En dos grupos la dieta se inicia con la presencia de peristaltismo y son denominados como “inicio temprano”. No encuentran diferencias en la tolerancia o los síntomas gastrointestinales comparado con el método convencional. Lo que observan es una reducción significativa de la estancia hospitalaria en el grupo de inicio temprano. En el estudio de Li et al²⁰, se inicia la dieta cuando el paciente tiene la sensación subjetiva de hambre. Encontrando una reducción en la estancia hospitalaria en el grupo de pacientes de inicio temprano y sin ninguna diferencia significativa en los eventos gastrointestinales adversos.

Contrariamente a los estudios analizados, en nuestro estudio se permitió el inicio de dieta sin restricciones por motivos clínicos (dolor abdominal, presencia de peristaltismo, sensación subjetiva de hambre) o analíticos (niveles de amilasa, leucocitos, PCR). Además se establecieron claramente los criterios para el alta hospitalaria con el fin de evitar opiniones subjetivas del equipo tratante. Esto nos permite definir el término “temprana” como “inmediatamente” al ingreso hospitalario, tras haber realizado el diagnóstico de PA.

Con respecto a las restricciones para el inicio de dieta oral, en el tratamiento convencional de la PA (CORF), el inicio de la dieta se establecía en el momento en que el dolor estaba controlado, había peristaltismo y las enzimas pancreáticas descendían.

En el presente estudio se observó que en el momento de inicio de la dieta la escala de dolor, los niveles de leucocitos y de amilasa fueron significativamente más altos en los pacientes EORF. Lo que corrobora tal como ya fue demostrado en otros estudios^{18,19,22}, que no es necesario esperar a que el dolor desaparezca completamente o los valores de leucocitos y amilasa se normalicen para iniciar la dieta.

3. Tipo de dieta para el inicio de dieta oral temprana en los pacientes con PA leve o moderada.

El tratamiento convencional de la PA consideraba que la dieta se debía reintroducir iniciando con líquidos claros y posteriormente progresar a sólidos. Cuatro estudios²⁷⁻³⁰, analizan el tipo de dieta de inicio en los pacientes con PA leve. Los estudios son homogéneos en las condiciones para iniciar la dieta oral y los grupos de comparación son similares: dieta líquida, blanda o sólida (Tabla 2). Estos estudios demuestran que la EORF con dieta sólida es segura en los pacientes con PA leve y en ninguno se observa mayor intolerancia o efectos adversos utilizando este tipo de dieta. Además, un meta-análisis muestra una reducción en la estancia hospitalaria en los pacientes que recibieron de entrada dieta blanda o sólida³¹.

Con el fin de evitar que otros factores influyeran en los resultados, en este estudio utilizamos una dieta oral sólida baja en grasas. Basados en estudios^{8,29} realizados en pacientes sin PA, en los que se ha encontrado una relación directa entre la cantidad de grasa en la dieta y el grado de liberación de colecistoquinina, así como la intensidad de la estimulación del páncreas exocrino y la contracción de la vesícula biliar. Con este planteamiento la reducción de grasas en la dieta podría prevenir el incremento del dolor y la recidiva de la PA⁸.

Contrariamente a este planteamiento el estudio de Moraes et al²⁹, observa que la reintroducción de una dieta sólida con cantidades de calorías y grasas normales o incluso mayores en pacientes con PA leve es segura. Los autores plantearon que las propiedades físicas de la dieta y la constitución de nutrientes no afectaba los resultados clínicos en los pacientes con PA y explicaron esta contradicción con estudios fisiológicos, argumentando que posiblemente el páncreas lesionado puede presentar una respuesta atenuada a los estímulos de la alimentación.

Moraes et al²⁹, en su estudio con tres ramas de tratamiento que comparan los pacientes con PA leve sometidos a una dieta hipocalórica líquida clara, una dieta blanda hipocalórica intermedia y una dieta sólida completa (contenido de grasas 30g). Los autores no encontraron diferencias en las tasas de recaída del dolor o estancia hospitalaria entre los tres grupos. Sathiaraj et al²⁸, comparó una dieta líquida clara con una dieta blanda y encontró una reducción en la estancia hospitalaria en los pacientes con dieta blanda. Raukmar et al³⁰, con una comparación similar encuentra una reducción en la estancia hospitalaria. Ninguno de estos ensayos clínicos observó un mayor riesgo de intolerancia con las dietas administradas. Lariño-Noia et al²¹, estudia cuatro ramas de tratamiento, 2 con un incremento gradual y 2 con una cantidad

más alta de ingesta calórica en el primer día. Encuentran un efecto beneficioso en la dieta calórica completa cuando el inicio fue temprano.

Nuestro estudio confirma que el inicio de dieta sólida baja en grasas, en pacientes con PA leve o moderada es segura, bien tolerada y factible. Parecer ser la opción ideal en el tratamiento inicial de la PA ya que ayuda a reducir la estancia hospitalaria y no aumenta la recurrencia de los síntomas, la intolerancia alimentaria, ni el riesgo de complicaciones.

4. Efectos adversos y complicaciones secundarias al inicio de dieta oral temprana en los pacientes con PA leve o moderada.

Una de los efectos adversos más temidos con la reintroducción de la dieta en los pacientes con PA es la recaída del dolor, que tiene como consecuencia la prolongación de la estancia hospitalaria²⁰. Según una revisión¹⁰, aproximadamente una quinta parte de los pacientes con PA que reintroducen la dieta tienen recaída por dolor. Lamentablemente, los signos clínicos de la enfermedad, los datos de laboratorio y las pruebas de imagen no predicen que pacientes desarrollarán una recaída del dolor.

Petrov et al¹⁰, en una revisión sobre los factores de riesgo para recaída del dolor considera que la reintroducción de la dieta prematuramente podría ser responsable de este efecto adverso. Aunque la fisiopatología sobre la recaída del dolor en la PA no está clara¹⁰, hay estudios que han demostrado que la dieta no tiene ninguna injerencia sobre el dolor u otros efectos adversos¹⁸⁻²³.

El presente estudio identifica un 16% de recaídas por dolor, en el momento de inicio de la dieta, únicamente en los pacientes CORF (ninguna recaída en el grupo EORF), lo que influyó significativamente en una prolongación de la estancia hospitalaria ($p < 0,001$) en este grupo. Es destacable que el descenso de la intensidad del dolor fue más rápido y controlable con analgesia convencional en el grupo EORF comparado con el grupo CORF, que requirió con más frecuencia uso de opiáceos o perfusión continua de analgesia.

Otro temido efecto adverso, es la intolerancia a la dieta que puede ocurrir en el 50% de los pacientes, conllevando una prolongación de la estancia hospitalaria, con mayores costes y mayor riesgo de reingresos. Se ha demostrado el impacto que presenta la intolerancia a la dieta sobre la calidad de vida del paciente. En este estudio hemos encontrado más de un 20% de intolerancia a la dieta en los pacientes del grupo CORF comparado con sólo un 1% en el grupo EORF⁶².

Publicaciones previas¹⁸⁻²³, han demostrado que el inicio de la dieta oral temprana no comporta efectos adversos en los pacientes con PA, tal como se demuestra en el presente estudio.

En nuestra experiencia, además de demostrar que la dieta temprana es segura, se objetivó que el grupo CORF presentó, como efectos adversos, más intolerancia a la dieta ($p < 0,001$) y más recaídas por dolor ($p < 0,001$). También presentaron mayor número de complicaciones ($p < 0,001$), mayor progresión a PA grave o crítica ($p = 0,006$), mayor número de ingresos a UCI ($p = 0,03$), y aunque no fue significativo, mayor mortalidad y número de reingresos hospitalarios los pacientes del grupo CORF.

5. Efectos sobre el estado nutricional del inicio de dieta oral temprana en los pacientes con PA leve o moderada

Los pacientes con PA deben ser clasificados según el riesgo nutricional, en riesgo moderado o alto. Esto es debido al impacto sobre el estado nutricional del paciente y al complejo proceso sistémico de la enfermedad que impulsa una mayor demanda metabólica, lo que requiere macro y micronutrientes adicionales para apoyar el sistema inmunológico y la regeneración de tejidos afectados.

También hay que considerar una de las etiologías de la PA es el enolismo crónico. Estos individuos tienen un mayor riesgo de desnutrición, por lo que es importante realizar una evaluación nutricional estricta de estos pacientes⁸.

La ingesta nutricional apoya la integridad intestinal y previene la permeabilidad de la mucosa y la posterior translocación bacteriana, lo que contribuye a disminuir las complicaciones infecciosas observadas en la PA.

En la revisión de la literatura, sobre los estudios comparativos con dieta oral temprana, no hemos encontrado referencia a un análisis de datos nutricionales, tema relevante en esta patología y en el que varios protocolos como el "GOULASH trial"⁶¹ están siendo llevados a cabo para optimizar el aporte energético y nutricional de los pacientes con PA.

En este estudio, el análisis de parámetros nutricionales se estableció para analizar su comportamiento durante el ingreso hospitalario, comparando las dos estrategias de tratamiento. Los resultados con respecto al estado nutricional, en términos de peso, IMC, pre-albúmina, albúmina y colesterol demuestran un descenso en ambos grupos durante el ingreso. El descenso fue mayor y estadísticamente significativo en los pacientes con el método convencional de inicio de dieta (CORF), siendo superior entre el día de ingreso y el día de inicio de dieta oral (coincidiendo con el ayuno del grupo CORF). Por lo tanto, podemos concluir que, el método convencional de inicio de dieta en los pacientes con PA tiene un impacto negativo en los parámetros nutricionales del paciente.

6. Calidad de vida y costes

En una revisión⁶², que pretende dar respuesta a las preguntas qué, cuándo y quién?, con respecto a la optimización del manejo nutricional de los pacientes con PA que permita reducir la intolerancia a la dieta y posteriormente mejore la calidad de vida, se concluye que no hay una respuesta sólida al respecto por la heterogeneidad de los estudios analizados. Lo que encuentran en su análisis es que la intolerancia a la dieta que presentan los pacientes con PA tiene un impacto significativo en la calidad de vida. La intolerancia afecta a 5 de los 6 dominios de calidad de vida medidos: limitaciones físicas, dolor, sueño, función psicológica y función visceral. Los autores concluyen que responder a estas preguntas permitirá mejorar la calidad de vida y reducirá la intolerancia a la dieta, la estancia hospitalaria y los costes.

En el presente estudio, se realizó un análisis de calidad de vida en 59 pacientes de la serie. Se evidenció que el inicio de dieta oral temprana no afecta la calidad de vida de los pacientes.

Hay que tener en cuenta que no existe una herramienta validada que permita la medición exacta de esta dimensión en los pacientes con patologías agudas como la PA⁵³. Además, es notoria la dificultad tanto en la realización como en la obtención de las respuestas a las encuestas por parte de profesionales y pacientes.

Con respecto a los costes, la PA es una patología común asociada a una morbimortalidad significativa, representa un factor importante en los costes hospitalarios en los países que lo han calculado. En Estados Unidos el coste anual es de 2.5 billones de dólares^{1-7,41,42,44} y en Canadá la quinta causa de mayor coste hospitalario³³.

Un reciente estudio⁶³ que tenía como objetivo examinar los costes relacionados con la PA encuentra que es una carga significativa en el sistema de atención médica de los Estados Unidos. La PA representa un aumento significativo en el número de ingresos hospitalarios y los costes asociados en las dos últimas décadas. Los autores también observaron una disminución en la media de estancia hospitalaria y las tasas de mortalidad gracias a una mejoría en las nuevas técnicas intervencionistas radiológicas, endoscópicas y quirúrgicas involucradas en el tratamiento de los pacientes. Todas estas mejoras han implicado un aumento del coste para mejorar la atención médica en estos pacientes y que está reflejado en las diferentes guías clínicas⁶³.

Un estudio sueco⁶⁴, que valora los costes según el tiempo de realización de la colecistectomía para los pacientes con PA biliar, concluyó que seguir las guías clínicas reduce los costes.

En nuestro estudio se consiguió una reducción de los costes por estancia hospitalaria en los pacientes del grupo EORF de 837€ por paciente, comparado con el grupo CORF. Por lo que se demuestra que la aplicación de un protocolo de tratamiento con EORF comporta un ahorro en los costes derivado de la reducción en la estancia hospitalaria y las complicaciones.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los puntos fuertes de este estudio son los siguientes:

1. Los pacientes se incluyeron de forma prospectiva, consecutiva y aleatorizada, en cuatro hospitales con diferentes niveles de complejidad, lo que permite que los hallazgos sean aplicables en la práctica clínica habitual y en cualquier tipo de hospital.
2. El tiempo para el inicio de dieta y el tipo de dieta fue definido exactamente y ambos parámetros se evaluaron simultáneamente, lo que permitió diferenciar el efecto individual de las dos intervenciones.
3. Se estableció el tipo de información que se le dio al paciente, para que aceptara el tratamiento instaurado y no solicitara el abandono de la dieta a pesar de su sintomatología, que se le explicó se podría tratar adecuadamente.
4. Se utilizaron unos criterios claros para el alta hospitalaria con el fin de minimizar el sesgo relacionado con la opinión subjetiva del médico tratante.
5. Los resultados obtenidos son claramente significativos a favor del grupo EORF, lo que favorece llegar a conclusiones importantes en cuanto al manejo de los pacientes con PA.

En cuanto a las limitaciones del estudio:

1. No se ha cegado a pacientes o médicos para el tratamiento.
2. Los resultados en cuanto a calidad de vida están limitados por el bajo número de pacientes que han respondido completamente a las encuestas.
3. Aunque el número de pacientes incluidos es mayor o similar a la de estudios previos y está basado en el cálculo de potencia, se produjeron algunas pérdidas de pacientes en ambos grupos.

IX. CONCLUSIONES

Los resultados en esta Tesis Doctoral permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con PA leve o moderada en los que se administró dieta oral inmediatamente al ingreso hospitalario, tuvieron una reducción significativa en la estancia hospitalaria.
2. Los pacientes con PA leve o moderada no necesitan restricciones por variables clínicas o analíticas, para el inicio en la dieta oral en el momento de ingreso hospitalario.
3. El termino “temprana” en el inicio de la dieta oral en pacientes con pancreatitis aguda se puede definir como inmediatamente al ingreso hospitalario.
4. Se observó menos intolerancia a la dieta en los pacientes que iniciaron dieta oral temprana.
5. El inicio de dieta oral temprana redujo significativamente la intensidad y la duración del dolor y el requerimiento de opiáceos o de perfusión continua de analgésicos.
6. Se identificó una mayor tasa de recaídas por dolor (16%), en el momento de inicio de la dieta, en los pacientes que siguieron el método convencional. Ningún paciente del grupo EORF presentó recaída por dolor.
7. El inicio de dieta oral inmediata al ingreso hospitalario, en los pacientes con PA leve o moderada, no incrementó el riesgo de complicaciones derivadas de la PA.
8. El estado nutricional en términos de peso, IMC, pre-albúmina, albúmina, triglicéridos y colesterol en los pacientes con PA se vio significativamente afectado en los pacientes tratados con el método convencional de inicio de dieta.
9. El tipo de inicio de dieta oral no afectó la calidad de vida de los pacientes con PA.
10. Los costes por estancia hospitalaria en los pacientes del grupo EORF implicaron un ahorro de 837€ por paciente, comparado con el grupo CORF.
11. El inicio de dieta sólida baja en grasas inmediatamente al ingreso, en pacientes con PA leve o moderada, es segura, bien tolerada y la opción ideal ya que no presenta recurrencia de síntomas, intolerancia, ni añade efectos adversos, lo que ayuda a reducir la estancia y los costes hospitalarios.

X.BIBLIOGRAFIA

1. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016;59(2):128-40. doi: 10.1503/cjs.015015
2. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013;13(4 Suppl 2):e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
3. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1400-15; 1416. doi: 10.1038/ajg.2013.218.
4. Corckett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barken A. American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterol*. 2018;154(4):1096-1101. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.032
5. Isaji S, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Wada K, Yokoe M, et al. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Jun;22(6):433-45. doi: 10.1002/jhbp.260.
6. Boadas J, Balsells J, Busquets J, Codina-B A, Darnell A, García-Borobia F, et al. Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia, Societat Catalana de Cirurgia y Societat Catalana de Pàncreas. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38(2):82-96. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.09.006.
7. Lodewijks PJ, Besselink MG, Witteman BJ, Schepers NJ, Gooszen G, van Santvoort HC, et al. Nutrition in acute pancreatitis: a critical review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(5):571-80. doi: 10.1586/17474124.2016.1141048.
8. Roberts KM, Nanikian-Nelms M, Ukleja A, Lara LF. Nutritional aspects of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2018;47(1):77-94. doi: 10.1016/j.gtc.2017.10.002.
9. Oláh A, Romics L. Enteral nutrition in acute pancreatitis: A review of the current evidence. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16123-16131. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16123
10. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, Cirkel GA, Brink MA, Gooszen HG. Oral refeeding after onset of acute pancreatitis: a review of literature. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2079-84; quiz 2085.
11. Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br J Nutr*. 2009;101(6):787-93. doi: 10.1017/S0007114508123443.
12. Petrov MS, McIlroy K, Grayson L, Phillips ARJ, Windsor JA. Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2013;32:697-703. doi: 10.1016/j.clnu.2012.12.011.
13. Petrov MS, McIlroy K, Grayson L, Phillips AR, Windsor JA. Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2013;32(5):697-703. doi: 10.1016/j.clnu.2012.12.011
14. Meng J, Zhang H, Lu B, Li Y, Wu D, Quinn H. The optimal timing of enteral nutrition its effect on the prognosis of acute pancreatitis: a propensity score matched cohort study. *Pancreatol* 2017;17(5):651-7. doi: 10.1016/j.pan.2017.08.011.
15. Feng P, He Ch, Liao G, Chen Y. Early enteral nutrition versus delayed enteral nutrition in

- acute pancreatitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017;96(46):e8648. doi: 10.1097/MD.00000000000008648.
16. Vaughn VM, Shuster D, Rogers MAM, Mann J, Conte ML, Saint S et al. Early versus delayed feeding in patients with acute pancreatitis: A systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166(12):883-92. doi: 10.7326/M16-2533.
 17. Stimac D, Poropat G, Hauser G, Licul V, Franjic N, Valkovic P, et al. Early nasogastric tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: a randomized clinical trial. *Pancreatology* 2016;16(4):523-8. doi: 10.1016/j.pan.2016.04.003.
 18. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—a randomized clinical study. *Clin Nutr*. 2007;26(6):758-63. doi: 10.1016/j.clnu.2007.04.007.
 19. Teich N, Aghdassi A, Fisher J, Walz B, Caca K, Wallochny T, et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multi center trial. *Pancreas* 2010;39(7):1088-92. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181d3ce05.
 20. Li J, Xue GJ, Liu YL, Javed MA, Zhao XL, Wan MH, et al. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(1):88-91. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182575fb5.
 21. Lariño-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-García J, Seijo-Ríos S, Iglesias-Canle J, Domínguez-Muñoz JE. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. *Pancreatology*. 2014;14(3):167-73. doi: 10.1016/j.pan.2014.02.008.
 22. Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ, Li J, Liu YL, Wan MH, et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective controlled, randomized clinical trial. *Nutrition*. 2015;31(1):171-5. doi: 10.1016/j.nut.2014.07.002.
 23. Khan S, Ranjha WA, Tariq H, Nawaz H. Efficacy of early oral referring in patients of mild acute pancreatitis. *Pac J Med Sci* 2017;33(4):899-902. doi: 10.12669/pjms.334.12338.
 24. Nelly DM, Kelly EG, Clarke M, Ridway P. Systematic review with Meta-analysis. Nasogastric nutrition is efficacious in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(11):1769-78. doi:10.1017/S0007114514002566.
 25. Li X, Ma F, Jia K. Early enteral nutrition within 24 hours or between 24 and 72 hours for acute pancreatitis: evidence based on 12 RCTs. *Med Sci Monit*. 2014;17;20:2327-35. doi: 10.12659/MSM.892770.
 26. Horibe M, Nishizawa T, Suzuki H, Minami K, Iwasaki E et al. Timing of oral refeeding in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2016;4(6):725-32. doi: 10.1177/2050640615612368. Epub 2015 Oct 13.
 27. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, McManus K, Banks PA. A Prospective, Randomized Trial of Clear Liquids vs. Low-fat Solid Diet as the Initial Meal in Mild Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(8): 946–951. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.012
 28. Sathiaraj E, Murthy S, Mansard MJ, Rao GV, Mahukar S, Reddy DN. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;15(2):777-81. PMID: 19145732.
 29. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, Franco MB, Gomes CA, Gaburri PD, et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(7):517-22. doi: 1097/MCG.0b013e3181c986b3.
 30. Rajkumar N, Karthikeyan VS, Ali SM, Sistla SC, Kate V. Clear liquid diet vs soft diet as the initial meal in patients with mild acute pancreatitis: a randomized interventional trial. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(3):365-70. doi: 10.1177/0884533612466112.
 31. Meng WB, Li X, Li YM, Zhu XL. Three initial diets for management of mild acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2011;17(37):4235-41. doi:10.3748/wjg.v17.i37.4235.
 32. Bevan MG, Asrani VM, Bharmal S, Wu LM, Windsor JA, Petrov MS. Incidence and predictors of oral feeding intolerance in acute pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Nutr* 2017;36(3):722-29. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.006.
 33. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Compliance with evidence-based guidelines in acute pancreatitis: an audit of practices in university of Toronto hospitals. *J Gastrointest Surg* 2016;20(2):392-400. doi: 10.1007/s11605-015-3023-9.
 34. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus on-demand nasogastric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014;371:1983-93. DOI: 10.1056/NEJMoa1404393.
 35. Navarro S. Breve historia de la anatomía y fisiología de una recóndita y enigmática glándula llamada páncreas. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(9):527-34. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.06.007.
 36. Busnardo AC, DiDio LJ, Tidrick RT, Thomford NR. History of the pancreas. *Am J Surg*. 1983;146(5):539-50. PMID: 6356946.
 37. Navarro S. Revisión historia de nuestro conocimientos de pancreatitis aguda *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(2):143. e1-143.e10. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.11.004.
 38. Chávez RM. Historia del páncreas y de la evolución de los conceptos y la clasificación de pancreatitis. *Rea Gastroenterol Peru*. 2002;22(3):243-7. PMID: 12378219.
 39. Leach SD, Gorelick FS, Modlin M. Acute pancreatitis at its centenary. The contribution of Reginald Fitz. *Ann Surg*. 1990;212(1):109-13. PMID: 2194439.
 40. Skandalakis JE. (2013). *Surgical Anatomy: The embryologic and anatomic basis of modern surgery*. Athens, Greece: PMP.
 41. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8.
 42. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Nov 27. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
 43. Valverde-López F, Wilcox CM, Redondo-Cerezo E. Evaluation and management of acute pancreatitis in Spain. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41(10):618-28.
 44. Fan J, Ding L, Lu Y, Zheng J, Zeng Y, Huang C. Epidemiology and Etiology of Acute Pancreatitis in Urban and Suburban Areas in Shanghai: A Retrospective Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;1420590. doi: 10.1155/2018/1420590.
 45. Hammad AY, Diltillo M, Castanon L. Pancreatitis. *Surg Clin Am* 2018;98(5):895-13.

doi:10.1016/j.suc.2018.06.001.

46. Ince AT, Baysal B. Pathophysiology, classification and available guidelines of acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:351-7. doi: 10.5152/tjg.2014.13005.
47. Dellinger EP, Forsmark CE, Lamer F, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012;256(6):875-80. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256f778.
48. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779.
49. Zubia-Olaskoaga F, Maraví-Poma E, Urreta-Barallobre I, Ramírez-Puerta MR, Moruelo-Fariña M, Marcos-Neira MP, et al. Comparison Between Revised Atlanta Classification and Determinant-Based Classification for Acute Pancreatitis in Intensive Care Medicine. Why Do Not Use a Modified Determinant-Based Classification?. *Cris Care Med*. 2016;44(5):910-7. doi: 10.1097/CCM.0000000000001565.
50. Das SL, Singh PP, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014;63:818-31. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305062
51. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Int J Surg* 2012;(10)1:28-55. doi: 10.1016/j.ijso.2011.10.001. Epub 2011 Oct 12.
52. Wanden-Berghe C, Martín-Rodero H, Guardiola-Wanden-Berghe R, Sanz-Valero J, Galindo-Vilardón P. Cuestionario de calidad de vida relacionado con el estado nutricional (CAVEN). *Nutr Hosp* 2012;27(6):1876-85. doi:10.3305/nh.2012.27.6.6025.
53. Pendharkar SA, Salt K, Plank LD, Windsor JA, Petrov MS. Quality of life after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2014;43(8):1194-200. doi: 10.1097/MPA.000000000000189.
54. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1995;57(1):289-300.
55. Agresti A. An Introduction to categorical data analysis. Second Edition. A Wiley-Interscience. a John Wiley & sons publication. New York (u.a.), 1990.
56. Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the Lasso. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1996;58(1):267-88.
57. R core team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical computing, Vienna, Austria, 2016.
58. Wheeler B, Torchiano M. ImPerm: Permutation tests for linear models, 2016. R package version 2.1.0.
59. Lawrance MA. ez: Easy analysis and visualization of factorial experiments. R package (version 4.4-0).
60. Simon N, Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for Cox's proportional hazards model via coordinate descent. *J Stat Softw* 2011;39(5):1-13.
61. Márta K, Szabó AN, Pécsi D, Varjú P, Bajor J, Gódi S, et al. High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): protocolo of a multicentre randomized double-blind clinical trial. *BMJ Open* 2017;7(9):e015874. doi: 10.1136/

bmjopen-2017-015874.

62. Bevan MG, Asrani V, Petrov MS. The oral refeeding trilemma of acute pancreatitis: what, when and who?. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(10):1305-12. doi: 10.1586/17474124.2015.1079125.
63. Wadhwa V, Patwardhan S, Garg SK, Johanputra Y, Lopez R, Sanaka MR. Health care utilization and costs associated with acute pancreatitis. *Pancreas* 2017;46:410-5. doi: 10.1097/MPA.0000000000000755.
64. Ragnarsson T, Andersson R, Ansari D, Persson U, Andersson B. Acute biliary pancreatitis - focus on recurrence rate a costs when current guidelines are not complied. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(3):264-9. doi: 10.1080/00365521.2016.1243258.

XI. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de información para los pacientes

Título del estudio

ENSAYO CLINICO MULTICENTRICO PROSPECTIVO ALEATORIZADO, PARA COMPARAR LA EFICACIA DE INICIO DE DIETA ORAL TEMPRANA Y DIETA ABSOLUTA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

Promotor de estudio

Dra. Elena Ramírez Maldonado del Consorcio Sanitari del Garraf, Hospital Residencia San Camil.

Introducción

Antes de que acepte participar en este estudio es importante que lea y comprenda la siguiente información acerca del estudio. Si tuviera alguna pregunta acerca del estudio o de sus derechos como participante, no dude en formularla antes de tomar su decisión en cuanto a participar. Este estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de Investigación, comité independiente que vela por la protección de sus derecho y su seguridad.

En este documento se describe el objetivo, los procedimientos, los beneficios, los riesgos, las molestias y las precauciones que supone el estudio. Describe también los tratamientos alternativos que se encuentran disponibles para usted y sus derechos como participante. No pueden garantizársele ni asegurársele en forma alguna los resultados del estudio.

Es esencial que sea completamente franco acerca de su historia médica y de cualquier otro síntoma o reacción que pueda experimentar durante el estudio. Si no fuera así, podría lesionarse a sí mismo por su participación en el estudio. La participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria, pudiendo negarse a tomar parte en el o retirarse del estudio en el momento en el que lo desee sin que ello afecte su atención médica futura. A continuación puede encontrar una información más detallada. Es importante que lea este documento antes de tomar una decisión acerca de su participación. Su médico desea que comprenda lo que podrá suponer su participación en el estudio, por lo que, por favor, efectúe todas las preguntas que desee.

Información sobre los antecedentes y objetivos del estudio:

Se le ha invitado a participar en este estudio de investigación clínica porque usted está sufriendo una PANCREATITIS AGUDA, que es una de las patologías más comunes del sistema digestivo que puede presentar diferentes niveles de gravedad por la gran inflamación sistémica que podría ocasionar en todo el organismo. Y uno de los componentes cruciales en el tratamiento óptimo de esta enfermedad es la nutrición.

La nutrición en la pancreatitis aguda ha sido un tema de controversia en las últimas décadas porque inicialmente se planteaba que dejar al “páncreas en reposo”, es decir, el paciente se mantenía sin dieta hasta que el dolor o los parámetros de analítica mejoraban o estaban re-

suelos. Pero las últimas investigaciones realizadas revelan que suspender la nutrición en un paciente con pancreatitis aguda, no sólo es innecesario si no que puede ser contraproducente, al alterar de forma brusca el funcionamiento normal de tracto gastrointestinal. Estudios que han analizado este tema, han demostrado múltiples beneficios de la nutrición y la capacidad de minimizar riesgos de gravedad y mortalidad.

Pero en la literatura actual aún no se ha establecido con claridad cuál es el tiempo óptimo para el inicio de la dieta, que conduzca los mejores resultados en el paciente. La ganancia de este estudio es confirmar los beneficios de la dieta temprana y establecer el mejor momento para iniciar la dieta en un paciente con pancreatitis aguda que permita su recuperación temprana y prevención de complicaciones mayores.

Procedimientos del estudio

Su participación en el estudio será durante el ingreso y tendrá 3 meses de duración.

Sí posterior a la lectura de este documento, estuviera de acuerdo en participar, se le someterá hoy a los siguientes procedimientos del estudio:

- Se le pedirá que escriba su nombre y el del médico responsable, firme y feche el documento de consentimiento
- Se elegirá al azar el tipo de tratamiento que le corresponde: dieta oral o dieta absoluta. Independientemente del tratamiento que le corresponde será ingresado en el hospital para un seguimiento estrecho como es habitual en todos los pacientes con esta patología.
- A los 15 días y a los 3 meses después del ingreso, tendrá una visita en consultas externas para conocer su estado general.

Riesgos del estudio

Aunque en la literatura actual son mayores los beneficios de iniciar dieta que los riesgos, se podría plantear: recaída del dolor, no tolerancia a la dieta con náuseas o vómitos, en cualquier caso suspender o retrasar la dieta será la solución.

Beneficios de la participación en el estudio

Los conocimientos obtenidos gracias a su participación podrían ayudar a otras personas y a usted mismo.

Alternativas al estudio

Si, tras considerar los beneficios y riesgos potenciales, no desea participar en este estudio, su médico elegirá la forma de tratamiento que considere más oportuna, que incluirá una de las dos alternativas explicadas.

Las alternativas de tratamiento del estudio son: 1) Dieta absoluta (no comer) y 2) Dieta baja en grasas, en las dos alternativas será acompañado por el tratamiento médico establecido por su especialista tratante.

Confidencialidad de la información

Su identidad, sus registros hospitalarios y la información obtenida en este ensayo tienen carácter confidencial, salvo si fueran requeridos por la ley, y no se revelarán sin su consentimiento expreso por escrito, a persona alguna, excepto al personal pertinente de los promotores del estudio, las autoridades sanitarias españolas y el comité ético de investigación clínica. Si se publicaran los resultados de este estudio, su identidad se mantendrá confidencial. Al firmar este documento usted está autorizando a su médico a facilitar sus registros médicos relacionados con su participación en el estudio, al promotor, las autoridades sanitarias pertinentes y al comité ético. En el estudio su identidad se mantendrá de manera confidencial, sólo el promotor tendrá el listado con los nombres de los pacientes participantes, el resto del equipo solo conocerá el código que le ha sido asignado. El código esta compuesto por 3 letras que son la abreviatura del hospital donde es atendido y el número de caso según el orden de ingreso en el estudio.

Usted puede tener acceso directo a los datos y puede solicitar su revisión en función de la legislación y procedimientos locales (Ley Orgánica de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal) de medidas de seguridad de los ficheros automatizados de protección de datos. Usted será informado de los derechos ARCO (Acceso, Rectificación, Cancelación y Oposición), así como del nombre del responsable del fichero y la dirección en la que pueden ejercer tales derechos, según la información incluida en la hoja de información al paciente. También debe saber que el estudio cumple con lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. En caso de transmisión de los datos del estudio a terceros o a otros países, el promotor garantizará un nivel de protección de la confidencialidad equivalente al que otorga la normativa española.

Voluntariedad de la participación

La participación en este estudio de investigación es voluntaria. Tiene derecho a negarse a participar en el estudio o, si participa, a retirarse de él en cualquier momento, sin que ello afecte su atención médica futura. Además, el médico o el promotor del estudio podrían retirarle del estudio sin necesidad de consentimiento, por cualquier razón que consideren apropiada, tales como, entre otras, un efecto adverso que pudiera colocarle en riesgo de complicaciones adicionales.

Obtención de información

En cualquier momento podrá formular las preguntas que desee acerca del estudio. Su médico le facilitará su número de teléfono para cualquier aclaración.

Si durante o después del estudio, desea discutir su participación en el mismo, o si tuviera alguna pregunta acerca de los sujetos de la investigación, sus derecho y/o sobre las lesiones relacionadas con el estudio, podrá ponerse en contacto con, investigador responsable del estudio en el número de teléfono.....

Anexo 2. Documento de consentimiento informado de los pacientes

Título del estudio:

ENSAYO CLINICO MULTICENTRICO PROSPECTIVO RANDOMIZADO, PARA COMPARAR LA EFICACIA DE INICIO DE DIETA ORAL TEMPRANA Y DIETA ABSOLUTA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

Promotor de estudio

Dra. Elena Ramírez Maldonado del Consorcio Sanitari del Garraf, Hospital Residencia San Camil.

Identificación del estudio: PADI (Pancreatitis aguda y Dieta)

Yo, (nombre apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido
- He hablado con (nombre y apellido del investigador)

-
- Comprendo que mi participación es voluntaria
 - Comprendo que puedo retirarme del estudio
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta de ninguna manera en mis cuidados médicos
 - Presto libremente mi conformidad a participar en el estudio y recibiré una copia de éste documento

.....
(fecha) (firma del paciente)

.....
(fecha) (firma del investigador)

Anexo 3. Cuestionario de Salud SF-12

Lo puede encontrar en:

http://www.atencionprimaria.imib.es/docmanager/Cuestionario_de_salud_SF-12.pdf

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta que puntos es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no esta seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:
 1. Excelente
 2. Muy buena
 3. Buena
 4. Regular
 5. Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?.

2. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasa la aspiradora, jugar a los bolos o caminar mas de 1 hora.
 1. Si, me limita mucho
 2. Si, me limita un poco
 3. No, no me limita nada
3. Subir varios pisos por la escalera
 1. Si, me limita mucho
 2. Si, me limita un poco
 3. No, no me limita nada

Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

4. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?
 1. Si
 2. No
5. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?
 1. Si
 2. No

Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?
1. Si
 2. No.
7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?
1. Si
 2. No
8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domesticas)?
1. Nada
 2. Un poco
 3. Regular
 4. Bastante
 5. Mucho

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y como le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo ...

9. ... se sintió calmado y tranquilo?
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Muchas veces
 4. Algunas veces
 5. Sólo alguna vez
 6. Nunca
- 10... tuvo mucha energía?
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Muchas veces
 4. Algunas veces
 5. Sólo alguna vez
 6. Nunca
- 11... Se sintió desanimado y triste?
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Muchas veces
 4. Algunas veces
 5. Sólo alguna vez
 6. Nunca

12. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los a amigos o familiares)?
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Algunas veces
 4. Sólo alguna vez
 5. Nunca

Anexo 4. Protocolo de actuación en caso de no tolerancia a la dieta o gravedad del paciente

En caso de empeoramiento clínico o no tolerancia a la dieta, se procedió de la siguiente forma:

1. Si durante el seguimiento el paciente fue catalogado como una PA grave o crítica, se realizó el protocolo habitual de cada institución para este tipo de PA y en caso necesario se trasladó a la UCI.
2. Si fue necesaria la realización de procedimientos quirúrgicos, radiológicos o endoscópicos urgentes se realizaron como es habitual en estos pacientes o en caso de hospitales de menor complejidad, el paciente se derivó a un hospital de mayor complejidad con todos los medios disponibles.
3. Si se consideró necesario suspender la dieta oral por no tolerancia o gravedad del paciente o necesidad de procedimientos invasivos, se indicó realizar NE por SNG.
4. La fórmula estándar de NE (Isosource Standard, Nestlé Health Science) es iniciada inmediatamente sea colocada la SNG y comprobada su posición correcta,
5. La velocidad de infusión será:
 1. Primeras 24 horas: 20ml/h
 2. Entre 24-48 horas: 45ml/h
 3. Entre 48-72 horas: incrementar hasta nutrición enteral completa
 4. Por encima de 72 horas: Nutrición enteral completa
6. Nutrición enteral completa es definida como: 25 kcal/kg/d para pacientes en UCI y 30 kcal/kg/día para pacientes no ingresados en UCI.
7. A las 72 horas, un nutricionista deberá evaluar el estado nutricional del paciente y cambiara el tipo de nutrición enteral de acuerdo a parámetros nutricionales.
8. Se deben recoger el dato de peso del paciente al menos 3 veces a la semana durante las primeras 3 semanas de ingreso y posteriormente 1-2 veces a la semana hasta el alta hospitalaria.
9. Si la NE por SNG no es tolerada, cambiar a SNY. Reducir la NE al 50% e incrementar progresivamente hasta que sea tolerada
10. Si el paciente no tolera la NE por SNY se deberá iniciar NPT por un catéter venoso central.
11. Criterios para retirar la NE y retirar las sondas:
 1. Cuando el paciente haya tolerado la NE completa (al menos 72 horas después de haber iniciado la NE), el dolor abdominal este resuelto y el paciente no presenta fallo de órgano. Se puede retirar la SNG o SNY e introducir dieta oral gradualmente.
 2. Cuando el paciente ha estado con NE por más de 1 semana, la NE debe ser disminuida gradualmente e iniciar gradualmente la dieta oral.
12. Criterios para reiniciar NE después de haber retirado la SNG / SNY
 1. Si después de iniciar la dieta oral hay recaída del dolor o el paciente inicia fallo de órgano.
 2. Reiniciar NE por SNG según el regimen establecido previamente.

Anexo 5. Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la:

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989

48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996

y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

A. INTRODUCCIÓN

13. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

14. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

15. 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 actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente”.

16. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

17. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

18. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

19. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

20. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

21. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

22. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

23. 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.

24. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

25. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. 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. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

26. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

27. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

28. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

29. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

30. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

31. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

32. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

33. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

34. En toda investigación en seres humanos, 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. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

35. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

36. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

37. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

38. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos 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 cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

39. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

40. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados. A fin de aclarar más la posición de la AMM sobre el uso de ensayos controlados con placebo, la AMM publicó en octubre de 2001 una nota de clarificación del párrafo 29, disponible en esta página 30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

41. 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 nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

42. Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

NOTA DE CLARIFICACION DEL PARRAFO 29 DE LA DECLARACION DE HELSINKI

La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o,
- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo. Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.

Anexo 6. Cuaderno de recogida de datos, estudio PADI

PADI	PANCREATITIS AGUDA Y DIETA							Grupo de tratamiento 1. Dieta absoluta 2. Dieta PADI	
	Pg. 1								
DATOS BASICOS									
Hospital: _____								Paciente No.: _____	
Firma de consentimiento informado: _____		SI NO		Sexo: F M					
Fecha de Nacimiento: DD/MM/AAAA		ASA: _____		Peso (kg): _____		Talla (m): _____			
Fecha inicio de síntomas: DD/MM/AAAA		Fecha ingreso: DD/MM/AAAA		Fecha alta: DD/MM/AAAA		Síntomas: _____			
DATOS DE PANCREATITIS AGUDA									
ETIOLOGIA									
1. Biliar	2. Alcohol	3. Medicamento (Nombre _____)	4. Triglicéridos	5. Trauma	6. Otro: _____				
TIPO DE PANCREATITIS AGUDA (Definición de gravedad de PA basada en la clasificación internacional multidisciplinaria)									
1. Leve	2. Moderada	3. Grave	4. Crítica						
SIGNOS Y SINTOMAS	Día Ingreso	Día inicio de dieta	Día alta del hospital	Día __	Día __	Día __	Día __	Día __	Día __
Dolor abdominal (1-10)									
Vómitos (episodios) Responde a antieméticos									
TA o TAM (mmHg) Medicamento inotrópico (dosis:mcg/kg/min)									
Frecuencia cardiaca									
Temperatura °C									
Ictericia SI O NO									
Peristaltismo Presente-Si Ausente-NO									
Glasgow (1 a 15)									
Peso (kg)									
LABORATORIO	Día Ingreso	Día inicio de dieta	Día alta del hospital	Día __	Día __	Día __	Día __	Día __	Día __
Amilasa y/o Lipasa									
Prealbumina Albumina									
Triglicéridos Colesterol									
Leucocitos									
Plaquetas									
Creatinina									
PCR									
Glicemia									
Bilirrubina									
PaO2 / FIO2 ventilación mecánica									



PANCREATITIS AGUDA Y DIETA
Pg. 2

Grupo de tratamiento
 1. Dieta absoluta
 2. Dieta PADI

TOLERANCIA A LA DIETA
 Fecha de inicio de dieta oral: DD/MM/AAAA
 Fecha retiro de dieta oral: DD/MM/AAAA Causas: _____
 Fecha inicio de nutrición enteral: DD/MM/AAAA Sonda: SNG SNY Fecha inicio de NPT: DD/MM/AAAA
 Fecha reinicio de dieta oral: DD/MM/AAAA
 Comentarios: _____

TOLERANCIA A LA DIETA	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Porcentaje de platos tolerados								

COMPLICACIONES
 Fallo de órgano: SI NO Fecha de inicio: DD/MM/AAAA Tratamiento: _____
 Colecciones pancreáticas: SI NO Fecha de inicio: DD/MM/AAAA Cual/Tratamiento: _____
 Infección páncreas: SI NO Fecha de inicio: DD/MM/AAAA Tratamiento: _____
 Traslado a UCI: SI NO Fecha de traslado: DD/MM/AAAA Causa: _____
 Traslado a otro hospital: SI NO Fecha de traslado: DD/MM/AAAA Causa: _____
 Muerte: SI NO Fecha de muerte: DD/MM/AAAA
 Comentarios: _____
 Resultado de TC _____
 Resultado de cultivos _____

INTERVENCIONES
 Radiológico: SI NO Fecha de intervención: DD/MM/AAAA Tipo: _____
 CPRE: SI NO Fecha de CPRE: DD/MM/AAAA Hallazgos: _____
 Cirugía: SI NO Fecha de cirugía: DD/MM/AAAA Tipo/causa: _____
 Endoscopia: SI NO Fecha de endoscopia: DD/MM/AAAA Hallazgos: _____
 Antibiótico: SI NO Fecha de traslado: DD/MM/AAAA Causa/Tipo: _____
 Otro (insulina): SI NO Fecha de inicio: DD/MM/AAAA Tipo: _____
 Comentarios: _____

SEGUIMIENTO EN CONSULTAS	2 semanas del alta	3er mes del alta
Dolor abdominal (1-10)		
Tolerancia a la dieta		
Peso		
Amilasa / Lipasa		
Glicemia / Creatinina		
Albumina / Prealbumina		

Comentarios de seguimiento: _____

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ENSAYO CLINICO MULTICENTRICO, PROSPECTIVO, ALEATORIZADO QUE COMPARA LA EFICACIA DE INICIO

Elena Ramírez Maldonado