

Raúl Velamazán Sandalinas

Patrones de recurrencia y
predictores de recurrencia tras un
primer ingreso de enfermedad
litiásica sintomática
(RELAPSONE)

Director/es

Lanas Arbeloa, Ángel
De Madaria Pascual, Enrique

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

PATRONES DE RECURRENCIA Y PREDICTORES
DE RECURRENCIA TRAS UN PRIMER INGRESO
DE ENFERMEDAD LITIÁSICA SINTOMÁTICA
(RELAPSONE)

Autor

Raúl Velamazán Sandalinas

Director/es

Lanas Arbeloa, Ángel
De Madaria Pascual, Enrique

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2024

Tesis Doctoral

Patrones de recurrencia y predictores de
recurrencia tras un primer ingreso de enfermedad
litiásica sintomática (RELAPSONE)

Autor

Raúl Velamazán Sandalinas

Director/es

Enrique De-Madaria Pascual

Ángel Lanas Arbeloa

Facultad de Medicina. Zaragoza

2023/2024

Agradecimientos

A pesar de que considero la realización de esta tesis no un objetivo per se, sino un (importante) paso más hacia el camino de convertirme en un investigador, su realización ha supuesto un gran trabajo y ha requerido de una perseverancia notable, que sin la inspiración, ayuda o apoyo de ciertas personas jamás habría sido posible. Es por ello que quiero agradecer una a una a todas las personas que han contribuido en esta tesis doctoral.

A Ángel Lanas y Fernando Gomollón, por haber plantado en un inicio la semilla del interés por la investigación y por haberme ofrecido tantos recursos académicos para comenzar este camino, gracias por dejarme caminar con vosotros, a hombros de gigantes.

A mis compañeros y amigos, Gonzalo Hijos, Alberto Lue y Carlos Sostres porque junto a vosotros di mis primeros pasos en investigación. Tardes de reclutamiento, interminables análisis estadísticos, primeras ponencias en congresos, las primeras veces siempre cuestan más, pero siempre es más fácil cuando te sientes tan bien acompañado en el camino.

A Enrique de Madaria. Hace muchos años que admiro tus valores, tu forma de ver la investigación y el amor por la docencia. Has sido, y espero lo sigas siendo, un gran mentor. En castellano la palabra mentor tiene dos acepciones: 1) Consejero o guía y 2) Maestro o padrino. Creo que tu labor encaja en todas ellas. Este proyecto nació en Alicante en 2020 y desde entonces he crecido profesionalmente de una manera inimaginable por la influencia que has tenido en mí. Gracias por todo mentor, gracias amigo.

A Marco Antonio Álvarez por el tiempo que me cediste para avanzar en la tesis pero sobre todo por haber confiado en mí desde el primer momento y a Anna Arnau por las horas y horas que pasamos juntos haciendo el análisis estadístico, gracias por tu encomiable aportación.

A todos esos amigos que han estado ahí acompañándome en este camino, es imposible nombrarlos a todos pero si quiero hacer mención especial a Sandra García, mi coerre y compañera de múltiples fatigas y a Dani Abad, por cuidarme siempre como un hermano pequeño, gracias a ambos por acompañarme en este camino.

A mis padres, hermanas y toda mi familia. Por todo el esfuerzo, el tiempo que me habéis dedicado, por otorgarme unos valores y una educación que me han permitido llegar

hasta aquí. Vosotros sembrasteis el inicio del camino que estoy pudiendo recorrer. Gracias por estar siempre ahí.

A ti pequeño Mateo. Cuando estoy escribiendo estas líneas tienes solamente 6 días de vida, y a pesar de ello ya nos estas enseñando a ser mejores personas. Tu camino comienza ahora hijo, y solo espero poder transmitarte los valores que a mí me han enseñado. Si tuviera que elegir 2 te diría; esfuérzate, esfuérzate en lo que hagas, porque las mejores cosas de la vida vienen con esfuerzo, y con él puedes derribar cualquier barrera que te propongas. También te diría disfruta; disfruta de las maravillosas personas con las que vas a cruzar, disfruta de las pequeñas cosas, disfruta del camino, disfruta de la vida.

Y por último, a la persona más importante de mi vida, a ti Ana. Porque detrás de todo este esfuerzo siempre has estado apoyándome, formando un tándem perfecto. Porque eres la acompañante perfecta en este camino llamado vida. Porque eres la mejor persona que conozco. Porque encarnas todos los valores que me identifican y que quiero transmitir a mis hijos. Porque eres la personificación del esfuerzo pero también del disfrute de la vida. Gracias por estar a mi lado en este camino. Gracias por compartir y disfrutar la vida conmigo.

Gracias.

Raúl Velamazán Sandalinas

28/05/2024

Índice de abreviaturas

ALT:	Alanina aminotransferasa
AST:	Aspartato aminotransferasa
AUDC:	Ácido ursodesoxicólico
CB:	Cólico biliar
CCA:	Colecistitis aguda
CD:	Coledocolitiasis
CLA:	Colangitis aguda
CPRE:	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
CPTH:	Colangiografía percutánea transhepática
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA:	Fosfatasa alcalina
GGT:	Gammaglutamil transferasa
HR:	Hazard ratio
IC:	Intervalo de confianza
IMC:	Índice de masa corporal
OR:	Odds ratio
PA:	Pancreatitis aguda
PCR:	Proteína C reactiva
RM:	Resonancia magnética
RR:	Riesgo relativo
TAC:	Tomografía axial computerizada
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
USE:	Ultrasonografía endoscópica

Resumen

Introducción: A pesar de la alta incidencia de recurrencias en las enfermedades litiásicas sintomáticas debido a la lista de espera para colecistectomía, existen datos limitados sobre los patrones de recurrencia y los factores que los determinan.

Objetivo: Determinar los factores asociados a las recurrencias así como definir los patrones de recurrencia en las enfermedades litiásicas sintomáticas principales (pancreatitis aguda, colecistitis aguda, colangitis aguda, coledocolitiasis sintomática y cólico biliar).

Métodos: Realizamos un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico internacional. Los participantes fueron 3016 pacientes de 18 centros terciarios, que ingresaron en el hospital por un primer episodio de enfermedad litiásica sintomática entre 2018 y 2020 y no fueron colecistectomizados durante el mismo ingreso. Se recogieron variables demográficas, clínicas, de laboratorio y de imagen. Se siguió a los pacientes posteriormente al alta hospitalaria para recoger las posibles recurrencias así como sus características. El resultado principal fue la supervivencia libre de recaída. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier en el análisis bivariado y modelos multivariantes de regresión de Cox para identificar factores pronósticos asociados a las recaídas.

Resultados: El motivo de ingreso inicial de los 3016 pacientes fue: en 941 pancreatitis aguda, en 831 colecistitis aguda, en 379 colangitis aguda, en 302 coledocolitiasis, en 314 cólico biliar y en 249 una combinación de diferentes enfermedades litiásicas. La edad mediana fue de 74,6 años (Rango intercuartílico (RIQ) 59,7-84,1) y el 51% eran varones. La mediana de seguimiento fue de 5,3 meses (RIQ: 2,1-12,4). La supervivencia libre de recaída fue de 0,79 (Intervalo de confianza (IC) 95% 0,77-0,80) a los 3 meses, 0,71 (IC 95% 0,69-0,73) a los 6 meses y 0,63 (IC 95% 0,61-0,65) a los 12 meses. En el análisis multivariable, los factores pronósticos independientes para desarrollar recurrencias fueron la edad (<54 años: Hazard ratio (HR): 0,57 (IC 95% 0,49-0,66)), la esfinterotomía (HR: 0,58 (IC 95% 0,49-0,68)), el mayor nivel de leucocitos durante el ingreso (>11.000/mm³ HR: 0,79 (IC 95% 0,70-0,90)), el mayor nivel de ALT durante el ingreso (>35U/l HR: 1,22 (IC 95% 1,02-1,46)) y la presencia de colelitiasis múltiple (HR:1,19 (IC 95% 1,05-1,34)). La mediana de tiempo hasta la primera recurrencia en la muestra global fue de 2,2 (RIQ: 0,7-5,5) meses. La forma más frecuente de recurrir fue en forma de la misma enfermedad que causó el ingreso y en segundo lugar en forma de cólico biliar. No hubo diferencias entre la gravedad interindividual o intraindividual entre

el episodio inicial y la recurrencia en colecistitis aguda ni en colangitis aguda, pero sí para la pancreatitis aguda, en la que las recurrencias tienen menor clasificación de gravedad que el episodio inicial. De los pacientes que presentaron recurrencias, lo más habitual fue que sufriesen un episodio (56,5%), sin embargo, un 27,3% presentaron 2 episodios de recurrencia y un 16,2% presentaron 3 o más episodios de recurrencias.

Conclusiones: La tasa de recurrencia es elevada y el patrón de recurrencia es diferente en cada enfermedad litiásica sintomática. Los factores predictores de recurrencia descritos podrían ser una herramienta útil para priorizar a los pacientes en lista de espera de colecistectomía.

Índice

1. Introducción	11
1.1 Litiasis biliar	11
1.2 Epidemiología	12
1.3 Tipos de cálculos biliares	14
1.4 Factores de riesgo	16
1.4.1 Sexo	16
1.4.2 Embarazo	16
1.4.3 Edad	16
1.4.4 Dieta	17
1.4.5 Pérdida rápida de peso	17
1.4.6 Nutrición parenteral total	17
1.4.7 Alteraciones lipídicas	17
1.4.8 Fármacos	18
1.4.9 Enfermedades sistémicas	19
1.5 Factores protectores	23
1.5.1 Estatinas	23
1.5.2 Ezetimiba	23
1.5.3 Ácido ascórbico	23
1.5.4 Café	24
1.5.5 Ácido ursodesoxicólico	24
1.6 Fisiopatología de la formación de colelitiasis	26
1.6.1 Composición de la bilis	26
1.6.2 Fisiopatología de los cálculos de colesterol	26
1.6.3 Fisiopatología de los cálculos pigmentarios	29
1.7 Enfermedades bilio-pancreáticas secundarias a litiasis biliares	32
1.7.1 Importancia general	32
1.7.2 Pancreatitis aguda	32
1.7.3 Colecistitis aguda	35
1.7.4 Colangitis aguda	38
1.7.5 Coledocolitiasis sintomática	39
1.7.6 Cólico biliar	40
1.8 La colecistectomía	41
1.8.1 Colecistectomía en pancreatitis aguda	41
1.8.2 Colecistectomía en colecistitis aguda	42
1.8.3 Colecistectomía en colangitis aguda y coledocolitiasis	43

1.8.4 Colectomía en el cólico biliar	44
1.8.5 Lista de espera para colectomía en 2023	44
1.9 Factores predictores de recurrencia	47
1.9.1 Colectomía y tiempo de espera	47
1.9.2 Esfinterotomía.....	47
1.9.3 Ácido Ursodesoxicólico	48
1.9.4 Lesiones obstructivas de la vía biliar	49
1.9.5 Edad	50
1.9.6 Características de las colelitiasis	50
1.9.7 Parámetros analíticos	51
1.9.8 Otros.....	52
1.10 Patrones de recurrencia	54
1.10.1 Patrón de recurrencia en pancreatitis aguda	54
1.10.2 Patrón de recurrencia en colecistitis aguda	56
1.10.3 Patrón de recurrencia en coledocolitiasis y colangitis aguda.....	56
1.10.4 Patrón de recurrencia en cólico biliar	57
2. Hipótesis	59
3. Objetivos.....	60
4. Material y métodos.....	61
4.1 Diseño del estudio	61
4.2 Sujetos a estudio y reclutamiento	62
4.3 Recogida de datos y variables.....	64
4.3.1 Datos demográficos	64
4.3.2 Tipo de enfermedad litiasica sintomática y gravedad	64
4.3.3 Características clínicas de la enfermedad litiasica durante el ingreso	69
4.3.4 Características analíticas de la enfermedad litiasica durante el ingreso	70
4.3.5 Características de las recurrencias	71
4.3.6 Mortalidad, colectomía y fecha de fin de seguimiento	71
4.4 Resultados primarios y secundarios	72
4.5 Tamaño de la muestra.....	72
4.6 Análisis estadístico	73
4.7 Consideraciones éticas	75
4.8 Financiación	75
5. Resultados.....	76
5.1 Flujo de pacientes	76
5.2 Resultados descriptivos.....	77
5.2.1 Resultados demográficos.....	77

5.2.2 Resultados clínicos	78
5.2.3 Resultados de pruebas de imagen.....	79
5.2.4 Resultados de técnicas terapéuticas.....	80
5.2.5 Resultados analíticos.....	82
5.2.6 Resultados de las colecistectomías	83
5.3 Resultados en relación con el objetivo primario: factores predictores de recurrencia	84
5.3.1 Factores predictores de recurrencia en la muestra general. Análisis bivariante	84
5.3.2 Factores predictores de recurrencia en la muestra general. Análisis multivariante	89
5.3.3 Factores predictores de recurrencia según motivo de ingreso. Análisis bivariante y multivariante	91
5.4 Resultados en relación al objetivo secundario: patrones de recurrencia en las distintas enfermedades litíasicas sintomáticas	92
5.4.1 Patrones de recurrencia: Tasa de recurrencia total	92
5.4.2 Patrones de recurrencia: Tiempo hasta la recurrencia	93
5.4.3 Patrones de recurrencia: Tipo de recurrencia	93
5.4.4 Patrones de recurrencia: Gravedad de la recurrencia	94
5.4.5 Patrones de recurrencia: Número de recurrencias por paciente	97
6. Discusión	98
6.1 Discusión de los resultados descriptivos de la muestra	99
6.2 Discusión de los resultados en relación al objetivo primario: factores predictores de recurrencia.	102
6.3 Discusión de los resultados en relación al objetivo secundario: patrones de recurrencia en las distintas enfermedades litíasicas sintomáticas	106
6.4 Fortalezas del estudio	111
6.5 Debilidades del estudio	112
6.6 Líneas futuras.....	113
7. Conclusiones	114
8. Bibliografía.....	115
Anexos.....	129
Aceptación de comités de ética	129
Cuaderno de recogida de datos en plataforma RedCap®	132
Tabla suplementaria 1	143
Tabla suplementaria 2	147
Tabla suplementaria 3.....	150
Tabla suplementaria 4	153
Tabla suplementaria 5	155

Tabla suplementaria 6.....	157
Tabla suplementaria 7.....	160
Tabla suplementaria 8.....	163
Tabla suplementaria 9.....	166
Tabla suplementaria 10.....	167
Tabla suplementaria 11.....	168
Tabla suplementaria 12.....	169
Tabla suplementaria 13.....	170
Artículo: <i>Symptomatic gallstone disease: Recurrence patterns and riskfactors for relapse after first admission, the RELAPSTONE study</i>	171

1. Introducción

1.1 Litiasis biliar

Las litiasis biliares o colelitiasis son cálculos que aparecen en la vesícula biliar o en el tracto biliar, los cuales son generados por niveles anormalmente altos de sustancias como el colesterol o bilirrubina que saturan la bilis y provocan su precipitación.(1)

Aunque ha afectado al ser humano desde hace miles de años (la evidencia más antigua fue el descubrimiento de múltiples cálculos biliares encontrados en una sacerdotisa egipcia momificada),(2) no fue hasta 1507 cuando la enfermedad fue descrita por primera vez por el patólogo florentino Antonio Benivenius.(3)

En la actualidad, la prevalencia mundial de la colelitiasis es alta, entorno al 10-20% de la población adulta.(4) Además su incidencia está en aumento por el incremento de la esperanza de vida y de la prevalencia de los factores de riesgo que favorecen su formación.(5)

La mayor parte de personas con colelitiasis permanecen asintomáticos, pero el riesgo de desarrollar síntomas secundarios a las colelitiasis es superior al 20% a los 10 años.(6) Las enfermedades secundarias a las colelitiasis son un conjunto de enfermedades de alta incidencia y prevalencia, que generan una notable morbimortalidad. Las 5 enfermedades más frecuentes son: la pancreatitis aguda (PA) litiásica, la colecistitis aguda (CCA) litiásica, la colangitis aguda (CLA) litiásica, la coledocolitiasis (CD) y el cólico biliar (CB).(7)

1.2 Epidemiología

La incidencia de colelitiasis es alta, y además está en aumento por el ascenso en la prevalencia de sus factores de riesgo. En un estudio danés la incidencia a 5 años de colelitiasis fue del 0,3%, el 2,9%, el 2,5% y el 3,3% para varones y del 1,4%, el 3,6%, el 3,1% y el 3,7% para mujeres de 30, 40, 50, y 60 años respectivamente.(8) En un estudio italiano la incidencia de colelitiasis fue de 0,5%/año en un periodo de seguimiento de 10 años.(9)

En cuanto a la prevalencia, es diferente según las regiones geográficas (Figura 1). La más alta de todo el mundo se encuentra en las poblaciones nativas de América del Norte y del Sur. La comunidad de indígenas Pima del sur de Arizona ha sido ampliamente estudiada por tener una de las prevalencias mayores del mundo, de hasta el 70% en mujeres después de los 25 años de edad.(10) En estas poblaciones, los factores de riesgo genéticos contribuyen a la formación de bilis litogénica y cálculos biliares tempranos (< de 30 años), lo que resulta en una prevalencia muy alta de colelitiasis.(11) La prevalencia es también elevada en poblaciones hispanas de América Central y del Sur (30-40% en mujeres de 50-60 años), así como en escandinavos (20-30% en mujeres de 50-60 años).(12) En poblaciones asiáticas y de Europa occidental se ha estimado una prevalencia media del 5-20%, mientras que las más bajas reportadas, aunque los datos son limitados, han sido en población africana (<10%).

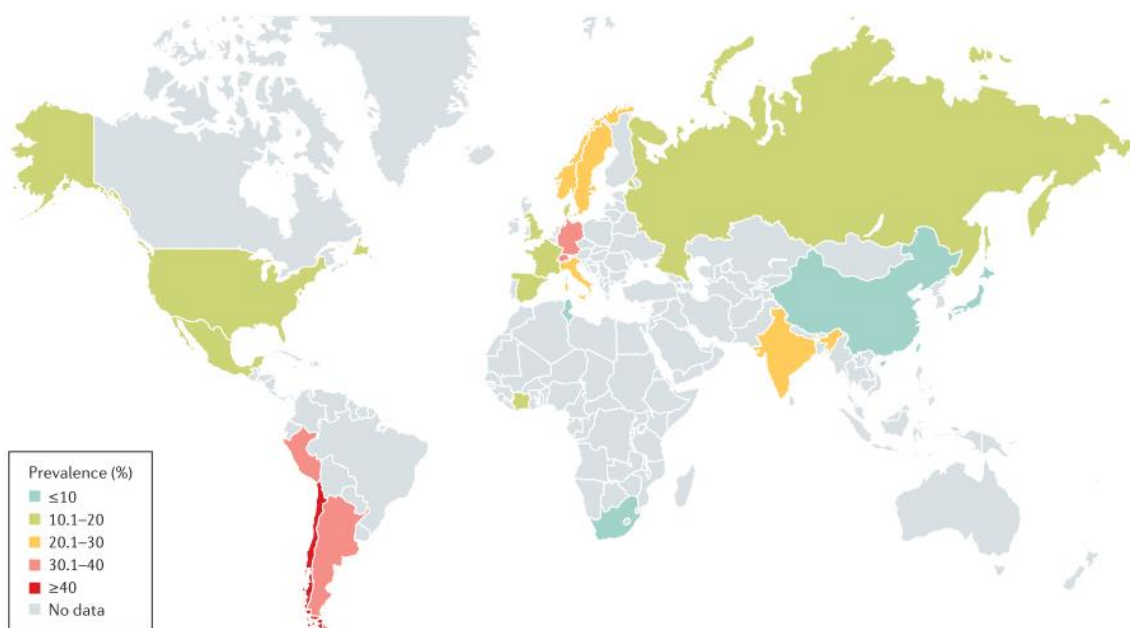


Figura 1. Prevalencia global de colelitiasis en mujeres de 50-60 años, Lammert F et al 2016. (1)

La carga genética puede determinar las diferencias geográficas ya que se han detectado una serie de genes cuya mutación puede influir en la formación de cálculos biliares. Algunos de ellos son: ABCG5/G8, ABCB4, ABCB11, SLC10A2, SLCO1B1, CETP y APO A1/B/C1. Su función es codificar los transportadores lipídicos de la membrana hepática e intestinal, las enzimas reguladoras de lípidos hepáticos e intestinales, los transportadores lipídicos intracelulares hepáticos e intestinales, los factores de transcripción reguladores de lípidos hepáticos e intestinales, los receptores de lipoproteínas hepáticas y proteínas relacionadas, los receptores hormonales en la vesícula biliar y las mucinas biliares.(13)

Por otro lado, la dieta, la actividad física y la edad son otros factores que predisponen a la colestiasis, como veremos más adelante, e impactan en diferentes regiones geográficas. En las poblaciones con tasas de prevalencia históricamente bajas, esta ha ido aumentando constantemente probablemente por el envejecimiento de la población, la introducción de dietas hipercalóricas, ricas en carbohidratos y pobres en fibra así como a mayores tasas de inactividad física.(14)

1.3 Tipos de cálculos biliares

Basándonos en su composición química y su aspecto macroscópico, los cálculos biliares se clasifican en tres tipos: de colesterol, pigmentarios y raros.

En Europa y Estados Unidos la mayoría (75%) de las litiasis son de colesterol, las cuales consisten principalmente en cristales de colesterol monohidratado y precipitados de bilirrubinato cálcico, en ocasiones también pueden incluir carbonato de calcio o fosfato. Estas litiasis se clasifican en litiasis de colesterol puro o mixtas cuando contienen al menos un 50% de su peso en colesterol.(7,15)

Por otro lado, están las litiasis pigmentarias, que contienen principalmente bilirrubinato cálcico y se clasifican en dos grupos: litiasis pigmentarias negras (20%) y litiasis pigmentarias marrones (4,5%). Finalmente las litiasis raras (0,5%) incluyen litiasis de carbonato cálcico y litiasis de calcio y ácido grasos.(13)

Morfológicamente existe gran variabilidad en la forma, tamaño y color de las litiasis biliares como se puede apreciar en la figura 2.

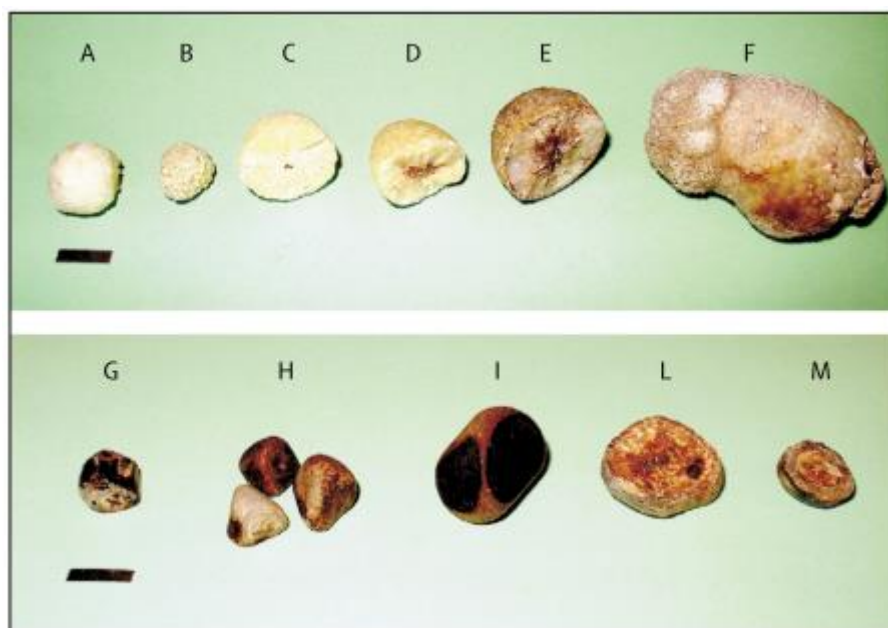


Figura 2. Variabilidad morfológica de las colelitiasis, Portincasa P et al 2006. (15)

Según su ubicación, podemos clasificar las litiasis biliares en litiasis intrahepáticas, vesiculares y de la vía biliar.

Las litiasis intrahepáticas son en su mayoría, litiasis pigmentarias marrones. Las litiasis vesiculares son principalmente litiasis de colesterol, con un pequeño grupo de litiasis pigmentarias negras. Finalmente, las litiasis de la vía biliar son mayoritariamente litiasis mixtas de colesterol.

1.4 Factores de riesgo

Se conocen mejor los factores de riesgo para cálculos de colesterol, que los de los cálculos pigmentarios. En líneas generales los factores de riesgo afectan a la composición de la bilis o a la motilidad de la vesícula biliar.

1.4.1 Sexo

A partir de la edad fértil, las mujeres tienen el doble de riesgo que los hombres de generar cálculos biliares de colesterol. Esto se debe a los efectos de las hormonas sexuales femeninas y por el diferente metabolismo hepático del colesterol resultante, ya que el estrógeno aumenta la secreción hepática de colesterol a la bilis, lo que conduce a un aumento en su saturación.(16,17)

1.4.2 Embarazo

Como se ha explicado previamente, los estrógenos generan una serie de alteraciones que van a propiciar la aparición de colelitiasis. Además, los progestágenos también disminuyen la motilidad de la vesícula biliar. Dado que las concentraciones en plasma de las hormonas sexuales, aumentan de manera lineal a lo largo de todo el embarazo, la formación de colelitiasis es mayor en el tercer trimestre.(18)

1.4.3 Edad:

Las colelitiasis de colesterol son poco frecuentes en la población pediátrica.

Se ha observado que su prevalencia aumenta de forma lineal con el paso de los años, alcanzando una meseta en ambos sexos en torno a los 60 años.(19) Se ha establecido una correlación significativa entre la edad y la velocidad de excreción hepática del colesterol, lo que provoca una bilis saturada por colesterol. Estudios en modelos animales han demostrado que conforme avanza la edad, además de esta sobresaturación de colesterol biliar, se produce un aumento en la absorción intestinal de colesterol, una disminución en la síntesis y excreción de sales biliares, así como una hipomotilidad de la vesícula biliar.(20)

1.4.4 Dieta

Existen estudios epidemiológicos que defienden que una dieta rica en calorías, colesterol, carbohidratos refinados, sal y una baja cantidad de fibra predispone al desarrollo de colelitiasis.(21) Este tipo de dieta, tan frecuente hoy en los países europeos y americanos refleja en parte la mayor prevalencia de esta patología en estos países en comparación con los países asiáticos o africanos. Además, existen estudios que muestran como en países como China o Japón existe una asociación entre el aumento de la incidencia de cálculos biliares de colesterol y la occidentalización de la dieta tradicional de estos países.(22)

1.4.5 Pérdida rápida de peso

La pérdida rápida de peso es otro factor que promueve la formación de cálculos biliares de colesterol.(23) Esto se debe al aumento en la secreción hepática de colesterol biliar y en la secreción de mucina por la vesícula biliar, así como al deterioro de la motilidad de la misma. Esto ha sido estudiado sobre todo en pacientes con cirugía de derivación gástrica por obesidad. Hasta un 50% de pacientes sometidos a esta cirugía presentan formación de barro biliar o colelitiasis a los 6 meses de la intervención.(24)

1.4.6 Nutrición parenteral total

Debido al ayuno prolongado que esta supone, se produce un estado de hipomotilidad de la vesícula biliar que promueve la estasis y formación de barro biliar. Se sugiere que esta puede comenzar tras 3 semanas de nutrición parenteral total y puede llegar a generar barro biliar hasta en un 45% de estos pacientes tras 3-4 meses.(25)

1.4.7 Alteraciones lipídicas

Existen estudios epidemiológicos, que han sugerido que el colesterol HDL en plasma podría ser un factor protector frente a la formación de colelitiasis mientras que la hipertrigliceridemia podría actuar como factor de riesgo. Curiosamente, los niveles altos

de colesterol total y LDL en plasma no parecen tener asociación con la formación de cálculos biliares.(26,27)

1.4.8 Fármacos

Estrógenos

Como se ha comentado previamente, los estrógenos endógenos aumentan el riesgo de colelitiasis, pero también existe evidencia que apoya que el uso de estrógenos exógenos y anticonceptivos orales en mujeres premenopáusicas eleva la prevalencia de colelitiasis de colesterol. De la misma manera, el tratamiento estrogénico en pacientes varones con carcinoma de próstata tiene un efecto similar.(28)

Octreótido

Los análogos de la somatostatina, por su efecto inhibidor de la motilidad vesicular, del colon, y el aumento de la síntesis y absorción de ácido desoxicólico favorecen la formación de colelitiasis de colesterol. Este efecto ha sido estudiado sobre todo con el fármaco octreótido en pacientes tratados de acromegalia, quienes presentan una incidencia del 28% de formación de colelitiasis bajo este tratamiento.(29)

Ceftriaxona

Un 40% de este fármaco se secreta sin metabolizar en la bilis, donde su concentración es mucho mayor a la del plasma (x100-200 veces) superando su valor de saturación. Cuando se supera este nivel, la ceftriaxona genera sales insolubles al unirse con calcio, lo que resulta en la formación de barro biliar. Se ha observado que hasta el 43% de los niños que reciben dosis altas de ceftriaxona (60 a 100 mg/kg/día) desarrollan barro biliar, que tiende a desaparecer en 2 meses tras la suspensión del fármaco.(30)

Inhibidores de la Calcineurina

Existe evidencia que apoya que los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina y el tacrolimus, también causan cálculos biliares al inhibir la bomba exportadora de sales biliares hepatocanalicular.(31)

Fármacos hipolipemiantes

Los fármacos hipolipemiantes, al regular las vías de metabolismo del colesterol y las sales biliares pueden influir positiva o negativamente en la formación de colelitiasis.

Las estatinas y la ezetimiba, como se verá posteriormente pueden actuar como factores protectores mientras que el clofibrato al aumentar la excreción biliar de colesterol y disminuir la concentración de sales biliares aumenta el riesgo de formación de colelitiasis.(1)

1.4.9 Enfermedades sistémicas

Obesidad

La obesidad es un conocido factor de riesgo para la formación de colelitiasis. Los pacientes obesos tienen incrementada la excreción biliar de colesterol y además tienden a presentar hipomotilidad de la vesícula, lo que promueve la síntesis y retención de mucina. Todo ello genera una bilis litogénica que lleva a la cristalización y a la formación de colelitiasis de colesterol.(32)

Parece que el aumento de prevalencia de colelitiasis en la obesidad es proporcional y está íntimamente relacionada con el índice de masa corporal (IMC). En un estudio clásico estadounidense realizado en 1992, se examinaron mujeres con obesidad y se compararon con mujeres que tenían un IMC $<25 \text{ kg/m}^2$. Se observó un aumento en el riesgo relativo (RR) de desarrollar enfermedad litiásica sintomática en las mujeres obesas. Las pacientes con un IMC de $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ tenían un RR de 1,57-2,87, mientras que aquellas con un IMC de $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ presentaban un RR de 3,98. El RR máximo se alcanzó en el grupo con un IMC $>45 \text{ kg/m}^2$, que fue de 7,56.(33)

El aumento de la obesidad es uno de los responsables más importantes del incremento de la prevalencia de colelitiasis hoy en día. Entre 1980 y 2008, la media mundial estandarizada por edad del IMC aumentó en 0,4 kg/m² (en hombres) y 0,5 kg/m² (en mujeres) por década. El porcentaje de adultos con un IMC ≥ 25 kg/m² aumentó entre 1980 y 2013, pasando del 28,8% al 36,9% en hombres, y del 29,8% al 38% en mujeres (Figura 3). Las cifras no son nada alentadoras ya que se estima que para el año 2030, el 57,8% (3,3 mil millones de personas) de la población adulta mundial tendrá un IMC ≥ 25 kg/m².(34)

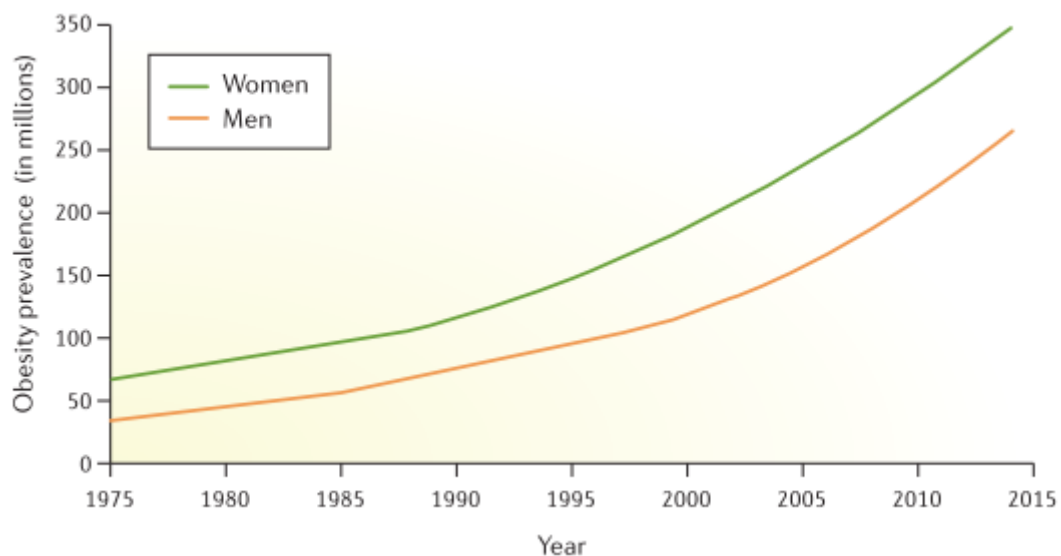


Figura 3. Evolución de la prevalencia mundial de la obesidad, González-Muniesa P et al 2017. (34)

Sedentarismo

El estilo de vida sedentario es un factor de riesgo para la formación de cálculos biliares, en contraste con el efecto protector de la actividad física. En el estudio prospectivo europeo sobre cáncer (EPIC) de *Banim et al.* se muestra que en la población con mayor grado de actividad física, se puede reducir hasta en un 70% el riesgo de cálculos biliares sintomáticos tras de 5 años de seguimiento.(35)

Se piensa que el efecto protector de la actividad física proviene de la reducción de la estasis biliar y de los niveles de triglicéridos en plasma así como el aumento de los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad en sangre.(35)

Diabetes mellitus

La resistencia hepática a la insulina ha demostrado en ratones ser un factor de riesgo para colelitiasis de colesterol. La desinhibición del factor de transcripción FoxO1, aumenta la expresión de los transportadores biliares de colesterol Abcg5 y Abcg8, lo que resulta en un aumento en la secreción biliar de colesterol. Además, también disminuye la expresión de las enzimas que sintetizan los ácidos biliares, sobre todo de 7 α -hidroxilasa, lo que conduce a un perfil de sales biliares litogénicas.(36)

Por otro lado, con frecuencia la diabetes coexiste con hipertrigliceridemia y obesidad, ambos factores prolitogénicos. Finalmente, en estadios avanzados la motilidad de la vesícula puede verse disminuida por neuropatía diabética.(37)

Enfermedades del íleon

La patología a nivel ileal puede promover la formación de colelitiasis tanto de colesterol como de pigmentos biliares.

Por un lado, dado que el íleon es el lugar donde más se absorben las sales biliares, la disminución de su absorción va a provocar una disminución del tamaño del compartimento de dichas sales, alterando su equilibrio con el colesterol, provocando una bilis sobresaturada de este con la consiguiente tendencia a formar colelitiasis.(38)

Por otro lado, la mayor pérdida de sales biliares en el colon fomenta la solubilización de la bilirrubina no conjugada, aumentando la concentración de la bilirrubina en la bilis y promoviendo la génesis de cálculos pigmentarios.(39)

Lesiones de la médula espinal

Las lesiones de la médula espinal están asociadas con una alta prevalencia de colelitiasis. Aproximadamente el 31% de estos pacientes presenta colelitiasis con una tasa anual de complicaciones biliares del 2,2%.(13) La fisiopatología no queda clara y es que aunque la relajación de la vesícula biliar se ve afectada, la contracción en respuesta a una comida es normal por lo que no parece exclusivamente un problema de estasis biliar.(13)

Gastrectomía

La gastrectomía total, se asocia con una mayor formación de colelitiasis de colesterol y pigmentarias. Además, parece que el riesgo aumenta más cuando la gastrectomía total se acompaña de disección de ganglios linfáticos, con una prevalencia de colelitiasis del 26%.(40) Se sugiere que el posible daño a la rama hepática de los nervios vagales reduciría la contractilidad de la vesícula biliar promoviendo la generación de colelitiasis.

Dada la alta incidencia de colelitiasis en estos pacientes se sugirió durante años la realización de colecistectomía profiláctica, sin embargo, actualmente existe controversia dado que la evidencia más actual parece no arrojar efectos beneficiosos a la misma. En el estudio “Cholegas” de *Bencini et al.* se comparó la realización de colecistectomía profiláctica versus dejar la vesícula in situ, en pacientes intervenidos de gastrectomía total por cáncer gástrico.(41) Tras un tiempo de seguimiento de 62 meses, un 12% de pacientes con vesícula in situ desarrollo colelitiasis, sin embargo, solamente un tercio de los mismos presento enfermedad litiasica sintomática.

Cirrosis

La cirrosis hepática es un factor de riesgo para la formación de cálculos biliares tanto pigmentarios negros como de colesterol. Esto es debido a la motilidad anormal de la vesícula biliar, a la malabsorción y la disminución de síntesis de sales biliares que conduce a un aumento en el ciclo enterohepático de la bilirrubina no conjugada.(42)

Trastornos hematológicos

Las enfermedades sanguíneas que ocasionan elevación de la bilirrubina no conjugada por hemolisis o eritropoyesis ineficaz como las anemias hemolíticas, o la anemia falciforme, son factores de riesgo para el desarrollo de cálculos biliares pigmentarios.

1.5 Factores protectores

Existen varias sustancias que han demostrado disminuir la formación de litiasis. Sin embargo, dada la escasa evidencia existente, ninguna de ellas puede recomendarse hoy día para su uso en humanos.

1.5.1 Estatinas

Las estatinas, los fármacos hipolipemiantes más utilizados a nivel mundial, reducen la saturación de colesterol a nivel biliar. Existen estudios retrospectivos que asocian su uso a una menor prevalencia de colelitiasis. Un estudio danés incluyó a 32.494 pacientes con colelitiasis emparejados con 324.925 controles. Las odds ratios (OR) para presentar colelitiasis en usuarios actuales y previos de estatinas (con más de 20 recetas surtidas) fueron de 0,76 y 0,79, respectivamente, en comparación con los controles.(43)

1.5.2 Ezetimiba

La ezetimiba, otro fármaco hipolipemiante, también disminuye la excreción biliar de colesterol e inhibe la absorción intestinal de colesterol. Además ha demostrado ser capaz de prevenir tanto la formación como de disolver litiasis de colesterol ya formadas en ratones.(44)

1.5.3 Ácido ascórbico

Respecto a la deficiencia de ácido ascórbico la evidencia es baja, existen estudios en modelo animal. Un estudio retrospectivo en humanos identificó que entre las mujeres, pero no entre los hombres, cada aumento de una desviación estándar en los niveles séricos de ácido ascórbico se asoció con una tasa de prevalencia de colelitiasis sintomática un 13% más baja. Esto puede deberse al efecto del ácido ascórbico sobre el catabolismo del colesterol.(45)

1.5.4 Café

Existen estudios que defienden que la toma regular de café disminuye la prevalencia de enfermedad litiasica sintomática. En concreto, un estudio con seguimiento a 10 años mostró que el consumo de 2-3 tazas de café al día reducía un 40% la probabilidad de presentar colelitiasis sintomática.(46)

1.5.5 Ácido ursodesoxicólico

Es la sustancia con mayor evidencia científica hasta la fecha, por ello se explicara en detalle más adelante en el apartado 1.9.3 Factores predictores de recurrencia - Ácido Ursodesoxicólico.

	Colesterol	Pigmentarias negras
Etnia	■	
Edad avanzada	■	
Sexo femenino	■	
Embarazo	■	
Dieta occidental	■	
Pérdida rápida de peso	■	
Nutrición parenteral total	■	
Dislipemia	■	
Obesidad	■	
Inactividad física	■	
Diabetes Melitus	■	
Enfermedades ileales	■	■
Lesiones medula espinal	■	
Cirrosis	■	■
Gastrectomía	■	■
Trastornos hematológicos		■
Estrógenos	■	
Octreótido	■	
Inhibidores Calcineurina	■	
Clofibrato	■	
Ceftriaxona	■	
Estatinas	■	
Ezetimiba	■	
Ácido Ascórbico	■	
Café	■	
Ácido Ursodesoxicólico	■	

Rojo: Factor de riesgo; Verde: Factor protector.

Figura 4. Factores de riesgo para colelitiasis de colesterol y pigmentarias negras

1.6 Fisiopatología de la formación de colelitiasis

1.6.1 Composición de la bilis

La bilis es un líquido de color verde oscuro a marrón amarillento compuesto en más de un 90% de agua. Sus solutos más abundantes son las sales biliares (67%), los fosfolípidos en su gran mayoría lecitinas (22%), las proteínas (4,5%), el colesterol (4%) y los pigmentos biliares (0,3%). De manera más minoritaria contiene una serie de electrolitos y minerales (sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, calcio, fosfato, magnesio, hierro y cobre).(13)

La bilis es la principal vía de excreción de compuestos orgánicos liposolubles como el colesterol, las hormonas lipídicas y los fármacos con baja solubilidad en agua. El hepatocito es el principal lugar de síntesis y captación periférica de colesterol, y el exceso de colesterol se secreta directamente en la bilis o es convertido en sales biliares. El colesterol y la fosfatidilcolina son secretadas principalmente en la bilis en forma de vesículas unilamelares pequeñas (de 40 a 200 nm de diámetro) que se forman en la cara externa de la membrana canalicular. Debido a sus propiedades detergentes, las sales biliares secretadas por los hepatocitos en el lumen canalicular convierten directamente las vesículas en estructuras más pequeñas (de 40 a 100 Å de diámetro) llamadas micelas. Por lo tanto, las micelas "mixtas" que contienen sales biliares y fosfolípidos, así como las vesículas unilamelares, son los transportadores fisiológicos de colesterol en la bilis.(47)

1.6.2 Fisiopatología de los cálculos de colesterol

La formación de cálculos biliares de colesterol es la consecuencia de un fallo en la homeostasis biliar del colesterol, en la cual se altera el equilibrio fisicoquímico de la solubilidad del colesterol en la bilis. Puede deberse a diferentes circunstancias: hipersecreción hepática de colesterol biliar, nucleación y cristalización rápida del colesterol, desequilibrio de factores de pronucleación y antinucleación, hipomotilidad de la vesícula biliar y factores intestinales.(13)

Hipersecreción hepática de colesterol

La hipersecreción hepática de colesterol biliar desempeña un papel importante en la patogénesis de la formación de cálculos biliares de colesterol. Por definición, la bilis sobresaturada contiene colesterol que no puede ser solubilizado por las sales biliares y los fosfolípidos. La sobresaturación de colesterol puede resultar de una excesiva secreción hepática de colesterol biliar, una disminución en la secreción hepática de sales biliares o fosfolípidos o una combinación de ambos factores. Con el paso del tiempo y en presencia de agentes pronucleantes como la mucina, esta sobresaturación conduce a la precipitación de cristales de colesterol en la bilis, seguido de la aglomeración y crecimiento de los cristales en cálculos maduros macroscópicos.(48)

Nucleación y cristalización rápida de colesterol

Se han definido cinco vías diferentes para la cristalización de la bilis, dependiendo de las diferentes cantidades relativas de colesterol, fosfolípidos y sales biliares. Independientemente de la vía, las tasas de cristalización son invariablemente más rápidas en la bilis litogénica humana que en los controles sanos.(49) Esto se atribuye principalmente a concentraciones aumentadas de mucinas que actúan como factor pronucleador, como una matriz para el desarrollo de cálculos.(50)

Hipomotilidad de la vesícula biliar

En condiciones fisiológicas, a lo largo del día se producen contracciones frecuentes de la vesícula biliar. Entre las comidas, la vesícula biliar almacena bilis con un volumen promedio de 25 a 30 ml en sujetos sanos. Tras una comida, dependiendo del grado de respuesta neurohormonal, la vesícula biliar se contrae en mayor o menor medida liberando así una cantidad variable de bilis.(13)

Estudios que utilizaron una combinación de gammagrafía y ecografía mostraron que tras una comida, la vesícula biliar se vacía de inmediato y se vuelve a llenar repetidamente. Por contra, se ha observado un aumento del volumen de la vesícula biliar en ayunas, un vaciado incompleto y un alto volumen residual en la vesícula biliar de pacientes con colelitiasis de colesterol. Además, se ha confirmado que la hipomotilidad de la vesícula biliar se asocia principalmente a la formación de colelitiasis

de colesterol, aunque también se encuentra un grado más leve de dismotilidad de la vesícula biliar en pacientes con cálculos biliares de pigmento.(51)

La capacidad de vaciado de la vesícula se ve comprometida tempranamente en la formación de colelitiasis, principalmente debido a la absorción de cantidades significativas de colesterol de la bilis sobresaturada por las células epiteliales que revisten la vesícula biliar. El exceso de colesterol se convierte en ésteres de colesterol y se almacena en la mucosa y la lámina propia, lo que provoca la fibrosis de la membrana sarcolemal de las células musculares lisas, interrumpe la cascada de señalización del receptor de colecistoquinina 1 y desvincula la transducción de señales mediada por proteínas G, como Gq/11 α , Gi α 1-2 y Gi α 3.(52)

Otro evento temprano es la inflamación crónica de la pared de la vesícula biliar en respuesta a la bilis litogénica. Aunque se ha postulado una inflamación aséptica, la microbiota de la vesícula biliar también podría tener un papel en dicha inflamación. La inflamación crónica de la vesícula biliar se asocia con fibrosis de la pared y ambos eventos afectan la contractilidad de la vesícula biliar.(53)

Factores intestinales

La disminución de la motilidad intestinal se asocia con una mayor absorción intestinal de colesterol, secreción de colesterol biliar y formación de colelitiasis en ratones.(52)

En pacientes con enfermedad de Crohn y aquellos que han sido sometidos a resección intestinal o colectomía total, la circulación enterohepática de las sales biliares a menudo se ve comprometida. Esto provoca una reducción significativa en la secreción hepática de sales biliares y una disminución en la solubilización del colesterol en la bilis, resultando en una bilis supersaturada.(38)

Se ha observado que los pacientes con cálculos biliares presentan menor absorción intestinal de colesterol y mayor síntesis hepática de colesterol en comparación con los individuos sin cálculos biliares. Este fenotipo también es compartido por pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o resistencia a la insulina. Por lo tanto, se sugiere que la inhibición de la absorción intestinal de colesterol desempeña un papel menor en la prevención de la formación de cálculos biliares en humanos.(44)

Además, el papel litogénico de la microbiota intestinal y el sistema inmunológico en la formación de cálculos biliares está siendo objeto de investigación, aunque aún no se han llegado a conclusiones definitivas.(54)

Genética

La genética también tiene un papel importante en el desarrollo de las colelitiasis. Como se ha visto previamente en el apartado 1.2 Epidemiología, existen diferencias evidentes en la incidencia de las colelitiasis relacionadas con las distintas áreas geográficas y razas, pero también se han evidenciado en estudios familiares y de hermanos gemelos.

Los cálculos son tres veces más frecuentes en familiares de personas afectadas que en controles no emparentados.(55)

Se han identificado defectos genéticos y descrito varios genes litogénicos en ratones susceptibles a la formación de cálculos biliares de colesterol.(56) Varios estudios familiares y de gemelos, incluido el análisis de haplotipos, han sugerido el papel de algunos genes (ABCG5, ABCG8, FXR, CYP7A1, Apolipoproteína B-100, APOE, CCKAR...), cuyas proteínas de expresión se corresponden a: transportadores de colesterol del hepatocito a la bilis (ABCG5-8), receptores nucleares del hepatocito (FXR), enzimas reguladoras de lípidos (CYP7A1), receptores de lipoproteínas (APO B-100, APOE), receptor de colecistoquinina (CCKAR), como determinantes genéticos comunes para las enfermedades de cálculos biliares de colesterol en humanos.(57) Por ahora la comprensión precisa del papel final de tales genes, así como sus funciones, es un campo de investigación activo.

1.6.3 Fisiopatología de los cálculos pigmentarios

La bilirrubina es un compuesto de intenso color amarillo/anaranjado (de ahí su identificación como pigmento) que resulta del metabolismo del grupo hemo. Aunque la patogenia de los cálculos biliares pigmentarios negros y marrones no se comprende tan bien como la de los cálculos de colesterol, ambos tipos pigmentarios resultan de anomalías en el metabolismo de la bilirrubina y se pigmentan como resultado de su precipitación.(58)

En general, la bilis de los pacientes con cálculos biliares pigmentarios contiene un exceso de bilirrubina no conjugada, de manera similar a la saturación de la bilis con colesterol en pacientes con cálculos de colesterol. Ambos tipos de cálculos biliares están compuestos principalmente por pigmentos biliares y contienen una matriz de glicoproteínas de mucina.(59)

En los cálculos de pigmento negro, el compuesto predominante es un polímero insoluble y altamente entrecruzado de bilirrubinato de calcio, mientras que en los cálculos de pigmento marrón, es el bilirrubinato de calcio monomérico.

Cálculos pigmentarios negros

Los cálculos de pigmento negro se forman en vesículas biliares sin presencia de infección por la saturación de bilirrubina en la bilis. Esta es producida por un aumento del metabolismo del grupo hemo, especialmente en pacientes con anemia hemolítica crónica, eritropoyesis ineficaz, enfermedades ileales o cirrosis hepática.

El bilirrubinato de calcio es su compuesto principal, por la precipitación de bilirrubina no conjugada, ya sea en estado puro o por complejos poliméricos que incluyen bilirrubina no conjugada, bilirrubinato de calcio, calcio y cobre. Las mucinas glicoproteínas representan hasta el 20% del peso de los cálculos biliares de pigmento negro.(60)

Cálculos pigmentarios marrones

Están compuestos principalmente por sales de calcio de bilirrubina no conjugada, con cantidades variables de colesterol, ácidos grasos, glicoproteínas de mucina, pequeñas cantidades de sales biliares, fosfolípidos y residuos bacterianos.

La formación de cálculos biliares de pigmento marrón requiere la presencia de estasis estructural o funcional de la bilis asociada con infección, especialmente por bacterias entéricas. Estas bacterias producen β -glucuronidasa, fosfolipasa A1 e hidrolasa de ácidos biliares conjugados. La actividad de la β -glucuronidasa resulta en la producción de bilirrubina no conjugada a partir de bilirrubina glucuronidada; la fosfolipasa A1 libera ácidos palmítico y esteárico de los fosfolípidos; y las hidrolasas de ácidos biliares producen sales biliares no conjugadas a partir de sales biliares conjugadas con glicina

o taurina. Los ácidos grasos saturados parcialmente ionizados, la bilirrubina no conjugada y las sales biliares no conjugadas pueden precipitar como sales de calcio. La mucina puede atrapar estos precipitados complejos, así como los restos bacterianos y facilitar su crecimiento en cálculos biliares macroscópicos de pigmento marrón. (61)

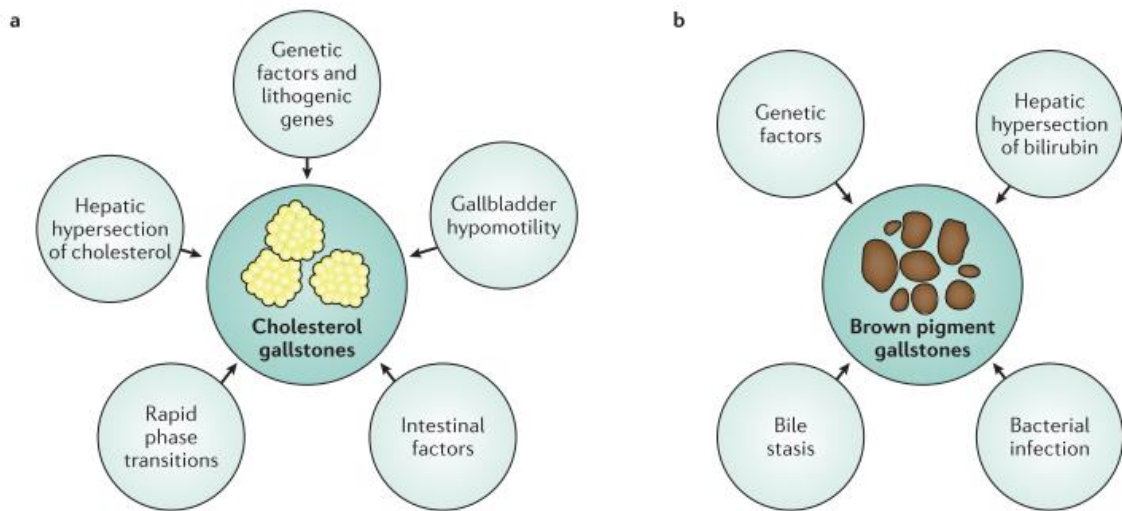


Figura 5. Factores etiológicos para la formación de colelitiasis de colesterol (a) y colelitiasis pigmentarias marrones (b), Lammert F et al 2016. (1)

1.7 Enfermedades bilio-pancreáticas secundarias a litiasis biliares

1.7.1 Importancia general

Las enfermedades secundarias a las litiasis biliares se definen por la aparición de síntomas secundarios a cálculos biliares formados en la vesícula biliar y/o en el tracto biliar. Normalmente estos cálculos provienen de la vesícula, y los síntomas más frecuentes son producidos por la obstrucción del conducto cístico, del colédoco o del conducto común biliopancreático.

Como se ha comentado antes, la mayoría de sujetos con colelitiasis no van a tener síntomas secundarios a estas a lo largo de su vida, diagnosticándose de forma incidental por la realización de pruebas de imagen por otro motivo. Sin embargo, los datos actuales muestran un riesgo de desarrollar síntomas en pacientes con colelitiasis superior al 20% a los 10 años.(6)

Se trata de un conjunto de patologías altamente prevalentes y con cifras no desdeñables de morbilidad.(7) En 2021, en los Estados Unidos, las enfermedades secundarias a las colelitiasis implicaron más de 600.000 ingresos hospitalarios y 3.600 muertes, generando un coste superior a los 17.000 millones de dólares.(62)

A continuación se van a definir los 5 tipos más frecuentes de enfermedades secundarias a colelitiasis. Hay que recordar que existen otras complicaciones, aunque mucho menos frecuentes como son: las litiasis intrahepáticas, el íleo biliar, el síndrome de Bouveret, la fistula bilio-entérica y el síndrome de Mirizzi.(13)

1.7.2 Pancreatitis aguda

La PA es un proceso inflamatorio agudo que afecta la glándula pancreática. Constituye una de las causas más comunes de hospitalización debido a enfermedades del aparato digestivo.(62) Su incidencia está en aumento, en España, es de aproximadamente de 45 casos por cada 100.000 habitantes por año, posiblemente en relación con el aumento de la obesidad, las colelitiasis y un mayor consumo de alcohol.(63)

La colelitiasis es la causa más frecuente de PA en nuestro entorno y a nivel mundial, superando en la mayor parte de países a la etiología alcohólica. La PA ocurre cuando el paso de cálculos o barro biliar a través del colédoco distal provoca una obstrucción del conducto pancreático principal en su desembocadura común con la vía biliar.(64)

Fisiopatológicamente, la PA puede ser: A) edematosa (80-85%), donde el proceso inflamatorio es local y no causa un daño celular masivo ni repercusiones sistémicas significativas; o B) necrosante (15-20%) caracterizada por una inflamación local intensa que conduce a una destrucción tisular importante y frecuentes manifestaciones sistémicas que pueden conducir a fallo orgánico.(65)

En cuanto a la sintomatología, se asocia a un dolor de aparición progresiva en cuestión de minutos a pocas horas, localizado en la zona epigástrica y con irradiación hacia ambos hipocondrios o la espalda. Es intenso y de carácter continuo, y dura entre unas horas a varios días. Puede ir acompañado de náuseas, vómitos, íleo paralítico y, en caso de asociar una CD persistente, puede producir ictericia.

Para establecer el diagnóstico de PA se siguen los criterios diagnósticos de la clasificación revisada de Atlanta de 2013.(66) Estos se definen posteriormente en el apartado 4.5.2 Tipo de enfermedad litiásica sintomática y gravedad.

Las PA se clasifican en leves (65%), moderadas (25-30%) o graves (5-10%) según los criterios de la clasificación revisada de Atlanta de 2013.(66,67) Estos se definen posteriormente en el apartado 4.5.2 Tipo de enfermedad litiásica sintomática y gravedad.

Al diagnóstico de la PA existen predictores de gravedad que nos permiten, a pesar de sus limitaciones, la detección de aquellos pacientes que pueden tener un curso más grave de su enfermedad, son: la escala de BISAP, de Ranson, o la presencia de SIRS al diagnóstico.

Las complicaciones locales inicialmente pueden ser colecciones agudas de contenido líquido o necrótico, pancreáticas o peripancreáticas según su localización. Su tendencia es a la reabsorción o bien a la formación de colecciones rodeadas por una capsula fibrosa de tejido de granulación pasadas 4 semanas, pasando a denominarse pseudoquiste en el caso de que su contenido sea líquido, o walled-off necrosis (necrosis tabicada) en el caso de que el contenido sea necrótico. Cualquiera de estos tipos de colección tiene riesgo de sobreinfección, especialmente aquellas con contenido

necrótico, siendo esta una de las complicaciones causantes de mayor morbimortalidad en la PA.(68)

La evolución de la PA se divide en dos fases muy diferentes: una fase precoz (1^a-2^a semana de evolución), en la que se desencadena el cuadro inflamatorio inicial, y una fase tardía posterior (solo en las moderadas a graves), que puede prolongarse durante semanas o meses, con manifestaciones clínicas secundarias a las complicaciones locales. El fallo orgánico que se desarrolla en la fase precoz suele ser secundario al propio proceso inflamatorio estéril, mientras que en la fase tardía se suele asociar a infección de las colecciones locales o a infecciones nosocomiales.(63)

Tras el diagnóstico de PA, es igual de importante realizar un estudio etiológico con el objetivo de proporcionar un tratamiento que disminuya la posibilidad de presentar recurrencias. En este sentido es importante realizar una historia clínica completa, exploración física, analítica sanguínea y ecografía. En el caso de no detectar la etiología causante se realizaran pruebas de imagen avanzadas (ecoendoscopia, resonancia magnética (RM)) así como otros estudios dirigidos según la sospecha (detección de IgG4, estudio genético...).(69)

Analíticamente una alanina aminotransferasa (ALT) >150 U/l al ingreso es orientativo a una etiología litiasica, teniendo un alto valor predictivo positivo. Sin embargo el diagnóstico definitivo suele llevarse a cabo mediante ecografía abdominal y en el caso de no visualizar litiasis, mediante la realización de RM o ecoendoscopia.(70,71)

El tratamiento de la PA se basa en varios pilares: fluidoterapia, manejo nutricional y manejo del dolor en la fase precoz, y tratamiento de soporte, en ocasiones asociado al manejo invasivo de las colecciones en la tardía.

Respecto a la fluidoterapia existe un extenso debate sobre la cantidad de la misma. Históricamente se recomendaba de forma general una fluidoterapia intensiva o agresiva para prevenir la necrosis pancreática, ya que se creía que ello favorecía el aporte sanguíneo a este órgano.(72) Sin embargo en los últimos años han surgido estudios que han rebatido esta teoría. El ensayo pivotal más reciente es el estudio *Waterfall*(73), ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que demostró como la fluidoterapia agresiva se asoció a mayor tasa de eventos adversos sin disminuir la proporción de pacientes con PA moderada a grave. Con ello, se recomienda actualmente iniciar la fluidoterapia a una dosis de 1,5 ml/Kg/h y guiarla según el estado de volemia posterior siendo más intensivos en caso de signos de hipovolemia (hematocrito > 44 %, diuresis < 0,75

ml/kg/h, presión arterial sistólica < 90 mmHg, creatinina >1,1 mg/dl, urea >43 mg/dl o empeoramiento de urea o creatinina respecto a la basal) y más conservadores en caso de sobrecarga hídrica (signos, síntomas o pruebas de imagen congruentes con insuficiencia cardíaca congestiva).(68,73,74)

Respecto al tipo de fluido a utilizar, no existe consenso entre guías (68) (74) ya que la evidencia es escasa, los dos fluidos más estudiados son el Ringer lactato y el suero salino (0,9%).(75)

El manejo nutricional es otro pilar del tratamiento, recomendándose inicialmente el reposo digestivo en las primeras horas mientras persista la sintomatología abdominal pero abogando por una realimentación precoz ya sea vía oral o vía enteral mediante sondaje en caso de no tolerar la vía oral tras 4 días y haber predicción de gravedad.(76) Solamente se instaurará nutrición parenteral en el caso de intolerancia a la nutrición enteral, normalmente en pacientes con PA grave.

Respecto al manejo del dolor en PA existe poca evidencia y las guías actuales recomiendan seguir la escala analgésica de la OMS, sin hacer otras recomendaciones al respecto.(68)

Finalmente, el drenaje de las complicaciones locales solo se realizará si provocan síntomas persistentes o están infectadas. La forma de drenaje dependerá del tipo de complicación y su localización. La evidencia actual defiende un abordaje escalonado o “step up aproach”. Primero se empieza con tratamiento de soporte y antibiótico, y si la infección no se soluciona se procede al drenaje mínimamente invasivo mediante drenaje percutáneo, o endoscópico. En caso de no mejorar se recomienda una necrosectomía endoscópica o quirúrgica por laparoscopia. La vía endoscópica tanto para drenaje como necrosectomía se considera de elección.(68,72,74,77)

1.7.3 Colecistitis aguda

La CCA se define como la inflamación aguda de la pared de la vesícula biliar. Hasta en un 46% de los casos hay sobreinfección bacteriana.(78) En el 90% de los casos se produce por una obstrucción mantenida del conducto cístico producida por una litiasis. Esta genera un aumento de presión intravesicular que con el transcurso del tiempo genera inflamación de la misma y necrosis de la pared. El otro 5-10% son las llamadas

colecistitis alitiásicas, producidas por anomalías poco frecuentes, asociadas a un mal vaciamiento vesicular (nutrición parenteral, traumatismos, etc.), vasculitis o infecciones.(79)

Las complicaciones más frecuentes de la CCA son: el absceso perivesicular, la fistula colecistoentérica, el íleo biliar, la perforación vesicular, y la peritonitis biliar.

Un subtipo de CCA que conlleva mayor gravedad es la colecistitis aguda enfisematosa, típica de pacientes diabéticos, ancianos o inmunodeprimidos; se caracteriza porque la infección es producida por gérmenes productores de gas y suele desembocar en complicaciones de manera más precoz.(79)

La mortalidad general de la CCA está entorno al 10%, y es mayor en los casos de colecistitis alitiásicas y enfisematosas.

Para su diagnóstico se recomienda el uso de los criterios diagnósticos de Tokio 2018(80), en los que se combina la presencia de signos inflamatorios clínico-analíticos locales y sistémicos con las pruebas de imagen. Estos se definen posteriormente en el apartado 4.5.2 Tipo de enfermedad litiásica sintomática y gravedad.

En cuanto a las pruebas de imagen, la ecografía por su rendimiento diagnóstico y disponibilidad es la prueba de elección. Los hallazgos típicos de CCA son: el engrosamiento de la pared vesicular > 4 mm, la trilaminación de la pared, el aumento del tamaño de la vesícula (>10 cm x 4 cm) y el signo de Murphy ecográfico. Otras técnicas útiles en caso de hallazgos ecográficos no concluyentes son la Tomografía axial computerizada (TAC), la colangio-RM o la ecoendoscopia.

Las CCA se clasifican en leves (grado I), moderadas (grado II) o graves (grado III) según los criterios de gravedad de Tokio 2018.(80) Estos se definen posteriormente en el apartado 4.5.2 Tipo de enfermedad litiásica sintomática y gravedad.

Al igual que en la PA, la CCA puede asociar una CD concomitante, en este caso hasta en un 7-14% de los casos.(81) Puede sospecharse en el caso de: vía biliar principal > 6 mm, fosfatasa alcalina (FA) elevada y aspartato aminotransferasa (AST) 3 veces mayor a su límite superior de la normalidad, siendo mayor la probabilidad cuantos más criterios cumpla.(81) Para su detección se recurrirá a las pruebas de imagen. La ecografía abdominal tiene poca sensibilidad en detectar CD pero en ocasiones puede diagnosticarla. La RM y la ecoendoscopia son las que presentan mayor sensibilidad pero su disponibilidad es menor. Si se confirma, se puede extraer el cálculo coledocal y

la vesícula en un mismo tiempo durante la cirugía o bien en dos tiempos, mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con esfinterotomía previa a la cirugía, no hay diferencias significativas en los resultados entre ambas estrategias.

En cuanto al manejo la CCA, hay que tener en cuenta que las infecciones biliares pueden causar un rápido deterioro clínico en forma de sepsis, por lo que es primordial una correcta evaluación inicial así como una monitorización continua del paciente.

El tratamiento de soporte consiste en la administración de analgésicos-antitérmicos, la infusión de fluidoterapia mientras el paciente se encuentre en ayunas, para mantener un equilibrio hemodinámico e iónico estable, y la administración de antibióticos.(7)

El tratamiento antibiótico debe comenzarse de manera precoz (<6 h) y en caso de sepsis es recomendable en menos de 1h. Los gérmenes aislados más comunes son *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* y anaerobios, además cada vez con más frecuencia están presentes gérmenes multirresistentes.(82) Respecto a la elección del tratamiento antibiótico, hay que tener en cuenta la gravedad del cuadro clínico, la presencia de comorbilidades y las resistencias locales. Las pautas recomendadas son: para cuadros leves una cefalosporina (ceftriaxona 2 g/24 h o ceftazidima 1 g/8 h i.v.) en monoterapia, y para los grados II y III puede emplearse piperacilina/ tazobactam (4/0,5 g/6 h i.v.) o un carbapenem (meropenem 1 g/8 h o ertapenem 1 g/24 h i.v.). En caso de alergia a betalactámicos, las fluoroquinolonas pueden ser una alternativa, aunque existe una alta tasa de resistencia. En cuanto a la duración de la antibioterapia, en las CCA grados I y II, solo se recomienda los antibióticos hasta el momento de la cirugía, en el caso de grado III se recomienda mantenerlos 4-7 días más.(83)

El tratamiento definitivo de la CCA es la colecistectomía quirúrgica que puede ser por laparotomía o vía laparoscópica, teniendo esta última menores tasas de efectos adversos y estancias hospitalarias más reducidas, en el apartado 1.8.3 Colecistectomía en colecistitis aguda se especifica de manera detallada la colecistectomía de elección según la gravedad del cuadro.

En el caso de que el paciente tenga un alto riesgo quirúrgico y en los casos de CCA grado III con fallo orgánico considerado desfavorable (respiratorio, neurológico, hepático) se debe considerar el drenaje de la vesícula mediante colecistostomía. (84) Esta se puede realizar vía clásica percutánea mediante radiología intervencionista o bien mediante ecoendoscopia con colocación de una prótesis de plástico o de aposición luminal entre la vesícula y el antro gástrico o bulbo duodenal.(85)

1.7.4 Colangitis aguda

La CLA es la infección de la vía biliar, en la mayoría de los casos producida por una obstrucción al flujo de la bilis, siendo la CD la causa más común (70%). Esta obstrucción aumenta la presión dentro del sistema biliar y facilita el paso de los microorganismos y endotoxinas al torrente circulatorio sistémico, por tanto, la CLA se considera una infección sistémica, que puede generar una situación de sepsis. Tiene una mortalidad notable, en torno al 10%, que se eleva hasta el 20-30% en caso de CLA grave.(86)

Para su diagnóstico se recomienda seguir los criterios diagnósticos de la guía de Tokio de 2018, que valora conjuntamente datos de inflamación sistémica, colestasis y pruebas de imagen.(87) Estos se definen posteriormente en el apartado 4.5.2 Tipo de enfermedad litiasica sintomática y gravedad.

En cuanto a las pruebas de imagen, la ecografía abdominal detecta signos indirectos como es la dilatación de la vía biliar, pero tiene una sensibilidad baja, en torno al 40%, para diagnosticar la causa. Por ello suele ser necesario la realización de pruebas de imagen más específicas como son la Colangio-RM y ecoendoscopia. La TC tiene baja sensibilidad para litiasis, pero alta para otras patologías como el cáncer de páncreas, por lo que la elección dependerá de la sospecha del agente causal y la disponibilidad.(7)

Las CLA se clasifican en leves (grado I), moderadas (grado II) o graves (grado III) según los criterios de gravedad de Tokio 2018.(87) Estos se definen posteriormente en el apartado 4.5.2 Tipo de enfermedad litiasica sintomática y gravedad.

En cuanto al tratamiento inicial, es similar al descrito en la CCA (ver apartado previo) y se basa en la monitorización del paciente, fluidoterapia, analgesia y tratamiento antibiótico.(88)

Tras ello, el tratamiento específico de la CLA es el drenaje de la vía biliar. La premura en su realización dependerá de la gravedad del cuadro, siendo urgente (<12h) en cuadros graves, precoz (<72 h) en los casos moderados y pudiendo demorarse (< 7 días) en el caso de un cuadro leve con buena respuesta a tratamiento antibiótico. En algunas ocasiones la litiasis migra de forma espontánea al duodeno.(89)

Respecto a la vía de abordaje, la endoscópica mediante CPRE es la vía de elección por su alta eficacia y baja morbilidad.(90) En caso de que la CPRE no sea resolutoria (hasta un 10%), históricamente se ha recomendado el drenaje mediante colangiografía percutánea transhepática (CPTH) o la cirugía, sin embargo, hoy en día en centros

especializados y con experiencia, la realización del drenaje biliar guiado por ecoendoscopia consigue ser tan eficaz como la CPTH. Existen varias técnicas para drenar la vía biliar mediante ecoendoscopia: el drenaje directo mediante prótesis de aposición luminal (hepatico-gastrostomía o colédoco-duodenostomía), el rendezvous con CPRE o la colocación anterógrada de un stent.(89)

1.7.5 Coledocolitiasis sintomática

Se define como la presencia de cálculos en la vía biliar, lo más común es a nivel del conducto colédoco, aunque también puede detectarse a nivel del conducto hepático común o ambas ramas hepáticas.(91) Puede provenir de una litiasis vesicular que ha migrado más allá del conducto cístico o bien haberse generado de manera primaria dentro del mismo conducto colédoco, lo cual es muy infrecuente. Al igual que las colelitiasis, pueden cursar de manera asintomática y en un porcentaje variable, debido a los sesgos de los estudios, pero probablemente en alrededor del 25% se evidencia su paso espontáneo a intestino.(92)°

En el caso de que se impacten producirán un cuadro clínico similar al CB, pero acompañado de diferentes grados de dilatación de la vía biliar y aumento de las enzimas de colestasis (bilirrubina, gammaglutamil transferasa (GGT), FA) y de citolisis (AST, ALT), que en ocasiones pueden alcanzar cifras muy elevadas (> 1.000 UI/l). Además, la estasis biliar y la hiperpresión pueden provocar que la vía sea colonizada por bacterias y se produzca una CLA secundaria, aumentando la morbimortalidad del cuadro.(81)

Para su diagnóstico, como se ha comentado en el apartado de la CLA, la colangio-RM o ecoendoscopia son de elección, muchas veces tras una ecografía abdominal de cuya escasa sensibilidad se ha hablado. La ecoendoscopia es superior en la detección de cálculos de pequeño tamaño (< 5 mm), mientras que la ecografía y el TAC tienen peor sensibilidad a la hora de determinar la CD, aunque frecuentemente (75%) muestran signos indirectos como la dilatación de la vía biliar.

Respecto al tratamiento, se debe optimizar la analgesia, e hidratación hasta la extracción del cálculo. Como se ha explicado en el apartado de CLA será mediante CPRE como vía de elección, dejando la vía asistida por ecoendoscopia, la CPTH y la cirugía para casos seleccionados. En el caso de que se haya desarrollado una CLA además, habrá que administrar antibioterapia.(93)

1.7.6 Cólico biliar

Es la manifestación más frecuente de las colelitiasis sintomáticas. Se produce cuando el cálculo obstruye temporalmente el conducto cístico produciendo un cuadro de dolor en hipocondrio derecho, intenso, frecuentemente irradiado a la escápula homolateral y acompañado de cortejo vegetativo. El CB dura típicamente entre unos minutos a 6 h y no produce alteraciones analíticas ni ecográficas salvo la presencia de colelitiasis.(7)

La ecografía tiene un 95% de precisión diagnóstica para detectar colelitiasis de más de 5 mm.(94) El tratamiento del CB se basa en el reposo digestivo y en proporcionar una correcta analgesia hasta el cese de los síntomas.

1.8 La colecistectomía

Existen varias medidas a realizar en los pacientes con enfermedades biliares litiásicas para la prevención de nuevos episodios.

De todas ellas, la colecistectomía es la que sin duda tiene mayor eficacia. El resto de medidas, con menor eficiencia, son utilizadas en práctica clínica sobre todo en pacientes no candidatos quirúrgicos, las veremos en el apartado siguiente: 1.9 Factores predictores de recurrencia.

La colecistectomía se recomienda en todo paciente, buen candidato quirúrgico, que haya presentado cualquier tipo de enfermedad litiásica sintomática para disminuir la posibilidad de recurrencia en cualquiera de sus formas. En cuanto al mejor tiempo en su realización, por lo general se recomienda su realización de la manera más precoz posible, aunque variará según las diferentes enfermedades litiásicas, su gravedad y las características del propio paciente. A continuación, se desarrollan las recomendaciones para cada enfermedad litiásica sintomática.

1.8.1 Colecistectomía en pancreatitis aguda

Todas las guías clínicas están de acuerdo en la realización de manera precoz de la colecistectomía en el caso de las PAs leves.(68,72,74)

El estudio *PONCHO* es el que aportó una evidencia de mayor calidad para la recomendación de la colecistectomía precoz en PA. Fue un ensayo clínico aleatorizado, publicado en 2015, en el que pacientes con PA leve litiásica fueron aleatorizados a realizarse la colecistectomía durante el mismo ingreso frente a colecistectomía programada. Este estudio mostró que los pacientes intervenidos durante el ingreso presentaban una tasa de recidivas muy inferior a los intervenidos posteriormente, 5% vs 17% respectivamente.(95) Tras este estudio vinieron otros similares y en la actualidad existen varios metanálisis que demuestran una menor tasa de recurrencias en los pacientes intervenidos de manera precoz, sin un aumento de complicaciones postquirúrgicas en los pacientes con colecistectomía precoz. (96,97) Además, *Da Costa et al.* demostraron que la colecistectomía precoz también era coste-efectiva con una reducción media de 234\$ por paciente.(95)

Por ello en los pacientes con PA leve se recomienda la realización de la colecistectomía durante el mismo ingreso hospitalario.

En el caso de las PAs moderadas o graves existe menos evidencia y por lo general se recomienda individualizar cada caso. Parece claro que estos pacientes tienen un mayor riesgo quirúrgico que los pacientes con PA leve. Además, en un estudio reciente de *Di Martino et al.* se mostró como los pacientes con PA moderada o grave que fueron sometidos a colecistectomía precoz (<14 días) presentaron mayor tasa de infección (14,% vs 1,3%, $p < 0,001$), morbilidad (30,3% vs 10,3%, $p < 0,001$) y mortalidad (15,6% vs 1,2%, $p < 0,001$) que los pacientes sometidos a colecistectomía programada.(98) Por otro lado existe evidencia que defiende que el plazo de 6-8 semanas parece seguro para asegurar o bien la reabsorción de colecciones liquidas o al menos la formación de una capsula para que su drenaje en el mismo acto quirúrgico de la colecistectomía sea seguro.(99) Por todo ello, la recomendación de las guías clínicas es la de individualizar al paciente pero coinciden en esperar al menos 6 semanas hasta la realización de la colecistectomía.(68,72)

1.8.2 Colecistectomía en colecistitis aguda

La colecistectomía en la CCA cumple una doble función, por un lado, es el tratamiento específico del cuadro de CCA y por otro la prevención secundaria de nuevos eventos litíasicos. Esta última se desarrolla en profundidad en el apartado 1.10.2 Patrón de recurrencia en colecistitis aguda.

En cuanto al momento óptimo de realizar la colecistectomía en la CCA hay dos opciones: la colecistectomía precoz y la diferida. La evidencia muestra que los resultados de la colecistectomía en <24 h y en <72 h tras el inicio de los síntomas son similares, sin obtener un mayor beneficio los pacientes intervenidos en el primer día tras el inicio de los síntomas.(100) Sin embargo, lo que queda claro es el beneficio en términos de días de hospitalización, calidad de vida y menor coste económico al comparar la colecistectomía en las primeras 72h del inicio de los síntomas respecto a la colecistectomía diferida tras 6 semanas del cuadro. Además, también existen datos a favor de la colecistectomía dentro de los 7 primeros días respecto a la colecistectomía diferida tras 6 semanas. Por todo ello, se recomienda la colecistectomía precoz independientemente del tiempo que haya pasado desde el inicio de los síntomas.(101)

Respecto al manejo específico de la CCA según su gravedad; en la CCA grado I la colecistectomía precoz es el tratamiento de elección en todos los pacientes excepto en los que presenten alto riesgo quirúrgico, en los que es prioritaria la administración de tratamiento de soporte, y tras la mejoría inicial reevaluar la situación para colecistectomía

precoz. En la CCA grado II, el manejo es idéntico al grado I, con la excepción de que al existir mayor inflamación local, la posibilidad de no mejoría con tratamiento médico en los pacientes de alto riesgo quirúrgico es mayor y en este contexto es necesario el drenaje de la vesícula biliar mediante radiología intervencionista o ecoendoscopia, en un segundo tiempo se revaloraría la posibilidad de la colecistectomía.(7,102)

Finalmente, en el caso de la CCA grado III, hay que definir el tipo de fallo orgánico que presenta el paciente, ya que se ha demostrado diferente evolución según el sistema afectado. Los fallos cardiovascular y renal se consideran de pronóstico favorable mientras que la bilirrubina > 2 mg/dl, los fallos neurológico y respiratorio se asocian a pronóstico desfavorable. Por ello, en pacientes con CCA grado III, fallo orgánico favorable y sin riesgo quirúrgico (definido por índice de Charlson <4), el tratamiento debe ser la colecistectomía precoz, mientras que en pacientes con CCA grado III, fallo orgánico favorable y riesgo quirúrgico alto o bien fallo orgánico desfavorable, se recomienda primero el drenaje urgente de la vesícula biliar y en un segundo tiempo reevaluar la situación del paciente (evolución del fallo orgánico, riesgo quirúrgico), para ofrecer una colecistectomía diferida o la observación.(7,102)

1.8.3 Colecistectomía en colangitis aguda y coledocolitiasis

Como veremos posteriormente la realización de una esfinterotomía endoscópica, que se realiza en la gran mayoría de estos pacientes, disminuye la recurrencia de PA, CD y CLA pero no de CB ni CCA. Esto es debido a que la esfinterotomía disminuye la impactación de cálculos a nivel distal de la vía biliar, no teniendo ningún efecto en el resto de la vía biliar. Por dicho motivo, en los pacientes con CLA y CD también se recomienda la colecistectomía para la prevención de recurrencias, sin embargo, en estas patologías existe menos evidencia sobre la recomendación temporal.

En el caso de la CD sintomática se recomienda la realización de colecistectomía en un plazo de como máximo 2 semanas tras la realización de la CPRE, para evitar recurrencias y disminuir la reconversión a colecistectomía abierta, dado que la esfinterotomía puede generar fenómenos fibróticos con cambios anatómicos secundarios.(91) Un metanálisis de 2023 comparó su realización en los 3 primeros días post CPRE y su realización posterior, y el primer grupo presentó menor tasa de conversión y de eventos adversos, sugiriendo que el paso del tiempo puede causar adherencias que compliquen en mayor medida la colecistectomía.(103) Por tanto vemos

que en CD parece que cuanto más precoz, mejores resultados se obtienen en cuanto a disminución de las recurrencias y complicaciones quirúrgicas.

Respecto a la CLA existe más heterogeneidad en los estudios debido a los diferentes grados de gravedad de esta. En un estudio retrospectivo de 2021, se evidenció como realizar la colecistectomía durante el mismo ingreso en paciente con CLA de cualquier gravedad disminuyó la tasa de readmisión a los 30 días (2,2% vs 42,6%, $p<0,001$) así como la de mortalidad a los 30 días (2,2% vs 16,2%, $p=0,017$).⁽¹⁰⁴⁾

Sin embargo, sabemos que hoy en día la realización de colecistectomía durante el mismo ingreso en las patologías biliares litiasicas es altamente complejo. Otro estudio abordó de manera igualmente retrospectiva la realización de colecistectomía antes y después de 6 semanas tras la CPRE. El grupo más precoz, presentó menor tasa de complicaciones intraquirúrgicas (9,4% vs 28,8%, $p=0,029$) y también postoperatorias (15,6% vs 42,5%, $p=0,007$).⁽¹⁰⁵⁾

Como vemos la mayor parte de la evidencia es retrospectiva, y en la CLA a diferencia de la CD, existen varios grados de gravedad que habrá que tener en cuenta a la hora de recomendar un tiempo para la cirugía.

1.8.4 Colecistectomía en el cólico biliar

Aunque sea el cuadro más leve, la realización de la colecistectomía en el CB, igual que en el resto de enfermedades debe ser lo más precoz posible con el fin de evitar recurrencias de mayor gravedad.^(106,107)

Solamente existe un ensayo clínico aleatorizado que compara la colecistectomía precoz y la programada en pacientes con CB, este será desarrollado con mayor profundidad en el apartado 1.10.4 Patrón de recurrencia en cólico biliar. El estudio muestra cómo los pacientes intervenidos precozmente presentaron menor tasa de recurrencias (0% vs 35%), menor tiempo quirúrgico y una tasa de colecistectomía abierta similar al grupo colecistectomía programada.

1.8.5 Lista de espera para colecistectomía en 2023

Como vemos, la medida de elección para la prevención secundaria en las enfermedades litiasicas es la colecistectomía y aunque haya diferencias entre las distintas patologías

y guías clínicas, todas ellas tienen un punto en común: abogar por la precocidad en su realización.

Sin embargo, resulta especialmente preocupante que, a pesar de estas recomendaciones, una proporción significativa de pacientes se somete a una colecistectomía tardía. (108) En el estudio retrospectivo, aunque con alto número de pacientes (n=25.000), de *Mestral et al.* se muestra como un 41% de los pacientes ingresados por CCA sin complicaciones no fueron colecistectomizados al ingreso, con una media de espera de 8 semanas (RIQ 5-13) hasta la colecistectomía. (109) En el caso de la PA, según la revisión sistemática de *Van Baal et al.* sólo el 48% de los pacientes con PA leve se sometió a una colecistectomía en el mismo ingreso; para el resto, la mediana del tiempo transcurrido desde el alta hospitalaria hasta la colecistectomía fue de 40 días (RIQ 19-58).(96)

En España, en diciembre de 2023 la lista de espera para colecistectomía programada tenía un total de 20.482 pacientes (0,44 por cada 1000 habitantes), con un tiempo de espera medio de 119 días.

En Aragón contamos en diciembre de 2023 con 750 (0,56 por cada 1000 habitantes) pacientes pendientes de colecistectomía con un tiempo medio de espera superior a la media española, de 136 días. (Figura 6)(110)

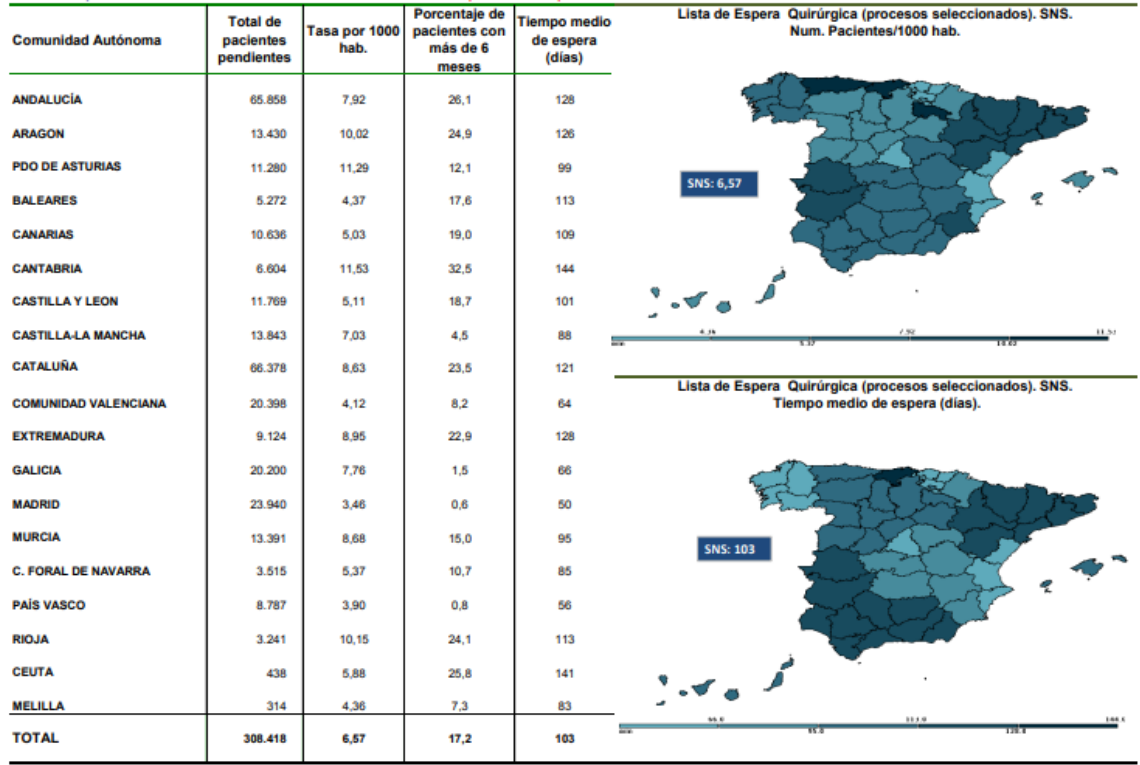


Figura 6. Lista de espera quirúrgica nacional y por autonomías (2023), mapas nacionales del número de pacientes por cada 1000 habitantes y tiempo medio de espera en días. (110).

El gran volumen de enfermedades biliares litiasicas dificulta a los sistemas sanitarios la gestión de la realización de una colecistectomía precoz, lo que se traduce en una elevada frecuencia de recidivas, con un importante consumo de recursos y una disminución de la calidad de vida potencialmente evitable para el paciente.(111,112)

Además, hemos vivido recientemente la pandemia de COVID-19 que ha puesto de manifiesto la inestabilidad de los sistemas sanitarios mundiales con el incremento posterior de las listas de espera quirúrgicas.(113,114)

A nivel nacional, al igual que en el resto del mundo, hubo un empeoramiento de la lista de espera general durante los meses de la pandemia y el año posterior.

Progresivamente se ha ido recuperando y en 2023 existen tiempos de espera similares a los previos a la pandemia COVID-19 contando con más pacientes en la lista de espera (Figura 7).(110)

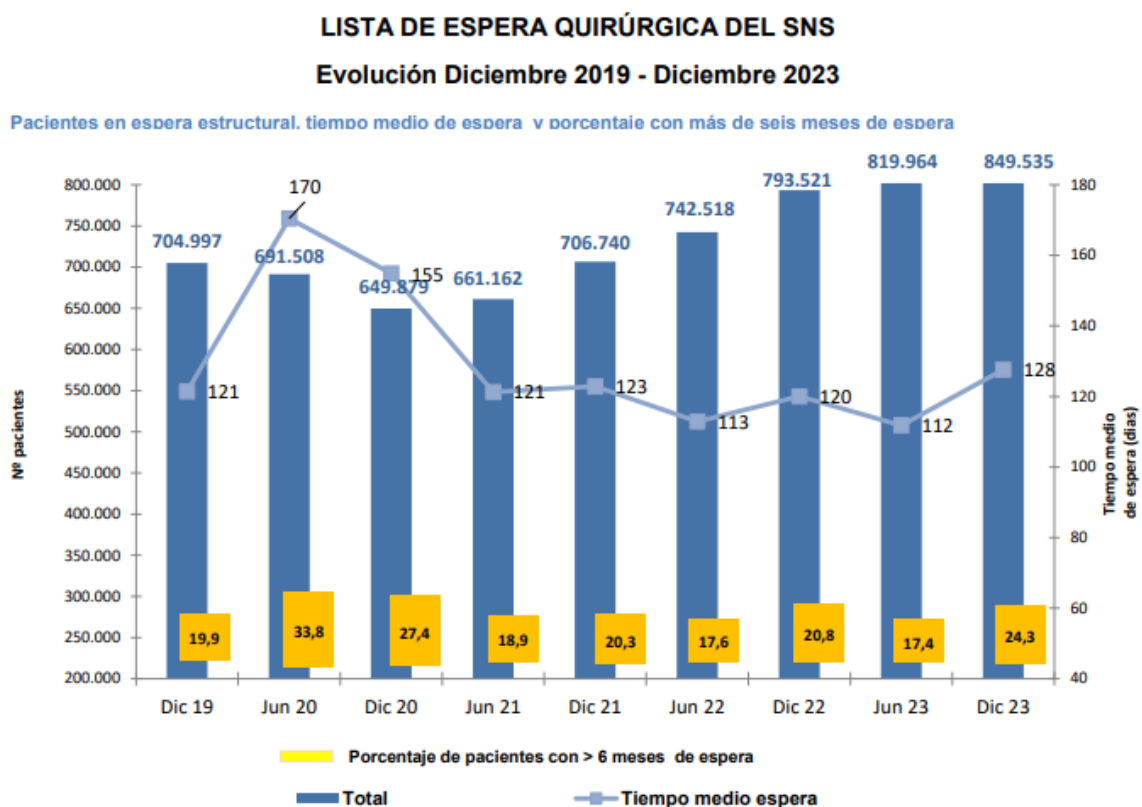


Figura 7. Evolutivo por años del número de pacientes totales, días de lista de espera y porcentaje de pacientes con más de seis meses de espera desde los años 2019 a 2023. (110)

1.9 Factores predictores de recurrencia

1.9.1 Colectectomía y tiempo de espera

Como se ha explicado previamente, la colectectomía es el factor predictivo de recurrencia más importante y estudiado hasta la fecha.

Pero además, el tiempo hasta su realización va a marcar la posibilidad de recurrencia, siendo más alta cuanto mayor sea la espera.

El estudio retrospectivo de *Yadav et al.* que estudió a pacientes tras un 1er episodio de PA litíásica mostró como el riesgo de recurrencia fue directamente proporcional al tiempo de espera quirúrgico. Los colectectomizados al ingreso tuvieron una tasa de recurrencia del 7,8%, los colectectomizados en < de 6 meses del 18,4% y los intervenidos en > de 6 meses del 29,5%. (115)

En el estudio de *De Mestral et al.* uno de los trabajos con mayor muestra (n=10.304) y tiempo de seguimiento (3,4 años) en el campo de la CCA, observó como los pacientes que habían sufrido una CCA presentaban mayor riesgo de recidiva según el tiempo de espera hasta la colectectomía: <6 semanas: 14,0% (Intervalo de Confianza (IC) 95% 13,1%-14,2%), 6 meses: 24,3% (IC 95% 22,9%-25,5%) hasta una tasa máxima a los 5 años de observación de pacientes no colectectomizados de 40,8% (IC 95% 38,7%-43,1%). (109)

Con todo ello podemos concluir que tanto la realización, como el tiempo de espera hasta la colectectomía son factores predictores de recurrencia de gran importancia en las enfermedades biliares litíásicas.

1.9.2 Esfinterotomía:

Es el segundo factor predictor de recurrencias más estudiado y ha demostrado tener un papel protector importante en PA, CD y CLA.

En el estudio de *Hwang et al.* con 1.119 casos de PA, la esfinterotomía se mostró como un factor protector de recurrencias con una Hazard Ratio (HR) de 0,45 (IC 95% 0,30-0,69). (116)

En la revisión sistemática de *van Geenen et al.* en la que se evaluó el efecto de la esfinterotomía en pacientes no colectectomizados tras un episodio de PA, se mostró

que solamente entre el 0,9 y el 6,4% presentaron una PA recurrente, es decir, cifras tan bajas como en los pacientes colecistectomizados, con tiempos medios de seguimiento de entre 30 y 79 meses.(117)

Por otro lado, *McAlister et al.* realizaron un metanálisis de estudios que comparaban pacientes con esfinterotomía versus pacientes con esfinterotomía + colecistectomía. Se observó un riesgo de PA recurrente similar en ambos grupos (0,3% vs 1,3%) pero un aumento significativo de recurrencias en forma de CB o CCA (16% de pacientes, RR:14,56 (IC 95% 4,95 a 42,78)), por lo que parece claro que la esfinterotomía no protege frente a eventos ocasionados a nivel del conducto cístico.(118)

Hoy en día la esfinterotomía se reserva para pacientes con CD, y para aquellos con PA de causa litiásica demostrada, ya colecistectomizados y que tengan PA litiásicas de repetición o bien en aquellos pacientes con tan alto riesgo quirúrgico que no esté justificado la realización de colecistectomía.

1.9.3 Ácido Ursodesoxicólico

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) fue descubierto en el siglo XX en la bilis de osos polares, siendo el ácido biliar más abundante en su bilis.(119) Reduce la absorción intestinal de colesterol y su excreción a través de la bilis, lo que disminuye la saturación biliar de colesterol en un 40-60%. Esto ayuda a reducir la incidencia de colelitiasis en pacientes de riesgo, como aquellos sometidos a cirugía de obesidad, del 25% al 6%.(120) En otro estudio, redujo la necesidad de colecistectomía por aparición de eventos biliares de un 8,5% en pacientes control a un 3,5%.(120)

Además de disminuir su incidencia el AUDC también tiene capacidad disolvente de litiasis. Dependiendo de la naturaleza y tamaño de los cálculos biliares el AUDC puede disolver hasta el 90% de los cálculos menores de 5 mm y radiolucientes en 6 meses (a una dosis de 8-10 mg/kg/día), sin embargo, este porcentaje se reduce al 40% en cálculos mayores de 20 mm y no es eficaz en cálculos ya calcificados.

Con todo este contexto, surge la pregunta de cuál es el papel del AUDC como medida de profilaxis secundaria para los eventos biliares. Respecto a ello existen muy pocos ensayos clínicos que examinen el impacto del AUDC en la incidencia de eventos significativos. En un estudio realizado por *Testoni et al.* se observó que el 75% de los pacientes que no se sometieron a colecistectomía tras dos episodios de PA de etiología

desconocida y fueron tratados con AUDC no experimentaron una nueva recurrencia en un período de seguimiento de 24 meses. Los autores sugieren que el AUDC pudo actuar como un factor protector en estos pacientes, hipotetizando que la PA podía haber sido causada por la presencia de cristales biliares microscópicos, precursores de la formación de microlitiasis, no detectables en pruebas de imagen convencionales.(121)

En el caso de las CD existen 2 ensayos clínicos, con pequeño tamaño muestral, en los que se evaluó la incidencia de nuevas CD tras la realización de esfinterotomía y limpieza coledocal con el uso de AUDC versus placebo, en ambos los resultados fueron no significativos.(122,123) Vemos pues que la evidencia es limitada, con potenciales sesgos, sobretudo en el papel del AUDC como prevención secundaria. Actualmente, el Hospital General Dr. Balmis de Alicante está llevando a cabo el ensayo clínico denominado OSOPOLAR (Identificador en ClinicalTrials.Gov: NCT04924868), con el objetivo de investigar el uso del AUDC en la prevención secundaria de eventos litíasicos biliares tras una PA.

1.9.4 Lesiones obstructivas de la vía biliar

La estenosis benigna de la vía biliar ha sido ampliamente estudiada. En el estudio de *Jakobs et al.* los pacientes con CD sometidos a CPRE para limpieza coledocal mediante litotricia que presentaban una estenosis biliar tuvieron un 15,5% de recurrencias en forma de CD en un tiempo medio de seguimiento de 1,7 años, asociándose de manera significativa la presencia de una estenosis a un mayor riesgo de recurrencia.(124,125)

El divertículo duodenal se piensa que puede alterar la función de la vía biliar terminal o del esfínter de Oddi, de hecho, en pacientes con divertículo duodenal se ha evidenciado un flujo biliar enlentecido.(126) Sin embargo, la evidencia existente es controvertida habiendo estudios que lo asocian con un mayor riesgo de recurrencias biliares (127,128) mientras otros, como el estudio de *Ando et al.* (RR: 1,09 (IC 95% 0,74-1,62)) no lo muestran.(105)

Otras lesiones obstructivas de la vía biliar, sean benignas (fibrosis papilar) o malignas (neoplásicas) han sido relacionadas con un aumento del recurrencias en forma de CD en pacientes tras la realización de una limpieza mediante CPRE, todo ello en relación a la situación de estasis biliar que pueden generar.(91,129,130)

1.9.5 Edad

En cuanto a la edad, la evidencia es controvertida. Se han desarrollado estudios con resultados heterogéneos en las diferentes enfermedades litiásicas.

En el caso de la PA, ni en el estudio de *Bejarano et al.* ($p=0,628$) ni el de *Zhang et al.* ($p=0,463$), en el que se realizó seguimiento en pacientes con PA sin colecistectomizar, existió asociación entre la edad y un mayor riesgo de recurrencia. (131,132). Por otro lado, en el estudio de *Yadav et al.* en el que se realizó seguimiento a pacientes con PA de cualquier etiología mostró cómo, a menor edad, mayor riesgo de recurrencia en forma de PA (HR <25 años: 2,02 (IC 95% 1,60-2,60), 25-44 años HR: 1,45 (IC 95% 1,27-1,66) >65años HR: 0,93 (IC 95% 0,80-1,09)).(115)

En el caso de la CCA, el estudio de *Mestral et al.* mostró como en pacientes con CCA no colecistectomizados, el riesgo de recurrencia es mayor en pacientes más jóvenes (18-35 años HR: 2,23 (IC 95% 1,82-2,74), 36-50 años HR: 1,57 (IC 95% 1,29-1,90), 51-65 años HR: 1,26 (IC 95% 1,05-1,51), 66-80 años HR: 1,16 (IC 95% 0,98-1,39), >80 años (rango de referencia)).(109)

Por otro lado, el estudio de *Park et al.* estudió las recurrencias de pacientes sometidos a CPRE con limpieza coledocal por CD y evidenció mayor riesgo de recurrencia en forma de CD en pacientes de mayor edad (<50 años RR: 1 (Rango de referencia), 50-59 años RR: 3,17 (IC 95% 2,72-3,69), 60-69 años RR: 4,55 (IC 95% 3,96-5,24), ≥70 años RR: 5,76 (IC 95% 5,03-6,59)).(130) Mientras que, en una población similar de pacientes *Ando et al.* no evidenció asociación entre edad y riesgo de recurrencia (>65 años RR: 1,35 (IC 95% 0,92-1,98) vs edad referencia <65 años RR: 1)).(133)

En cuanto al CB, el estudio de *Lucocq et al.* evaluó de manera retrospectiva la tasa de recurrencias y los factores asociados a la misma en pacientes con CB. Se evidenció como la edad (<40 años) fue el único factor de riesgo para desarrollo de recurrencias en esta población (HR: 1,7 (IC 95% 1,16–2,52)).(134)

1.9.6 Características de las colelitiasis

Se ha estudiado si el tamaño o el número de colelitiasis pueden tener algún impacto en las recurrencias de las enfermedades litiásicas sintomáticas.

El razonamiento proviene de estudios en los que se demuestran como las litiasis de pequeño tamaño (<5 mm) así como el mayor número de colelitiasis se relacionan con el desarrollo de PA. (135,136) Sin embargo, no se ha relacionado ni el tamaño ni el número de colelitiasis con mayor probabilidad de desarrollo de CCA.(136)

En cuanto a las características de las litiasis y las recurrencias existe gran controversia. Por un lado, hay estudios en los que no se muestra asociación entre el tamaño de la litiasis y el riesgo de recurrencia.(131,132,137) Por otro lado, existen otros como el estudio de *Bum et al.* en el que analizaron si el tamaño (<5 mm o >5 mm), la morfología (barro biliar o litiasis) o el número (0, 1 o ≥ 2) tenía relación con las recurrencias en pacientes con PA litiásica; las litiasis de menor tamaño (< 5mm) representaban un mayor riesgo de recurrencia (OR: 2,70 (IC 95% 1,17-1,72) de cualquier tipo, mientras el número de litiasis o la presencia de barro biliar no mostraron asociación significativa.(138)

En cuanto a estudios en CD o CLA, se han centrado sobre todo en las características de las CD, siendo la evidencia también discordante. En el estudio de *Ando et al.* no se relacionó el tamaño o número de CD con el riesgo de recurrencia, tampoco se relacionó en el estudio de *Sugiyama et al.* aunque en este último sí se identificó que las litiasis pigmentarias marrones tienen un mayor riesgo de recurrencia que las de colesterol.(133,139)

1.9.7 Parámetros analíticos

Las transaminasas, AST, ALT, la bilirrubina y las enzimas de colestasis, GGT y FA, se han relacionado con las enfermedades litiásicas sintomáticas en diversos sentidos.

En primer lugar, en el caso de la PA, una ALT >150U/l durante las primeras horas de ingreso se ha asociado a etiología litiásica, probablemente provocada por el paso de la CD causante a través de la vía biliar.(70)

En segundo lugar, en el caso de CCA (y también en el CB aunque la evidencia es mucho más escasa y de peor calidad) existen datos analíticos que sugieren la presencia de una CD concomitante. Existe controversia respecto al punto de corte en los diversos estudios pero actualmente la guía americana (ASGE) para las recomendaciones de endoscopia en el manejo de la CD define como predictor fuerte de CD al valor de bilirrubina $\geq 1,8$ mg/dl.(140) Así mismo esta guía y también la europea (ESGE) del manejo endoscópico

de las CD, asignan a cualquier valor alterado de transaminasas o colestasis un valor de predictor moderado para presencia de CD concomitante.(91)

Respecto a la asociación de estos parámetros analíticos u otros y la recurrencia existe muy poca evidencia en la literatura ya que la mayor parte de estudios no los menciona.

En el estudio de *Monkhouse et al.* detectaron como el aumento de FA (>170 U/l) o AST (>35 U/l) unido al aumento de bilirrubina (17 $\mu\text{mol/l}$) en pacientes con PA a los que se daba de alta hospitalaria sin realización de colecistectomía estaba asociado a mayor riesgo de recurrencia, con un valor predictivo positivo de 61,5% para recurrencia.(141)

Por otro lado, ni el estudio de *Bejarano et al.* ni el de *Zhang et al.* mostraron asociación entre estos parámetros y la recurrencia, tampoco así el de *Bum et al.* que además tampoco asoció las recurrencias al valor de la proteína C Reactiva (PCR).(131,132,138)

1.9.8 Otros

Existen otras variables que han mostrado asociación con las recurrencias de manera anecdótica en la evidencia científica.

En ciertos estudios se ha asociado la gravedad del cuadro o la presencia de complicaciones locales a mayor riesgo de recurrencia, sin embargo, los resultados son dispares. En el estudio de *Bejarano et al.* los pacientes con PA leve según escala de Atlanta presentaron mayor probabilidad de recurrencia que los que tenían una PA grave.(132) De manera similar, en el estudio de *Zhang et al.* los pacientes con complicaciones locales secundarias a la PA presentaron mayor tendencia a presentar recurrencias, aunque solo lo mostraron en el análisis univariante, no en el multivariante.(131) De manera contraria, el estudio de *Monkhouse et al.* evidenció cómo los pacientes con PA con una puntuación en la escala de APACHE mediana de 9 presentaban mayor probabilidad de recurrencia que los que tenían un APACHE mediano menor de 6.(141) Finalmente el estudio de *Bum et al.* no mostró ningún tipo de asociación entre la gravedad del cuadro de PA y la posibilidad de recurrencia.(138)

El páncreas divisum resulta de la fusión incompleta o nula entre los ductos ventral y dorsal pancreáticos, drenando la mayoría de la secreción pancreática a través de la papila menor, lo que puede generar un aumento de presión dentro del conducto dorsal pancreático.(142) Para su correcto diagnóstico hace falta realizar una prueba de imagen

avanzada (RM o Ecoendoscopia). La mayoría de estudios asocia una mayor prevalencia de páncreas divisum en pacientes con PA recurrente, sin embargo existe controversia sobre si es causa o únicamente cofactor para su desarrollo.(143)

La dilatación de la vía biliar es otro de los factores que se ha estudiado como posible factor de riesgo de recurrencia. La mayor parte de estudios se centran en las recurrencias tras CD extraídas por CPRE y la evidencia parece indicar que la dilatación de la vía extrahepática (su definición varía según los estudios de >10 mm a >15 mm) está asociada a mayor recurrencia de CD en pacientes sometidos a CPRE para su extracción.(91,130,140,144) Existe poca evidencia en el resto de las enfermedades litíasicas, en el estudio de *Bejarano et al.* no se asoció el diámetro de la vía biliar a las recurrencias de pacientes ingresados por PA biliar.(132)

1.10 Patrones de recurrencia

Respecto a los patrones de recurrencia, no existen estudios específicamente diseñados para el análisis de las recurrencias de manera simultánea en las 5 principales enfermedades litíasicas sintomáticas. A continuación, se detallará la evidencia existente para cada enfermedad en cuanto a la tasa de recidivas, la forma de recurrencia, el tiempo hasta su desarrollo y la gravedad de estas.

1.10.1 Patrón de recurrencia en pancreatitis aguda

La tasa de recurrencia tras una PA ha sido ampliamente estudiada. Hay que tener en cuenta como ya se ha descrito previamente que esta es variable y va a depender de varios factores; el tiempo de seguimiento, la tasa de realización de colecistectomía, el tiempo de espera hasta su realización y el porcentaje de realización de esfinterotomía.(145)

La revisión sistemática de *Van Baal et al.* de 2012 comparó la realización de colecistectomía durante el mismo ingreso vs de manera programada en paciente con PA litíásica. Incluyó 9 estudios, 8 de ellos retrospectivos y 1 prospectivo. De ellos, solamente 2 de 9 realizaron seguimiento post-colecistectomía, en ambos casos únicamente hubo 1 paciente con recurrencia de su PA post-colecistectomía. El tiempo medio hasta la realización de la colecistectomía (y en los 7/9 estudios el tiempo medio de seguimiento) fue de 40 días (RIQ: 19-58). Finalmente 8/9 estudios mostraron la tasa de realización de CPRE que fue del 39%, aunque no se especifica el porcentaje de realización de esfinterotomía. Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, la revisión determinó en 18% la tasa de recurrencia general tras una PA sin realización de colecistectomía durante el ingreso.(96)

En el metanálisis más reciente de *Moody et al.* de 2019, que comparó la misma población de pacientes, incluyó 5 ensayos clínicos aleatorizados. En el mismo no se define el tiempo de seguimiento de los estudios. Tampoco se define la media de tiempo de espera hasta la colecistectomía, sin embargo, en 3 de los 5 estudios se definió colecistectomía programada a aquella realizada antes de 6 semanas post PA y en 2 de los estudios a aquella realizada antes de 30 días del alta hospitalaria. No se define la tasa de realización de esfinterotomía en estos pacientes. La tasa de recurrencia general en este estudio fue de 19,3%.(97)

En cuanto a las características de las recurrencias, en el estudio de *Van Baal et al.* no se menciona el tiempo medio hasta la aparición de la primera recurrencia litiásica ni tampoco la gravedad de las mismas. Si se muestra la forma de la recurrencia; un 45,2% lo hizo en forma de PA, un 36,8% en forma de CB y un 18,0% en forma de CCA.(96)

El metanálisis de *Moody et al.* no muestra el tiempo medio hasta la primera recurrencia, tampoco la gravedad ni la forma de recurrencia. Solamente menciona que un 34,7% de pacientes en el grupo colecistectomía programada presento recurrencia en forma de CB que no requirió ingreso, mientras un 19,3% de pacientes presento una recurrencia que motivo ingreso hospitalario.(97)

En el estudio PONCHO los pacientes no colecistectomizados al ingreso presentaron un 17% de recurrencias que requirieron ingreso hospitalario, conviene destacar el escaso tiempo de espera hasta la realización de la colecistectomía (media 27 días) el corto tiempo de seguimiento del estudio (6 meses) y la tasa de esfinterotomía (31%) en estos pacientes. En los pacientes no colecistectomizados al ingreso la mediana de tiempo hasta la recurrencia fue de 15 días (RIQ 8-21). La recurrencia fue en forma de PA en un 52%, de CB en un 31%, de CCA en un 8,5% y de CD en un 8,5%. Además, un 51% de pacientes presentaron síntomas de CB independientemente de la necesidad de ingreso hospitalario o no.(95)

En cuanto a la gravedad de los segundos episodios tradicionalmente se ha descrito que las recurrencias de PA eran más leves que el primer episodio.(141,146) Así mismo se confirma en estudios más recientes, como en el de *Bejarano et al.* en el que el 22,6% de PA en el primer episodio fueron graves mientras solamente 3,6% de las PA recurrentes lo fueron (gravedad calculada según escala de Ranson(147) e Índice de gravedad de Balthazar(148)). (132)

Sin embargo, en estos estudios se ha comparado la gravedad interindividual de los episodios de PA inicial y las recurrencias. A diferencia de estos, en el estudio de *Lankish et al.* se analizó la diferencia entre la gravedad intraindividual del episodio inicial y la recurrencia en 501 pacientes con PA de diversa etiología (42% biliar), mediante escala APACHE II e índice de gravedad de Balthazar, y no hubo diferencias en la gravedad del primer episodio y las recurrencias.(149)

Ninguno de los estudios previos detalla información sobre el número de recurrencias padecidas por paciente durante el tiempo de seguimiento.

1.10.2 Patrón de recurrencia en colecistitis aguda

La tasa de recurrencia en pacientes no sometidos a colecistectomía en el mismo ingreso varía según los ensayos clínicos entre 0-37% dependiendo sobre todo del tiempo de espera hasta la colecistectomía.(150,151)

En el estudio de *Mestral et al.* el porcentaje de recidivas varía según el tiempo de espera hasta la colecistectomía de un 14,0% (IC 95% 13,1%-14,9%) en el caso de <6 semanas de espera a un 40,8% (IC 95% 38,7%-43,1%) en los pacientes no colecistectomizados a los 5 años.(109) En dicho trabajo, el tiempo medio hasta la primera recurrencia fue de 78 días. La forma de recurrencia evaluada a las 12 semanas y también al año fue similar, los pacientes recurrieron en forma de CCA y CB en un 70%, mientras solo un 24% de pacientes presentaron una CD o CLA y un 6% una PA.

La revisión Cochrane de *Gurusamy et al.* evaluó las diferencias entre realización de colecistectomía precoz y programada (<12 semanas) en 5 ensayos clínicos aleatorizados.(152) De ellos, solamente en un estudio mostraron el porcentaje de recidivas en los pacientes aleatorizados a la colecistectomía programada. Siete de 33 pacientes (21,2%), presentaron episodios de recurrencia. De ellos, 4 en forma de CCA, 1 en forma de CB y 2 en forma de CLA.(150)

En ninguno de los estudios comentado anteriormente se especifica la tasa de realización de esfinterotomía, probablemente baja debido a que la CCA per se no se considera una indicación si no únicamente cuando va acompañada de una CD concomitante.

Los estudios no detallan información sobre la gravedad de la recurrencia comparada con el cuadro inicial ni tampoco sobre el número de recurrencias por paciente.

1.10.3 Patrón de recurrencia en coledocolitiasis y colangitis aguda

La tasa de recurrencia litiásica tras realización de una esfinterotomía para extracción de una CD esta descrita entre un 2% y un 47% dependiendo del tiempo de espera hasta la colecistectomía y el tiempo de seguimiento.(91)

La revisión Cochrane de *McAlister et al.* analiza 5 ensayos clínicos de pacientes en los que se ha extraído una CD mediante CPRE y son aleatorizados a realizarse colecistectomía o manejo conservador. El tiempo de espera para la colecistectomía fue o inmediatamente posterior a la realización de la esfinterotomía o hasta un máximo de

6 semanas. El tiempo medio de seguimiento varió entre los estudios entre 30 y 92 meses. Los pacientes aleatorizados al grupo conservador presentaron mayor tasa de recurrencias litiásicas (22,1% vs 2,7%) así como de mortalidad (14,1% vs 7,9%) que los pacientes colecistectomizados.(118)

En cuanto a la forma de recurrencia; en el grupo de tratamiento conservador un 15,8% de pacientes presentaron CB o CCA, un 5,4% CD o CLA y un 0,9% PA. En el caso de los pacientes colecistectomizados, un 0,6% presentó síntomas de CB, 1,8% CD o CLA y 0,3% PA.(118)

En el ensayo clínico más reciente de *Reinders et al.* de 2010, se aleatorizó a 94 pacientes que habían sido sometidos a esfinterotomía por CD a recibir colecistectomía precoz (<72h) o programada (mediana de 7 semanas de espera). En este estudio la tasa de recurrencias fue de 36,2% (grupo programada) versus 2,1% (grupo precoz). En el caso de la programada los pacientes recurrieron en forma de CB (72,2%), CCA (22,2%) o CD (5,6%). El tiempo medio de seguimiento fue de 6 meses.(153)

En el estudio retrospectivo de *Schiphorst et al.* analizaron la tasa de recurrencias de 167 pacientes durante el tiempo de espera entre la esfinterotomía y la colecistectomía (media de 7 semanas de espera). Un 20% de pacientes presentaron recurrencia, en forma de CCA (55,2%), CD (27,2%), CLA (12,1%), o PA (5,5%). Este estudio es el único de los comentados anteriormente que muestra el tiempo medio hasta la recidiva que fue de 22 días (RIQ 3-225 días). Además, también detalla la comorbilidad derivada de las recurrencias que fue: realización de 16 CPREs y 24 colecistectomías urgentes.(154)

1.10.4 Patrón de recurrencia en cólico biliar

La evidencia científica en esta patología es más reducida que en el resto, probablemente por ser la patología de menor gravedad y a que su manejo suele ser ambulatorio.

Solamente existe una revisión sistemática que incluye un solo ensayo clínico aleatorizado, el estudio de *Salman et al.*(155,156) En dicho trabajo de 2005 se aleatorizó a 75 pacientes diagnosticados de CB a someterse a colecistectomía urgente (<24 h) versus programada (tiempo medio de espera de 4,2 meses). La tasa de recurrencia en este último grupo fue del 35%. La forma de recurrencia en estos pacientes fue en un 35,7% en forma de CB, 28,6% CCA, 14,3% CLA, 14,3% CD y 7,1% PA. No se hace referencia explícita a la gravedad de las recurrencias, sin embargo se muestra que la

PA fue grave (con fallecimiento del paciente) y que al menos el 50% de las CCA (2 pacientes) presentaron un cuadro como mínimo moderado según la clasificación de Tokio 2018 (perforación vesicular y empiema).(156)

Recientemente (2020) se ha publicado un segundo ensayo clínico, pero en este caso en población pediátrica. El estudio comparó la realización de colecistectomía (tiempo de espera medio de 24h) versus tratamiento conservador con AUDC a dosis 9-10 mg/Kg, en pacientes en edad pediátrica que presentaban clínica de CB según criterios de Roma III, con un tiempo mediano de seguimiento de 8 meses (RIQ 3-12 meses). Un 60% de los pacientes asignados al brazo de tratamiento presentaron recurrencias, en forma de 40,8% CB, 9,2% CCA, 7,5% CD y 2,5% PA. El estudio no muestra el tiempo medio hasta la recurrencia ni tampoco la gravedad de las mismas.(157)

Uno de los estudios retrospectivos con mayor número de pacientes es el estudio de *Lucocq et al.*(134) Incluyó 441 pacientes de los cuales un 40,8% se sometieron a colecistectomía durante el mismo ingreso y un 59,2% a colecistectomía programada (tiempo medio de espera de 4 meses) con un seguimiento de 100 días tras la realización de la colecistectomía. De los pacientes sometidos a colecistectomía programada presentaron recurrencia un 42,9%, de ellos; un 43,7% en forma de CB, 35,7% de CCA, 12,5% de CD y 8,1% de PA. Además, en este estudio detallaron que un 8% (n=21) de pacientes presentaron 2 episodios de recurrencia, un 1,1% (n=3) 3 episodios de recurrencia y un 0,7% (n=2) 4 episodios de recurrencia hasta la colecistectomía. No se detalla el tiempo hasta la primera recurrencia ni tampoco su gravedad.(134)

2. Hipótesis

Conocer los factores de riesgo asociados a la recurrencia y los patrones de recurrencia de las distintas enfermedades asociadas a litiasis biliar ayuda a gestionar la lista de espera quirúrgica, de forma que los pacientes que tienen más riesgo de recurrencia o con patrones más adversos se pueden priorizar.

3. Objetivos

El objetivo primario del estudio fue estudiar qué factores demográficos, clínicos, analíticos o de imagen están asociados a la recurrencia en pacientes hospitalizados por un primer episodio de enfermedad litiásica sintomática no operados durante dicho ingreso: pancreatitis aguda litiásica, colecistitis aguda litiásica, colangitis aguda litiásica, coledocolitiasis sintomática o cólico biliar.

El objetivo secundario fue estudiar el patrón de recurrencia de las diferentes enfermedades biliares litiásicas en términos de:

- Frecuencia.
- Tiempo medio de aparición.
- Tipo.
- Gravedad.

4. Material y métodos

4.1 Diseño del estudio

RELAPSTONE (REcurrence patterns and risk factors for reLAPse after the first symptomatic gallSTONE admission) es un estudio de cohortes retrospectivo, multicéntrico, internacional, avalado por la Asociación Española de Gastroenterología (AEG).

El proyecto fue promovido por Enrique de Madaria, diseñado por Raúl Velamazán y Enrique de Madaria y tutorizado por Ángel Lanas y Enrique de Madaria. Raúl Velamazán lideró el reclutamiento de centros participantes, los coordinó durante la recogida de datos, participó en el análisis de los datos, con la supervisión y ayuda de Anna Arnau, y se encargó de la redacción del primer borrador del artículo científico. Este estudio ha contado con el apoyo del grupo joven de la AEG.

4.2 Sujetos a estudio y reclutamiento

Dieciséis centros terciarios españoles y dos mexicanos participaron en el estudio:

- Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.
- Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.
- Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.
- Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.
- Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España.
- Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.
- Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, España.
- Hospital Universitario Galdakao, Vizcaya, España.
- Hospital Universitario San Pedro, Logroño, España.
- Hospital Universitario de Donostia, Donostia, España.
- Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.
- Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España.
- Hospital Universitario San Jorge, Huesca, España.
- Hospital Universitario Josep Trueta, Girona, España.
- Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.
- Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, México.
- Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, México.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad ≥ 18 años.
- Ingreso hospitalario entre el 1 de enero de 2018 y el 29 de abril de 2020
- Causa de ingreso: enfermedad litiásica sintomática, es decir, PA litiásica, CCA litiásica, CLA litiásica, CD sintomática, CB o cualquier combinación de ellas.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Ingreso previo o visita a urgencias por enfermedad litiásica sintomática.
- Colecistectomía previa.

- Colectomía en el mismo ingreso.
- Fallecimiento en el mismo ingreso.
- Esfinterotomía biliar o pancreática previa.
- Estenosis biliar benigna.
- Cirugía bilio-pancreática previa que modificase la anatomía de la enrucijada bilio-pancreática.
- Cáncer biliar, pancreático o duodenal previo.

4.3 Recogida de datos y variables

Para la identificación de los casos, se consultó el registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria de cada centro, donde se buscaron los pacientes con pancreatitis, colecistitis, colangitis, coledocolitiasis y cólico biliar.

Se comprobó en cada paciente la cumplimentación de los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión. De los pacientes candidatos al estudio se revisaron los criterios diagnósticos y de gravedad de la enfermedad litiásica sintomática que justificaba su inclusión en el estudio para la correcta catalogación del cuadro inicial. Finalmente se extrajeron el resto de los datos de la historia clínica electrónica de cada centro hospitalario y se registraron de manera anonimizada en una base de datos de la plataforma RedCap® proporcionada por la Asociación Española de Gastroenterología (AEG).

4.3.1 Datos demográficos

Se recogieron las siguientes variables demográficas: edad del paciente al momento de la inclusión, sexo, consumo de tabaco y alcohol, y el índice de comorbilidad de Charlson.(158)

Todas las variables demográficas así como las posibles respuestas se muestran en el Anexo-Cuaderno de recogida de datos en plataforma RedCap®.

4.3.2 Tipo de enfermedad litiásica sintomática y gravedad

Se recogió si los pacientes padecieron PA, CCA, CLA, CD, CB o la combinación de varias de ellas.

Además, en el caso de la PA, CCA y CLA también se recogió la gravedad del cuadro.

A continuación se muestran los criterios diagnósticos para definir cada enfermedad litiásica y los criterios de gravedad para la correcta catalogación de cada paciente.

Pancreatitis aguda

La definición de PA se basó en los criterios diagnósticos de la clasificación revisada de Atlanta de 2012.(66)

El diagnóstico de PA requiere al menos dos de los tres criterios siguientes:

- A. Dolor abdominal compatible con PA (aparición de manera aguda de un dolor epigástrico intenso y persistente que a menudo se irradia a la espalda).
- B. Niveles de la lipasa o amilasa sérica elevados al menos tres veces el límite superior de la normalidad.
- C. Hallazgos característicos de PA en TAC, RM o ecografía abdominal.

Además, para etiquetarla como de etiología litiásica era necesario la demostración de litiasis en alguna de las pruebas de imagen.

La gravedad de la PA se definió según los criterios de gravedad de la clasificación revisada de Atlanta:(66)

-PA leve: se caracteriza por la ausencia de fallo orgánico y la ausencia de complicaciones locales o sistémicas.

-PA moderadamente grave: caracterizada por la presencia de fallo orgánico transitorio (de duración igual o menor a 48h) o complicaciones locales o sistémicas en ausencia de fallo orgánico persistente.

-PA grave: caracterizada por la presencia de fallo orgánico persistente (de duración mayor a 48h).

La definición de fallo orgánico según la revisión de la clasificación de Atlanta(66) es:

- Renal: creatinina en sangre $\geq 1,9$ mg/dl.
- Respiratorio: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$.
- Cardiovascular: presión arterial sistólica < 90 mmHg que no responde a fluidoterapia.

Las complicaciones locales según la revisión de la clasificación de Atlanta(66) pueden ser: colección líquida aguda peripancreática, colección necrótica aguda peripancreática, pseudoquiste y colección necrótica encapsulada.

La definición de complicación sistémica según la revisión de la clasificación de Atlanta(66) es: la exacerbación de cualquier comorbilidad preexistente precipitada por la propia PA.

Colecistitis aguda litiásica

La definición de CCA se basó en los criterios diagnósticos de la guía clínica de Tokio 2018.(80)

Los criterios para diagnosticar la CCA se dividen en tres categorías: signos locales de inflamación (A), signos sistémicos de inflamación (B) y hallazgos de imagen (C). Un diagnóstico de sospecha requiere la presencia de al menos un elemento de la categoría A y un elemento de la categoría B. Un diagnóstico definitivo requiere la presencia de al menos un elemento de la categoría A, un elemento de la categoría B y hallazgos de imagen (categoría C). En el estudio se incluyeron tanto pacientes con diagnóstico definitivo como de sospecha.

A. Signos locales de inflamación:

- Signo de Murphy.
- Presencia de una masa, dolor o sensibilidad en el hipocondrio derecho.

B. Signos sistémicos de inflamación:

- Fiebre.
- Elevación de la PCR.
- Leucocitos elevados en la sangre.

C. Hallazgos de imagen característicos de la CCA.

Además, para definir la etiología litiásica, era necesaria la demostración de colelitiasis en alguna de las pruebas de imagen.

Para definir la gravedad de la CCA nos basamos en los criterios de gravedad de las guías de Tokio del 2018:(80)

-CCA grado III (grave): Aquella asociada a disfunción de alguno de los siguientes órganos/sistemas:

- Disfunción cardiovascular: hipotensión que requiere tratamiento con dopamina $\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$, o cualquier dosis de norepinefrina.
- Disfunción neurológica: disminución del nivel de conciencia.
- Disfunción respiratoria: relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$.
- Disfunción renal: oliguria, creatinina $> 2,0 \text{ mg/dl}$.
- Disfunción hepática: $\text{PT-INR} > 1,5$.
- Disfunción hematológica: recuento de plaquetas $< 100.000 /\text{mm}^3$.

-CCA grado II (moderada): Aquella asociada a cualquiera de las siguientes condiciones:

- Recuento elevado de leucocitos ($> 18.000 /\text{mm}^3$).
- Masa sensible palpable en el hipocondrio derecho.
- Duración de la clínica $> 72 \text{ h}$.
- Inflamación local marcada (colecistitis gangrenosa, absceso peri-vesicular, absceso hepático, peritonitis biliar, colecistitis enfisematosa).

-CCA grado I (leve): Aquella que no cumple los criterios de CCA "grado III" o "grado II".

Colangitis aguda litiásica

La definición de CLA aguda se basó en los criterios diagnósticos de la guía de Tokio 2018.(87)

Los criterios se dividen en tres categorías: inflamación sistémica (A), colestasis (B) y hallazgos de imagen (C). Un diagnóstico de sospecha requiere la presencia de al menos un elemento de la categoría A y un elemento de la categoría B o de la categoría C. Un diagnóstico definitivo requiere la presencia de al menos un elemento de la categoría A, un elemento de la categoría B y un elemento de la categoría C. En el estudio se incluyeron tanto pacientes con diagnóstico definitivo como de sospecha.

A. Inflamación sistémica:

- Fiebre ($>38^{\circ}$) y/o escalofríos.

- Datos de laboratorio: evidencia de respuesta inflamatoria con niveles alterados de marcadores inflamatorios como la PCR (>1 mg/dl) o los leucocitos (<4.000 o >10.000 /mm³).

B. Colestasis:

- Ictericia: Bilirrubina total ≥ 2 mg/dl.

- Datos de laboratorio: niveles elevados de transaminasas, GGT o FA (por encima de 1,5 el límite superior de la normalidad).

C. Imágenes:

- Dilatación biliar.

Además, para considerar que la CLA era de etiología litiásica debía certificarse la presencia de CD mediante pruebas de imagen o mediante su extracción durante la CPRE.

La gravedad de la CLA se basó en los criterios de gravedad de la guía de Tokio de 2018.(87)

-CLA grado III (grave): Aquella que se asocia con la aparición de disfunción en al menos uno de los siguientes órganos/sistemas:

- Disfunción cardiovascular: hipotensión que requiere dopamina a dosis ≥ 5 μ g/kg/min, o cualquier dosis de norepinefrina.
- Disfunción neurológica: alteración de la conciencia.
- Disfunción respiratoria: Relación PaO₂/FiO₂ <300 .
- Disfunción renal: oliguria o creatinina sérica $>2,0$ mg/dl.
- Disfunción hepática: PT-INR $>1,5$.
- Disfunción hematológica: recuento de plaquetas <100.000 /mm³.

-CLA grado II (moderada): Aquella asociada a dos de los siguientes ítems:

- Recuento anormal de leucocitos (>12.000 /mm³, <4.000 /mm³).
- Fiebre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$).
- Edad (≥ 75 años).

- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total ≥ 5 mg/dl).
- Hipoalbuminemia (resultado menor al límite inferior de la normalidad x 0,7).

-CLA grado I (leve): Aquella que no cumple los criterios de "Grado III" o "Grado II".

Coledocolitiasis sintomática

Definimos la CD sintomática como la sintomatología secundaria a la presencia de un cálculo en el conducto hepático común o colédoco confirmado por pruebas de imagen, y en ausencia de criterios de CLA, PA o CCA en cuyo caso era etiquetado bajo la denominación "cualquier combinación".

Cólico biliar

Definido como el dolor biliar típico: epigástrico con irradiación a hipocondrio derecho, intenso, de corta duración (<6 horas), ocasionalmente acompañado de náuseas o vómitos, en un paciente con colelitiasis visualizada en pruebas de imagen y en ausencia de CD o criterios de cualquier otra enfermedad litiásica sintomática, en cuyo caso prevalecía el diagnóstico de estas últimas entidades.

Cualquier combinación

Si un paciente presentaba criterios de varias enfermedades al mismo tiempo, el caso se etiquetó bajo la denominación "cualquier combinación", formando así un grupo misceláneo con pacientes que podían tener una combinación de PA, CCA, CLA y/o CD.

4.3.3 Características clínicas de la enfermedad litiásica durante el ingreso

Se recogieron una serie de variables para caracterizar el episodio que motivó el ingreso hospitalario. A continuación se muestran las que requieren una definición técnica. Todas las variables clínicas de la enfermedad litiásica durante el ingreso así como las posibles respuestas se muestran en el Anexo-Cuaderno de recogida de datos en plataforma RedCap®.

- Fracaso renal agudo: Definido como creatinina $\geq 1,9$ mg/dl.
- Fracaso respiratorio agudo: Definido como $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ o intubación traqueal.
- Fracaso cardiovascular agudo: Definido como presión sistólica < 90 mmHg a pesar del uso de fluidoterapia.
- Dilatación de la vía biliar: Definida como la vía biliar > 6 mm en el caso de pacientes < 65 años y > 8 mm en aquellos > 65 años. Tomamos en cuenta la prueba diagnóstica más fiable, considerando la RM y la ecoendoscopia las pruebas más fiables seguidas de la TAC y la ecografía abdominal.
- Presencia de divertículo duodenal o páncreas divisum (sólo se consideró cuando se realizaron estudios de imagen avanzada, es decir TAC, RM, USE o CPRE; en caso contrario, el paciente se consideró como no válido).

4.3.4 Características analíticas de la enfermedad litiásica durante el ingreso

Se registraron diversos parámetros analíticos en tres momentos diferentes del ingreso hospitalario:

- Durante las primeras 24 horas.
- Al alta hospitalaria (en las últimas 48 horas del ingreso).
- El valor más patológico del parámetro analítico durante el ingreso.

Las variables analíticas recogidas con sus correspondientes puntos de corte para considerar el parámetro patológico fueron:

- AST: >35 U/l.
- ALT: >35 U/l.
- GGT: >78 U/l.
- FA: >150 U/l.
- Bilirrubina: $>1,2$ mg/dl.
- Número total de leucocitos: >11.000 /mm³.
- Número total de neutrófilos: >8.500 /mm³.
- Número total de linfocitos: >4.500 /mm³.
- Hematocrito: $>47\%$ para las mujeres y $>51\%$ para los hombres.
- Urea: >54 mg/dl.
- PCR: >5 mg/l.

4.3.5 Características de las recurrencias

Se recogieron una serie de variables para caracterizar la recurrencia en el caso de que la hubiese. Todas las variables de las recurrencias así como las posibles respuestas se muestran en el Anexo-Cuaderno de recogida de datos en plataforma RedCap®.

4.3.6 Mortalidad, colecistectomía y fecha de fin de seguimiento

Se recogieron una serie de variables para caracterizar la mortalidad y la colecistectomía en cada paciente. Todas las variables en relación a la mortalidad y la colecistectomía así como las posibles respuestas se muestran en el Anexo-Cuaderno de recogida de datos en plataforma RedCap®.

- Fecha fin de seguimiento: Se consideró el final del seguimiento la fecha en la que el paciente fue colecistectomizado o falleció. En los demás casos, se consideró el registro de la última visita clínica del paciente en la que se pudiera constatar que no había sido colecistectomizado o fallecido hasta la fecha límite del 30 de abril de 2020.

4.4 Resultados primarios y secundarios

El resultado primario del estudio fue la tasa de supervivencia sin recurrencia. La recurrencia se definió como la PA, CCA, CLA, CD, CB o la combinación de ellas, que requirió atención médica en forma de ingreso hospitalario o atención ambulatoria.

Los resultados secundarios exploratorios para describir el patrón de recurrencias de cada enfermedad litiásica así como los factores asociados a la recurrencia fueron:

- Forma de la recurrencia.
- Tiempo medio hasta la primera recurrencia.
- Gravedad de las recurrencias.
- Número de recurrencias por paciente.

4.5 Tamaño de la muestra

Según *Peery et al.* la PA (n=259.000) y la CCA (n=287.000) fueron las causas más frecuentes de hospitalización por enfermedad litiásica sintomática en Estados Unidos durante 2021.(62)

Dado que el estudio no tiene en cuenta los ingresos por CLA, CD y CB, estimamos de forma conservadora que la PA puede suponer como mínimo una quinta parte (20%) de los ingresos hospitalarios relacionados con las enfermedades litiásicas sintomáticas.

Asumiendo una tasa de recaída en PA del 17%(95), el tamaño estimado de la muestra, con un nivel de confianza del 95% y una precisión de $\pm 3\%$, fue de 603 PA. Dada la hipótesis de que la PA representa al menos el 20% de los ingresos hospitalarios debidos a enfermedad litiásica sintomática, se necesitaría un total de 3015 pacientes.

Cuando se desarrollan modelos de predicción para resultados de tiempo hasta el acontecimiento, una regla empírica establecida para el tamaño de muestra necesario es garantizar al menos 10 acontecimientos (recurrencias) para cada parámetro que se considere incluir en la ecuación del modelo multivariante.(159) Este tamaño de muestra permitiría modelar aproximadamente 50 parámetros (es decir, cada HR en el modelo de regresión).

4.6 Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariado exploratorio, variable a variable, con etiquetaje y depuración de los datos, se valoraron los valores atípicos y extremos, se detectaron y etiquetaron los valores perdidos y/o no aplicables y se describió la distribución de cada variable. Se imputaron los valores perdidos para las variables explicativas con menos de un 5% de datos perdidos. Para ello, empleamos los valores medianos para las variables continuas y la moda para las variables categóricas. En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio. Las variables categóricas se presentan como valores absolutos (n) y frecuencias relativas (%) mientras que las variables continuas se resumen como medias y desviación estándar (DE) cuando siguen una distribución normal y mediante la mediana y el rango intercuartílico (RIQ: 1er y 3er cuartil) en caso de distribución no normal. Se empleó el test de Komolgorov-Smirnov para determinar si la distribución de las variables cuantitativas era normal. Para el análisis bivariado, se utilizó la prueba ANOVA de un factor para las variables continuas con distribución normal o la prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas no paramétricas. Para las variables categóricas se empleó el test de la Chi cuadrado de Pearson. En las tablas de contingencia 2 x 2 o n x 2, donde las frecuencias esperadas fueron inferiores a 5, se empleó la prueba exacta de Fisher o el método de Monte Carlo, respectivamente.

Se realizaron análisis bivariantes y multivariantes para determinar los factores de riesgo asociados a recaída. El tiempo de recaída se calculó desde la fecha de alta hospitalaria hasta la fecha de recaída. Para los pacientes censurados (no recaída, colecistectomía, fallecimiento o pérdida de seguimiento), el tiempo de seguimiento sin recaída se calculó desde la fecha de alta hospitalaria hasta la fecha de la colecistectomía, fecha del exitus o fecha de último contacto del paciente con el sistema sanitario respectivamente. La fecha de finalización del estudio fue el 30 de abril de 2020. Se determinó la supervivencia libre de recaída a los 3, 6 y 12 meses posteriores al primer episodio de enfermedad litiásica sintomática de forma global y según cada una de las variables demográficas, clínicas y parámetros analíticos.

Para la representación gráfica de los datos de supervivencia libre de recaída durante los 24 meses posteriores al primer episodio de enfermedad litiásica sintomática se emplearon las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Se empleó la prueba de log-rank para la comparación de las curvas de supervivencia.

Las HR crudas y ajustadas y los intervalos de confianza del 95% se calcularon mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox bivariantes o multivariantes. Las covariables

con un valor $p \leq 0,20$ en el análisis bivariante o con asociaciones establecidas en la literatura se incluyeron en el modelo multivariante utilizando una estrategia de exclusión escalonada hacia atrás. La proporcionalidad de las HR se evaluó mediante los gráficos de residuos de Schoenfeld.

El nivel de significación estadística utilizado fue del 5% bilateral ($p < 0,05$). Para el análisis estadístico se utilizaron los programas IBM SPSS Statistics v.28 (IBM Corporation®, Armonk, Nueva York, EE.UU.) y Stata v.14 (StataCorpLP®, College Station, Texas, EE.UU.).

4.7 Consideraciones éticas

El estudio ha sido desarrollado siguiendo los principios éticos de la declaración de Helsinki para investigaciones médicas en seres humanos (última actualización en la 64ª asamblea General de Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

El diseño del estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional (CEI) central (Comité Ético de Investigación Con Medicamentos (CEIM) del Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, referencia 2020-257, 18 de enero de 2021) así como por los comités éticos locales de los centros colaboradores, entre otros; el del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. (Anexo)

Dado el carácter retrospectivo del estudio, el interés de sus objetivos, y su independencia de intereses comerciales, los comités éticos eximieron de la necesidad de consentimiento informado.

El registro de los datos de los pacientes se ha realizado de manera anonimizada y el acceso a dichos datos ha sido restringido al personal participante en el estudio.

El tratamiento de la información recopilada de los pacientes del estudio cumple con normativa legal vigente en España (Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LO 3/2018) y la Ley 41/2002, de información para el paciente, así como el Real Decreto 223/2004).

4.8 Financiación

RELAPSTONE obtuvo una beca AEG-grupo Joven 2021 de carácter competitivo.

5. Resultados

5.1 Flujo de pacientes

Se revisaron 6.163 pacientes para valorar su inclusión en el estudio. De ellos, 838 pacientes no cumplían los criterios de inclusión (edad <18 años (n=31) e ingreso hospitalario fuera del periodo 2018-2020 por un primer episodio de enfermedad litíásica sintomática (n=807)). Se excluyeron además 2.251 individuos que cumplían uno o más criterios de exclusión (episodio previo de enfermedad litíásica sintomática (n=1.169), colecistectomía previa (n=437), esfinterotomía previa (n=99), colecistectomía en el mismo ingreso (n=656), fallecimiento en el mismo ingreso (n=143), cáncer que afecta al área biliopancreática (n=143), cirugía que afecta a la encrucijada bilio-pancreática (n=50) y estenosis biliar benigna (n=51)). Finalmente, 58 pacientes fueron excluidos por falta de datos importantes en su registro, quedando 3.016 pacientes como muestra final del estudio. El resumen del flujo de pacientes se muestra en la figura 8.

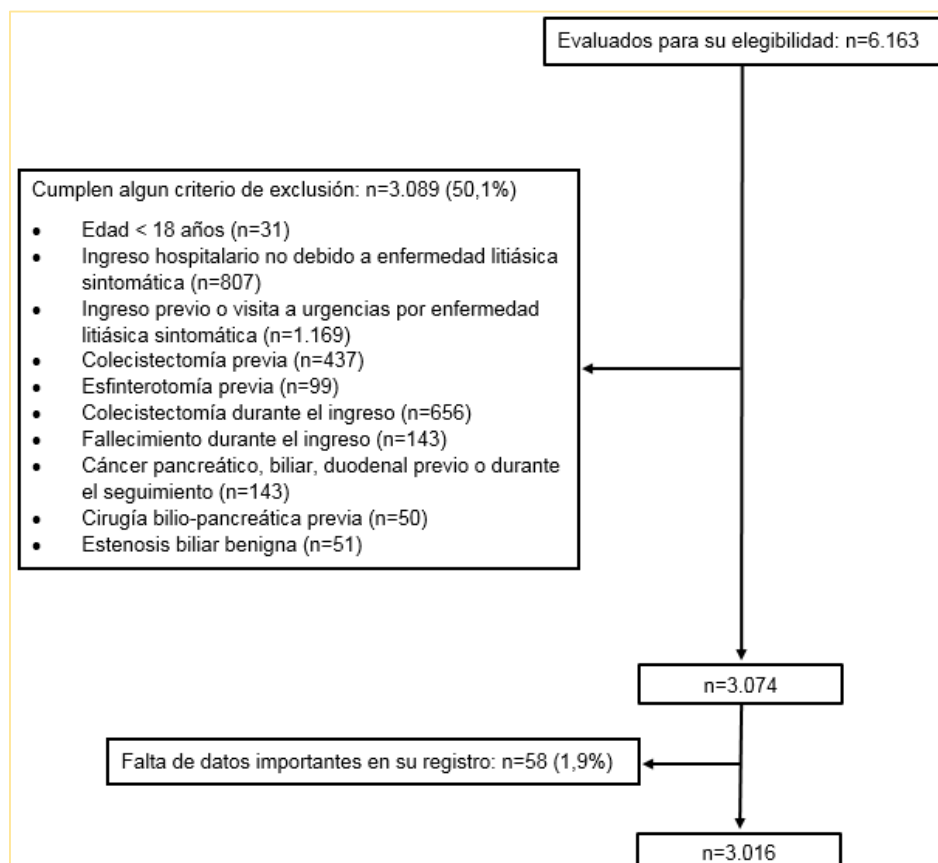


Figura 8. Flujo de pacientes del estudio.

5.2 Resultados descriptivos

5.2.1 Resultados demográficos

La enfermedad litíásica más frecuente fue la PA (31,2%) seguida de cerca por la CCA (27,6%). El 12,6% presentaron una CLA, un 10,4% un CB, un 10% una CD sintomática y un 8,2% una combinación de varias enfermedades. (Figura 9)

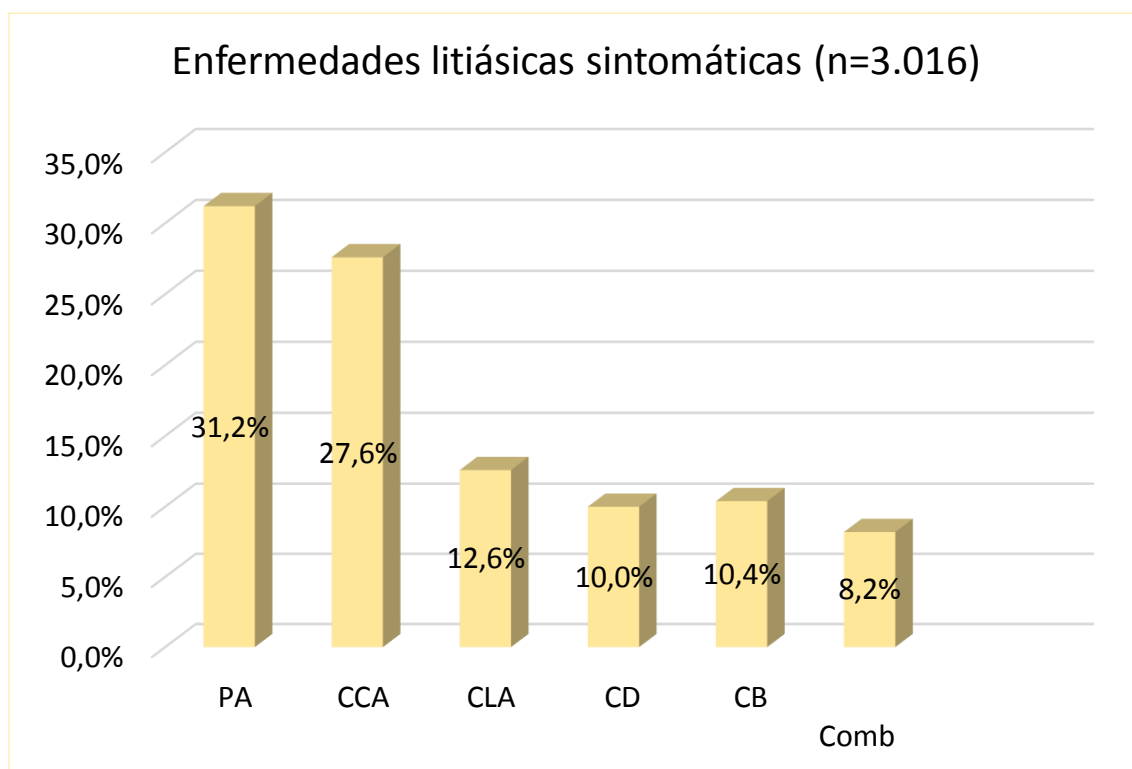


Figura 9. Distribución por motivo de ingreso de la muestra del estudio.

PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar; Comb: Combinación

De la muestra general, el 51% de los pacientes eran mujeres, la mediana de edad fue de 74,6 años (59,7-84,1) y la mediana del índice de comorbilidad de Charlson fue de 1 (0-2). La mayoría eran no fumadores (64,4%) y no bebedores de alcohol (77,7%).

La comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus sin complicaciones (19,5%) seguida de la EPOC (13%). La mediana de estancia ~~mediana~~ hospitalaria fue de 6 días (4-10) y la mediana de seguimiento fue de 5,3 meses (2,1-12,4). En la tabla 1 se pueden observar las principales características demográficas según el motivo de ingreso.

	PA N=941	CCA N=831	CLA N=379	CD N=302	CB N=314	Comb N=249	p-valor
Edad (años)	70,3 [54,1-80,9]	78,29 [66,0-85,8]	80,1 [70,3-86,5]	70,5 [53,9-83,0]	65,8 [46,0-77,4]	79,4 [69,7-87,1]	<0,001
Sexo							
Mujer	510 (54,2)	374 (45,0)	173 (45,6)	166 (55,0)	186 (59,2)	129 (51,8)	<0,001
Varón	431 (45,8)	457 (55,0)	206 (54,4)	136 (45,0)	128 (40,8)	120 (48,2)	
Índice de comorbilidad de Charlson (puntos)	1 [0-2]	2 [0-3]	1 [0-3]	1 [0-2]	0 [0-2]	1 [0-3]	<0,001
Estancia media hospitalaria (días)	6 [4-10]	8 [5-11]	8 [5-11]	7 [4-10]	4 [2-6]	9 [6-13]	<0,001
Tiempo medio de seguimiento (meses)	4,9 [2,1-11,2]	5,5 [2,2-12,5]	7,2 [3,0-17,3]	5,1 [1,4-11,5]	4,0 [1,8-8,4]	6,1 [2,2-13,6]	<0,001

Tabla 1. Principales características demográficas según el motivo de ingreso.

PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar;

Comb: Combinación.

Datos presentados como: n (%) o mediana (rango intercuartílico).

5.2.2 Resultados clínicos

Respecto a la gravedad del cuadro, en la PA un 77,5% de los cuadros fueron leves, un 16,7% moderadamente graves y un 5,9% graves. En CCA un 67,3% fueron leves, un 26,6% moderadas y un 6,1% graves. Finalmente en el caso de la CLA, un 51,7% fueron leves, un 38,5% moderadas y un 9,8% graves. (Figura 10)

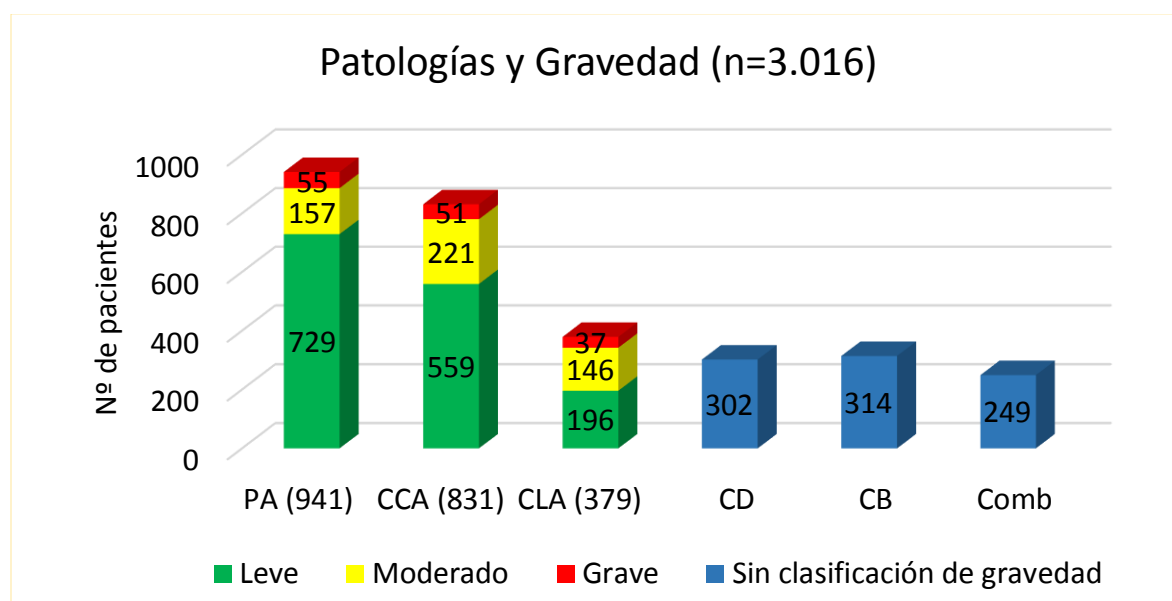


Figura 10. Distribución de la muestra según la gravedad del motivo de ingreso.

PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar; Comb: Combinación.

Un total de 193 pacientes (6,4%) presentaron fracaso renal agudo durante el ingreso, 56 (1,9%) fracaso respiratorio agudo y 70 (2,3%) fracaso cardiovascular. En 266 (8,8%) se aislaron bacterias en el hemocultivo y en 148 (4,9%) en el cultivo biliar. Un total de 53 (1,8%) pacientes requirieron ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) con una duración mediana de 4 días (3-7). En la tabla 2 se pueden observar las principales características de gravedad por motivo de ingreso

	PA N=941	CCA N=831	CLA N=379	CD N=302	CB N=314	Comb N=249	p-valor
Fracaso renal agudo	51 (5,4)	66 (8,0)	30 (7,9)	5 (1,7)	3 (1,0)	38 (15,3)	<0,001
Fracaso respiratorio agudo	30 (3,2)	8 (1,0)	5 (1,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	12 (4,8)	<0,001
Fracaso cardiovascular agudo	19 (2,0)	19 (2,3)	13 (3,4)	0 (0,0)	1 (0,3)	18 (7,2)	<0,001
Hemocultivos positivos	28 (3,0)	76 (9,1)	109 (28,8)	1 (0,3)	4 (1,3)	48 (19,3)	<0,001
Cultivo biliar positivo	2 (0,2)	133 (16,0)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (4,0)	<0,001
Ingreso en UCI	24 (2,6)	11 (1,3)	8 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (4,0)	<0,001
Estancia en UCI (días)	6 [3-11,8]	4 [3-7]	2 [2-5,6]	-	-	3 [3,8-13,2]	0,033

Tabla 2. Principales características de gravedad según el motivo de ingreso.

UCI: Unidad de cuidados intensivos; PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar; Comb: Combinación.

Datos presentados como: n (%) y mediana (rango intercuartílico).

5.2.3 Resultados de pruebas de imagen

Respecto a la realización de pruebas diagnósticas complementarias y los hallazgos en estas; a 2781 (92,2%) pacientes se les realizó una ecografía abdominal, a 1096 (36,6%) una TAC abdominal, a 746 (24,7%) una RM y a 400 (13,3%) una ecoendoscopia.

A 1511 (50,1%) se les detectó colelitiasis múltiple en las pruebas de imagen, mientras que 1504 (49,9%) presentaron ausencia de colelitiasis, litiasis única, barro biliar o microlitiasis en la vesícula biliar. En 1973 (65,4%) pacientes se detectó una vía biliar de calibre normal mientras que en 1039 (34,6%) se visualizó dilatación de vía biliar, con un diámetro mediano de 10 mm (9-13). En 222 (10,4%) pacientes se visualizó divertículo duodenal mientras que solamente en 31 (1,4%) páncreas divisum.

A continuación, se muestra la distribución de las variables anteriormente comentadas según motivo de ingreso. (Tabla 3).

	PA N=941	CCA N=831	CLA N=379	CD N=302	CB N=314	Comb N=249	p-valor
Ecografía abdominal	850 (90,4)	767 (92,4)	356 (93,9)	278 (92,1)	299 (95,2)	231 (92,8)	0,780
TAC	451 (47,9)	266 (32,0)	98 (25,9)	95 (31,5)	65 (20,7)	121 (48,8)	<0,001
RM	254 (27,0)	116 (14,0)	115 (30,3)	106 (35,1)	98 (31,2)	57 (22,9)	<0,001
Ecoendoscopia	104 (11,1)	71 (8,5)	71 (18,7)	66 (21,9)	53 (16,9)	35 (14,1)	<0,001
Colelitiasis múltiple							0,028
No	479 (50,9)	431 (51,9)	196 (51,7)	134 (44,4)	160 (50,9)	104 (41,8)	
Si	462 (49,1)	400 (48,1)	183 (48,3)	168 (55,6)	154 (49,1)	145 (58,2)	
Vía biliar							<0,001
No dilatada	758 (80,5)	658 (79,2)	115 (30,3)	65 (21,5)	254 (80,9)	127 (51,0)	
Dilatada	183 (19,5)	173 (20,8)	264 (69,7)	237 (78,5)	60 (19,1)	122 (49,0)	
Diámetro de la vía biliar dilatada (mm)	10 [9-12]	10 [9-12]	12 [9-14]	11 [9-13]	10 [9-10]	11 [9-14]	<0,001
Divertículo duodenal	28 (4,3)	42 (8,8)	70 (20,7)	45 (15,7)	10 (5,3)	27 (13,3)	<0,001

Tabla 3. Principales resultados de pruebas de imagen según motivo de ingreso.

TAC: Tomografía axial computarizada; RM: Resonancia magnética; PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar; Comb: Combinación.

Datos presentados como: n (%) y mediana (rango intercuartílico).

5.2.4 Resultados de técnicas terapéuticas

A 819 (27,2%) pacientes se les realizó una CPRE, de estos, a 779 (95,1%) se les realizó una esfinterotomía, en 156 (19,0%) se produjo canulación de Wirsung, a 107 (13,1%) se les colocó una prótesis pancreática y a 142 (17,3%) una prótesis biliar. Se consiguió la limpieza completa de todas las CD en 671 (81,9%). Hubo complicaciones en 128 (15,6%) CPREs, de ellas 43 PA, 66 hemorragias, 7 perforaciones y 11 CLA.

Se realizaron un total de 8 CPTHs, 3 (37,5%) se consideraron exitosas a la hora de realizar la limpieza completa de CD. En 4 (50%) se dejó colocada una prótesis biliar. No ocurrió ninguna complicación.

Se realizaron un total de 243 colecistostomías (8,7%). Se realizaron de manera percutánea 205 (84,3%), guiadas por ecoendoscopia 29 (12,0%) y 9 (3,7%) mediante un abordaje mixto. Hubo 11 (4,5%) casos de complicaciones peri-procedimiento.

Se comenzó tratamiento con AUDC a 94 (3,1%) pacientes al alta tras el primer episodio de enfermedad biliar litiasica.

A continuación, se muestra la distribución de las variables anteriormente comentadas según motivo de ingreso. (Tabla 4)

	PA N=941	CCA N=831	CLA N=379	CD N=302	CB N=314	Comb N=249	p- valor
CPRE	91 (9,7)	112 (13,5)	267 (70,4)	240 (79,5)	10 (3,2)	99 (39,8)	<0,001
Esfinterotomía	83 (91,2)	105 (93,8)	254 (95,1)	232 (96,7)	7 (70,0)	98 (99,0)	0,001
Canulación Wirsung	27 (29,7)	19 (17,0)	45 (16,9)	46 (19,2)	1 (10,0)	18 (18,20)	0,136
Prótesis en Wirsung	15 (16,5)	13 (11,6)	35 (13,1)	32 (13,3)	0 (0,0)	12 (12,1)	0,740
CPRE exitosa	70 (79,5)	98 (89,9)	224 (84,5)	194 (81,5)	6 (66,7)	79 (82,3)	0,219
Prótesis biliar	9 (9,9)	20 (17,9)	54 (20,2)	36 (15,0)	3 (30,0)	20 (20,2)	0,174
Complicaciones	17 (18,7)	19 (17,0)	39 (14,6)	39 (16,3)	0 (0,0)	14 (14,1)	0,685
Pancreatitis	7 (41,4)	8 (42,1)	11 (28,2)	14 (35,9)	0 (0,0)	3 (21,4)	0,630
Sangrado	7 (41,2)	9 (47,4)	21 (53,8)	18 (46,2)	0 (0,0)	11 (78,6)	0,240
Perforación	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (5,1)	4 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,473
Colangitis	2 (11,8)	1 (5,3)	4 (10,3)	4 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,722
Otra	2 (11,8)	1 (5,3)	2 (5,1)	2 (5,1)	0 (0,0)	1 (7,1)	0,894
CPTH	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,8)	2 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0,139
CPTH exitosa	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (50,0)	-	0 (0,0)	0,554
Prótesis biliar	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	1 (50,0)	-	0 (0,0)	0,467
Complicaciones	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	N/A
Colecistostomía	3 (0,3)	216 (26,0)	6 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (7,2)	<0,001
Percutánea	1 (33,3)	187 (86,5)	3 (50,0)	-	-	14 (77,7)	
Guiada por USE	2 (66,7)	20 (9,2)	3 (50,0)	-	-	4 (22,2)	
Ambas	0 (0,0)	9 (4,2)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	
Complicaciones	0 (0,0)	9 (4,2)	1 (16,7)	-	-	1 (5,6)	0,516
Comienzo de AUDC	23 (2,4)	13 (1,6)	27 (7,1)	15 (5,0)	9 (2,9)	7 (2,8)	<0,001

Tabla 4. Principales resultados de técnicas terapéuticas según motivo de ingreso.

CPRE: Colangiografía retrograda endoscópica; CPTH: Colangiografía percutánea transparietohepática; USE: Ultrasonografía endoscópica; AUDC: Ácido Ursodesoxicólico; PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar; Comb: Combinación

N/A: No aplicable

Datos presentados como: n (%) y mediana (rango intercuartílico).

Todos los datos descriptivos recogidos, tanto de la muestra general como estratificados por cada enfermedad litiásica sintomática se encuentran sintetizados en la tabla suplementaria 1 (Anexo).

5.2.5 Resultados analíticos

Un gran número de pacientes presentó en el momento del ingreso cifras de AST y ALT por encima del límite de la normalidad (76,5% y 77,3% respectivamente), la gran mayoría las elevó en algún momento del ingreso (82,5% y 84,1%) y finalmente muchos de ellos se fueron de alta con estos valores alterados, en mayor porcentaje en el caso de la ALT (40,1% y 65,6%).

Respecto a los marcadores de colestasis (GGT, FA y bilirrubina): un gran número de pacientes mostraron alteración de la GGT y bilirrubina al ingreso (79,6% y 62,1% respectivamente) mientras que solo unos pocos presentaron la FA alterada al ingreso (44,9%). La mayoría de los pacientes mostró alteración de los valores GGT, FA y bilirrubina a lo largo del ingreso (86,5%, 60,7% y 66,4%). Finalmente, la mayoría de los pacientes se fue de alta con la GGT alterada (79,9%), mientras solo una minoría lo hizo con valores de FA o bilirrubina elevados (40,4%, 27,2%).

Aproximadamente la mitad de los pacientes presentó elevación en el momento del ingreso de leucocitos y neutrófilos (49,1% y 52,9%), mientras que la mayoría mostró elevación de PCR (82,2%). La mayor parte de ellos presentó elevados los reactantes en algún momento del ingreso, aunque el número es mucho mayor en el caso de la PCR (57,3%, 60,4%, 95,2%). Por último, solo unos pocos pacientes se fueron de alta con valores alterados de leucocitos o neutrófilos (11,5%, 9,0%), mientras la mayoría lo hizo con valores elevados de PCR (88,0%).

Solamente una minoría de pacientes presentó elevación de los linfocitos al ingreso, durante su estancia hospitalaria o al alta: 0,9%, 1,1% y 0,5% respectivamente.

Finalmente, respecto a parámetros de hemoconcentración (hematocrito y urea), son pocos los pacientes que presentaron alteración de estos parámetros. Al ingreso (3,2% y 23,1%), durante su estancia hospitalaria (3,9% y 30,7%) y al alta (0,8% y 13,7%).

Todos los resultados analíticos tanto de la muestra general como estratificados por cada enfermedad litíásica sintomática se muestran en la tabla suplementaria 2 (Anexo).

5.2.6 Resultados de las colecistectomías

Durante el seguimiento, a un total de 1572 (52,1%) pacientes se les realizó colecistectomía. El tiempo medio de espera fue de 4,3 meses (2,2-6,9). La gran mayoría de ellas se realizaron mediante laparoscopia (89,2%) y solo unas pocas abiertas de entrada (5,5%) o reconvertidas en abiertas tras acceso laparoscópico (5,3%). Solamente el 6,3% presentaron alguna complicación post-procedimiento.

	N (%)
Total Colecistectomías	1572 (52,1%)
Tiempo mediano espera (meses)	4,3 (2,2-6,9)
<3 meses	551 (35,5%)
3-6 meses	477 (30,7%)
>6 meses	525 (33,8%)
Colecistectomía laparoscópica	1397 (89,2%)
Colecistectomía reconvertida en abierta tras acceso laparoscópico	83 (5,3%)
Colecistectomía abierta	86 (5,5%)
Complicaciones	
No	1471 (93,7%)
Si	99 (6,3%)

Tabla 5. Principales resultados relacionados con la colecistectomía en la muestra general.

Datos presentados como: n (%) y mediana (rango intercuartílico).

5.3 Resultados en relación con el objetivo primario: factores predictores de recurrencia

El objetivo primario del estudio fue estudiar qué factores demográficos, clínicos, analíticos o de imagen están asociados a la recurrencia en pacientes hospitalizados por un primer episodio de enfermedad litiásica sintomática: pancreatitis aguda litiásica, colecistitis aguda litiásica, colangitis aguda litiásica, coledocolitiasis sintomática o cólico biliar.

5.3.1 Factores predictores de recurrencia en la muestra general. Análisis bivalente

La tasa de supervivencia (libre de evento) en la muestra general fue de 0,79 a los 3 meses (interpretación: 79% de los pacientes estaban libres de eventos biliares a los tres meses del evento inicial), 0,71 a los 6 meses y 0,63 a los 12 meses. La curva de supervivencia de Kaplan-Meier de la muestra de pacientes general para la probabilidad de recurrencia a 24 meses tras el primer episodio de enfermedad litiásica sintomática se muestra a continuación:

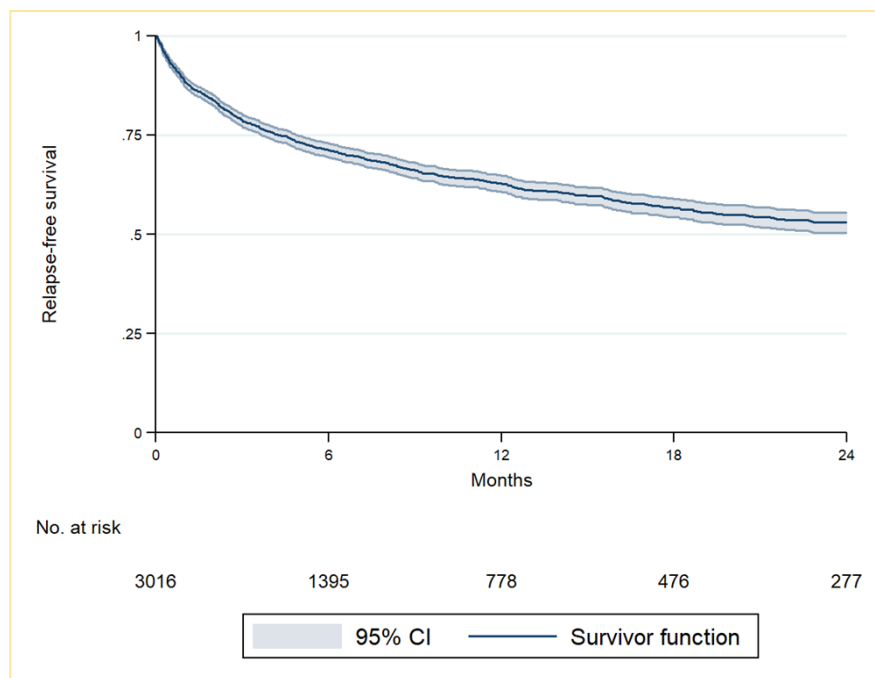


Figura 11: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de la muestra general de pacientes para la probabilidad de recurrencia a 24 meses tras el primer episodio de enfermedad litiásica sintomática.

Realizamos el análisis bivalente entre las variables recogidas y la posibilidad de recurrencia. En la tabla 6 se muestran los resultados de las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa, incluyendo tasa de supervivencia (ausencia de recurrencia) a los 3, 6 y 12 meses así como el análisis bivalente:

	N válida	N (%)	S3	S6	S12	p-valor	HR no ajustada	IC 95%
Toda la muestra		3016 (100)	0,79	0,71	0,63			
Tipo de enfermedad	3016							
Colangitis aguda		379 (12,6)	0,85	0,79	0,71	<0,001	1	
Pancreatitis aguda		941 (31,2)	0,77	0,68	0,59		1,55	1,24-1,92
Colecistitis aguda		831 (27,6)	0,79	0,71	0,62		1,38	1,10-1,72
Coledocolitiasis		302 (10,0)	0,79	0,75	0,69		1,19	0,89-1,58
Cólico biliar		314 (10,4)	0,75	0,64	0,53		1,70	1,31-2,21
Cualquier combinación		249 (8,3)	0,81	0,74	0,70		1,26	0,94-1,68
Edad (años)	3016	74,6 [59,7-84,1]						
≤54		557 (18,5)	0,68	0,60	0,46	<0,001	1	
>54		2459 (81,5)	0,81	0,74	0,66		0,53	0,46-0,62
Índice de Charlson (puntos)	3014	1 [0-2]						
Bajo (0-1)		1825 (60,5)	0,77	0,70	0,62	0,021	1	
Medio (2)		515 (17,1)	0,81	0,72	0,59		0,97	0,83-1,15
Alto (3)		676 (22,4)	0,82	0,74	0,68		0,80	0,69-0,94
Enfermedad renal crónica	3014							
No		2684 (89,0)	0,78	0,70	0,62	0,003	1	
Si		332 (11,0)	0,86	0,80	0,71		0,67	0,54-0,83
Vía biliar	3012							
No dilatada		1973 (65,4)	0,77	0,69	0,59	<0,001	1	
Dilatada		1039 (34,6)	0,82	0,76	0,69		0,76	0,66-0,87
Colelitiasis múltiple	3015							
No		1504 (49,9)	0,80	0,74	0,66	<0,001	1	
Si		1511 (50,1)	0,77	0,69	0,60		1,19	1,05-1,34
Esfinterotomía	3016							
No		2237 (74,2)	0,77	0,68	0,59	<0,001	1	
Si		779 (25,8)	0,85	0,79	0,74		0,60	0,51-0,70

Tabla 6. Variables que mostraron asociación estadísticamente significativa, incluyendo N válida y N (%), tasa de supervivencia (ausencia de recurrencia) a los 3,6 y 12 meses así como el análisis bivalente.

S3, S6, S12: Tasa de supervivencia a 3, 6 y 12 meses; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

Datos presentados como: n (%) y mediana (rango intercuartílico).

El tipo de enfermedad litiasica al ingreso mostró asociación estadística ($p < 0,001$) en el análisis bivalente, la CLA fue considerada la referencia (HR: 1). El resto de enfermedades mostró las siguientes HR; la CD: HR: 1,19 (IC 95% 0,89-1,58), la combinación de enfermedades: HR: 1,26 (IC 95% 0,94-1,68), la CCA: HR: 1,38 (IC 95% 1,10-1,72), la PA: HR: 1,55 (IC 95% 1,24-1,92) y el CB: HR: 1,70 (IC 95% 1,31-2,21).

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier según la enfermedad litíásica sintomática para la probabilidad de recurrencia a 24 meses tras el primer episodio de enfermedad litíásica sintomática se puede observar a continuación:

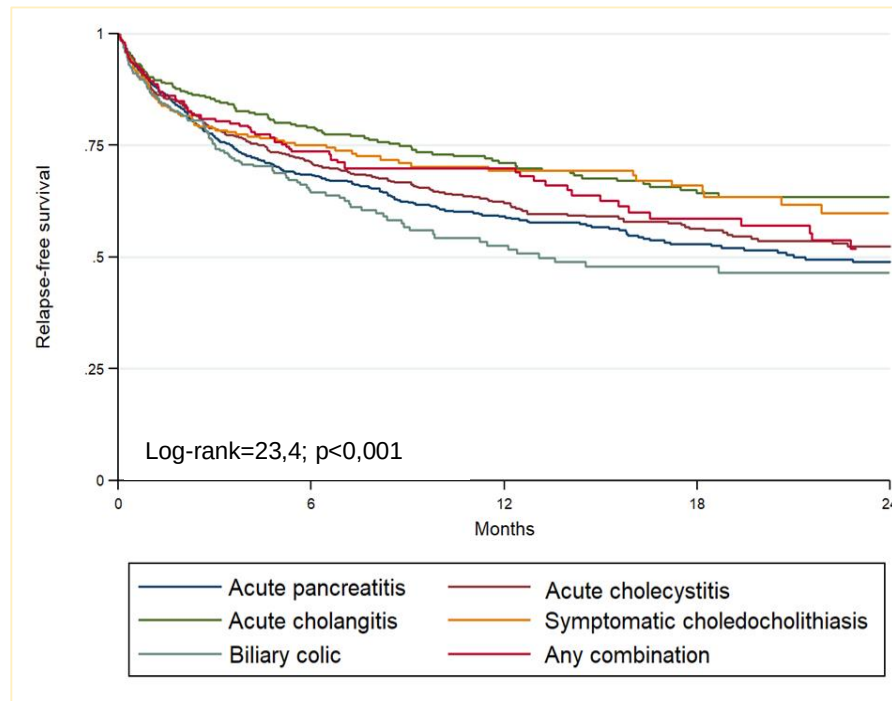


Figura 12. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según la enfermedad litíásica sintomática para la probabilidad de recurrencia a 24 meses tras el primer episodio de enfermedad litíásica sintomática

La edad, con punto de corte a los 54 años, también mostró significación estadística ($p < 0,001$), presentando los pacientes > 54 años menor riesgo de recurrencia: HR: 0,53 (IC 95% 0,46-0,62).

El índice de Charlson, agrupado en 3 categorías según puntuación: bajo: 0-1 puntos, medio: 2 y alto: 3, mostró asociación estadísticamente significativa ($p = 0,021$) de la siguiente manera: Charlson 0-1: HR: 1 (considerada referencia), Charlson 2: HR: 0,97 (IC 95% 0,83-1,15) y Charlson 3: HR: 0,80 (IC 95% 0,69-0,94).

El antecedente de fracaso renal crónico mostró asociación estadísticamente significativa ($p = 0,003$). Los pacientes con esta patología mostraron menor riesgo de recurrencias: HR: 0,67 (IC 95% 0,54-0,83).

Presentar dilatación de la vía biliar mostró asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con un menor riesgo de recurrencia: HR: 0,76 (IC 95% 0,66-0,87).

Presentar colelitiasis múltiple mostró asociación ($p < 0,001$) con un mayor riesgo de recurrencia: HR: 1,19 (IC 95% 1,05-1,34).

Finalmente, la realización de esfinterotomía se asoció de manera significativa ($p < 0,001$) con un menor riesgo de recurrencia: HR: 0,60 (IC 95% 0,51-0,70).

A continuación, se muestran las variables consideradas de interés clínico que no mostraron asociación significativa en el análisis bivariante:

	N válida	N (%)	S3	S6	S12	p-valor	HR no ajustada	IC 95%
Sexo	3016							
Mujer		1538 (51,0)	0,78	0,71	0,61	0,102	1	
Varón		1478 (49,0)	0,80	0,72	0,64		0,90	0,80-1,02
Diabetes	3014							
No		2336 (77,5)	0,79	0,71	0,63	0,680	1	
Sin complicaciones		589 (19,5)	0,78	0,70	0,62		1,00	0,89-1,21
Con complicaciones		91 (3,0)	0,83	0,76	0,63		0,88	0,61-1,27
Fracaso renal agudo	3014							
No		2821 (93,5)	0,79	0,71	0,63	0,325	1	
Si		193 (6,4)	0,82	0,76	0,65		0,88	0,68-1,14
Fracaso respiratorio agudo	3015							
No		2959 (98,1)	0,79	0,71	0,63	0,264	1	
Si		56 (1,9)	0,78	0,73	0,59		1,26	0,84-1,89
Fracaso cardiovascular agudo	3016							
No		2946 (97,7)	0,79	0,71	0,63	0,833	1	
Si		70 (2,3)	0,77	0,75	0,65		0,96	0,64-1,44
Ingreso en UCI	3014							
No		2961 (98,2)	0,79	0,71	0,63	0,888	1	
Si		53 (1,8)	0,75	0,71	0,62		1,03	0,66-1,63
Divertículo duodenal	2144							
No		1922 (89,6)	0,80	0,73	0,65	0,550	1	
Si		222 (10,4)	0,82	0,75	0,68		0,92	0,73-1,18
Páncreas divisum	2138							
No		2107 (98,6)	0,80	0,73	0,65	0,970	1	
Si		31 (1,4)	0,90	0,82	0,69		1,01	0,56-1,84
Colecistostomía	3013							
No		2770 (91,9)	0,79	0,71	0,63	0,080	1	
Si		243 (8,1)	0,80	0,71	0,63		0,97	0,77-1,22

Tabla 7. Variables de interés clínico que no mostraron asociación significativa en el análisis bivariante.

UCI: Unidad de cuidados intensivos; S3, S6, S12: Tasa de supervivencia a 3, 6 y 12 meses; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

Datos presentados como: n (%)

Respecto al análisis bivariante en las variables analíticas; un valor elevado de leucocitos ($>11.000 /\text{mm}^3$) al ingreso ($p=0,018$) o durante la estancia hospitalaria ($p<0,001$) mostró asociación estadísticamente significativa con un menor riesgo de recurrencias: HR: 0,86 (IC 95% 0,76-0,98) y HR: 0,78 (IC 95% 0,69-0,88) respectivamente.

De manera similar, un valor elevado de neutrófilos ($>8.500 /\text{mm}^3$) al ingreso ($p=0,004$) o durante la estancia hospitalaria ($p<0,001$) presentó asociación significativa con un menor riesgo de recurrencias: HR: 0,88 (IC 95% 0,78-0,99) y HR: 0,78 (IC 95% 0,69-0,89).

Una cifra elevada de urea ($>54 \text{ mg/l}$) al ingreso ($p=0,008$) o durante la estancia hospitalaria ($p<0,001$) se asoció con un menor riesgo de recurrencias: HR: 0,82 (IC 95% 0,70-0,95) y HR: 0,75 (IC 95% 0,65-0,85) respectivamente.

Finalmente, una cifra elevada ($>5 \text{ mg/l}$) de PCR al ingreso, se asoció de manera estadísticamente significativa ($p=0,019$) a presentar menor tasa de recurrencias (IC 95% 0,71-0,97).

En la tabla suplementaria 3 (Anexo) se muestran los índices de supervivencia a los 3, 6 y 12 meses y el análisis bivariante para todas las variables analíticas en los 3 momentos temporales diferentes del ingreso hospitalario.

5.3.2 Factores predictores de recurrencia en la muestra general. Análisis multivariante

Únicamente 5 variables obtuvieron la significación estadística; 3 variables clínicas: la edad, la realización de esfinterotomía y la colelitiasis múltiple y 2 variables analíticas: el valor más elevado de ALT y de leucocitos durante el ingreso.

Una menor edad (<54 años), la no realización de esfinterotomía, la presencia de colelitiasis múltiple, una ALT elevada durante el ingreso y la ausencia de elevación de leucocitos durante el ingreso se asociaron a un mayor riesgo de recurrencia.

En la siguiente tabla se muestran las HR ajustadas de estas variables en forma de dos modelos, el número 1 solo contempla las variables clínicas y el número 2 las 5 variables en conjunto:

	Modelo 1			Modelo 2		
	HR Ajustada	IC 95%	p-valor	HR Ajustada	IC 95%	p-valor
Edad (años)						
≤54	1			1		
>54	0,56	0,48-0,64	<0,001	0,57	0,49-0,66	<0,001
Colelitiasis múltiple						
No	1			1		
Si	1,20	1,06-1,36	0,004	1,19	1,05-1,34	0,006
Esfinterotomía						
No	1			1		
Si	0,60	0,52-0,71	<0,001	0,58	0,49-0,68	<0,001
Valor más elevado ALT (U/l)						
≤35	-	-	-	1		
>35	-	-	-	1,22	1,02-1,46	0,027
Valor más elevado leucocitos (/mm³)						
≤11000	-	-	-	1		
>11000	-	-	-	0,79	0,70-0,90	<0,001

Tabla 8. Hazard ratios del análisis multivariante, se pueden observar las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa en 2 modelos. El modelo 1 contemplando únicamente las variables clínicas y el modelo 2 incluyendo todas las variables.

-: variable no introducida en el modelo

ALT: Alanina Aminotransferasa; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

A continuación se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para cada variable con significación estadística en el análisis multivariante para la probabilidad de recurrencia a 24 meses tras el primer episodio de enfermedad litiasica sintomática:

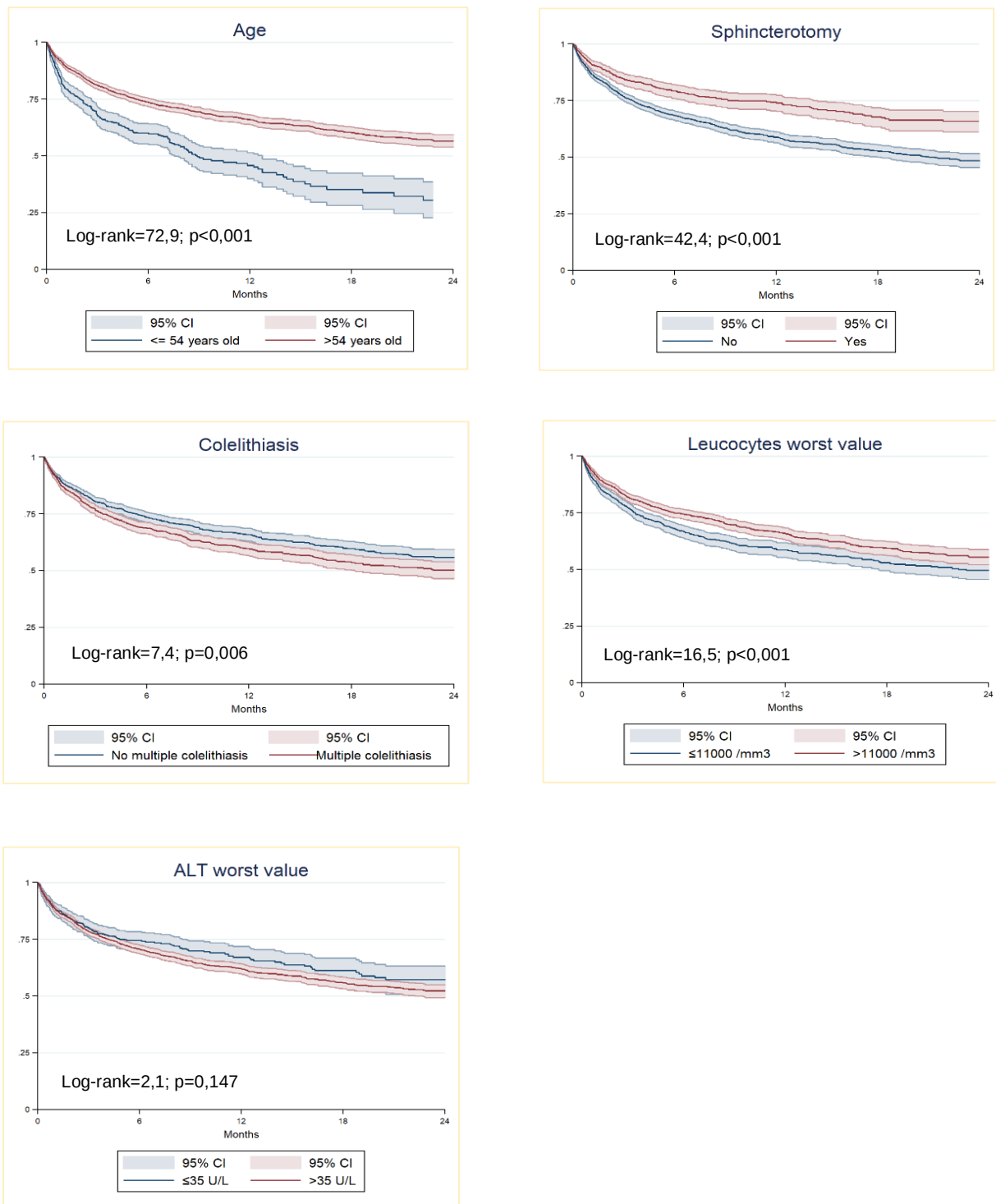


Figura 13. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para cada variable con significación estadística en el análisis multivariante para la probabilidad de recurrencia a 24 meses tras el primer episodio de enfermedad litiasica sintomática.

5.3.3 Factores predictores de recurrencia según motivo de ingreso. Análisis bivariante y multivariante

De igual manera, realizamos un análisis bivariante y multivariante estratificando la muestra genera según el motivo de ingreso. Estos resultados pueden consultarse según las enfermedades litiásica sintomática en las tablas suplementarias 4-8 (Anexo) y según el factor predictor de recurrencia en las tablas suplementarias 9-13 (Anexo).

En el análisis multivariante final, se puede observar como la menor edad (<54años) actuó como factor de riesgo en todas las enfermedades litiásicas sintomáticas con la excepción de la CD, en la que no obtuvo la significación estadística.

La realización de esfinterotomía, solamente presentó asociación estadísticamente significativa en forma de factor protector en dos enfermedades; la CLA y la CD, en el resto no mostró asociación significativa.

Respecto a la presencia de colelitiasis múltiple, presentó asociación estadísticamente significativa con las recurrencias solamente en el caso de la PA y la CCA.

Finalmente, en el análisis multivariante de los marcadores analíticos ni la cifra más elevada de leucocitos ni de ALT se asociaron de manera estadísticamente significativa con ninguna de las enfermedades litiásicas.

Como se puede observar en las tablas suplementarias 4-8, hubo una serie de variables, que, sin presentar asociación estadísticamente significativa en el análisis de la muestra general, sí que la presentaron en este análisis multivariante estratificado. El índice de comorbilidad Charlson mostró asociación significativa en el caso de la PA y la CCA. La cifra de GGT al alta se asoció en el caso de la PA. La presencia de fallo cardiovascular agudo durante el ingreso mostró asociación con la recurrencia en el caso de la CCA. En la CLA, tanto el antecedente de enfermedad hepática, como la cifra de hematocrito al alta presentaron asociación con la recidiva. Finalmente, la cifra más elevada de urea durante el ingreso mostró asociación significativa en el caso de la CD.

5.4 Resultados en relación al objetivo secundario: patrones de recurrencia en las distintas enfermedades litiásicas sintomáticas

El objetivo secundario fue estudiar el patrón de recurrencia de las diferentes enfermedades biliares litiásicas en términos de:

- *Frecuencia.*
- *Tiempo medio de aparición.*
- *Tipo.*
- *Gravedad.*

5.4.1 Patrones de recurrencia: Tasa de recurrencia total

En el tiempo de seguimiento hubo un total de 1.021 pacientes que presentaron recurrencia. De ellos, un 33,9% habían presentado PA como enfermedad litiásica sintomática en el episodio inicial, un 27,8% CCA, un 10,5% CLA, un 8,3% CD, un 11,6% CB y 7,9% cualquier combinación de enfermedades litiásicas sintomáticas. En la tabla 9 puede observarse el porcentaje de recurrencia, el tiempo mediano hasta la misma y la forma de recurrencia en la muestra general y según el motivo de ingreso inicial.

Motivo de ingreso	Recurrencias		Forma de recurrencia					
	N (%)	Tiempo hasta la recurrencia (meses)	PA	CCA	CLA	CD	CB	Comb
PA	346 (33,9)	2,3 [0,8-5,1]	197 (56,9)	25 (7,2)	13 (3,8)	19 (5,5)	69 (19,9)	23 (6,6)
CCA	284 (27,8)	2,2 [0,7-5,8]	17 (6,0)	110 (38,7)	28 (9,9)	15 (5,3)	97 (34,2)	17 (6,0)
CLA	107 (10,5)	2,9 [0,7-7,9]	6 (5,6)	27 (25,2)	31 (29,0)	11 (10,3)	27 (25,2)	5 (4,7)
CD	85 (8,3)	1,2 [0,5-4,2]	10 (11,8)	16 (18,8)	11 (12,9)	23 (27,1)	24 (28,2)	1 (1,2)
CB	118 (11,6)	2,6 [0,6-5,3]	18 (15,3)	21 (17,8)	4 (3,4)	5 (4,2)	68 (57,6)	2 (1,6)
Comb	81 (7,9)	2,1 [0,7-6,6]	16 (19,8)	19 (23,5)	11 (13,6)	3 (3,7)	20 (24,7)	12 (14,7)
Todos	1021	2,2 [0,7-5,5]	264 (25,9)	218 (21,4)	98 (9,6)	76 (7,4)	305 (29,9)	60 (5,8)

Tabla 9. Número de recurrencias y porcentaje respecto al total de recurrencias de la muestra, tiempo mediano hasta la recurrencia y forma de recurrencia en la muestra general y también según el motivo de ingreso del episodio inicial.

PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar; Comb: Combinación.

Datos presentados como: n (%) y mediana (rango intercuartílico).

Como hemos introducido en el apartado anterior, la tasa de supervivencia (libre de evento) en la muestra general fue de 0,79 a los 3 meses, 0,71 a los 6 meses y 0,63 a los 12 meses (ver figura 11).

Hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en la tasa de supervivencia de las diferentes enfermedades litiásicas sintomáticas (ver figura 12). La tasa de supervivencia a 3,6 y 12 meses en el caso de la CLA fue de 0,85, 0,79 y 0,71. La de la CD fue: 0,79, 0,75 y 0,69. En el caso de la combinación de varias enfermedades fue de 0,81, 0,74 y 0,70. La CCA mostró una tasa de supervivencia de 0,79, 0,71 y 0,62 mientras que la PA: 0,77, 0,68 y 0,59. Finalmente en el CB fue: 0,75, 0,64, 0,53.

5.4.2 Patrones de recurrencia: Tiempo hasta la recurrencia

Como puede observarse en la tabla 9, el tiempo mediano hasta la primera recurrencia en la muestra general fue de 2,2 meses (0,7-5,5). Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en el tiempo mediano hasta la recurrencia entre las distintas enfermedades litiásicas sintomáticas. La CD mostro un tiempo mediano de: 1,2 meses (0,5-4,2). En la combinación de cualquier enfermedad fue de 2,1 meses (0,7-6,6). En el caso de la CCA y la PA fueron de: 2,2 (0,7-5,8) y 2,3 (0,8-5,1) meses respectivamente. El CB mostró un tiempo mediano de 2,6 meses (0,6-5,3). Finalmente, la CLA mostró un tiempo mediano de 2,9 meses (0,7-7,9).

5.4.3 Patrones de recurrencia: Tipo de recurrencia

En la muestra general, de los 1.021 episodios de recurrencia, la forma más frecuente fue en forma de CB: 305 (29,9%) seguido de la PA: 264 (25,9%) y la CCA 218 (21,4%). En menor medida la recurrencia fue en forma de CLA: 98 (9,6%), de CD: 76 (7,4%) o como combinación de diversas enfermedades: 60 (5,8%).

Por otro lado, si lo observamos según el motivo de ingreso como muestra la figura 14, vemos como en la mayoría de enfermedades la forma más frecuente de recurrir es como la misma enfermedad que causó el ingreso inicial y en segundo lugar en forma de CB. Como excepción, en el caso de la CD, la forma más frecuente de recurrir es en primer lugar como CB, seguido de la CD. Finalmente, en el caso del CB, la forma más frecuente de recurrencia es con diferencia en forma del propio CB nuevamente. En el caso de que el ingreso se debiera a una combinación de enfermedades litiásicas sintomáticas, la

forma de recurrencia era variable; en forma de PA (19,8%), de CCA (23,5%), de CLA (13,6%), de CD (3,7%) de CB (24,7%) y en forma de combinación (14,7%).

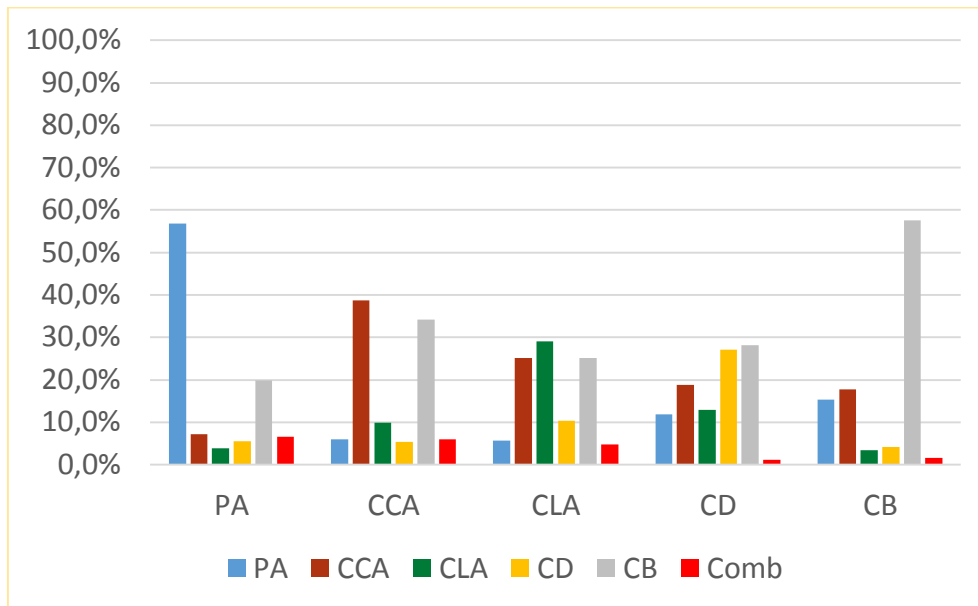


Figura 14. Forma de recurrencia según motivo de ingreso.

PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar; Comb: Combinación.

5.4.4 Patrones de recurrencia: Gravedad de la recurrencia

Analizamos la gravedad de la recurrencia y la comparamos con la gravedad del episodio inicial en los casos de PA, CCA y CLA. No lo realizamos en los casos de CD ni CB dado que para estas patologías no existe una clasificación de gravedad validada.

Comparamos la gravedad entre el episodio inicial y la recurrencia de dos maneras: interindividual e intraindividual.

En el primer caso (interindividual) comparamos la gravedad del episodio inicial de PA, CCA o CLA con la gravedad de cualquier recurrencia que se hubiera manifestado en forma de PA (n=264), CCA (n=218) o CLA (n=98), independientemente de su motivo de ingreso. La tabla 10 muestra la comparación interindividual de la gravedad del episodio inicial versus la de las recurrencias para PA, CCA y CLA.

	N	Leve	Moderada	Grave	p-valor
Pancreatitis aguda					
Episodio inicial	941	729 (77,5)	157 (16,7)	55 (5,9)	0,002
Recurrencia	264	231 (87,5)	24 (9,1)	9 (3,4)	
Colecistitis aguda					
Episodio inicial	831	559 (67,3)	221 (26,6)	51 (6,1)	0,277
Recurrencia	218	141 (64,7)	57(26,1)	20 (9,2)	
Colangitis aguda					
Episodio inicial	379	196 (51,7)	146 (38,5)	37 (9,8)	0,163
Recurrencia	98	43 (43,9)	48 (49,0)	7 (7,1)	

Tabla 10. Comparación interindividual de la gravedad del episodio inicial versus la de las recurrencias para pancreatitis aguda, colecistitis aguda y colangitis aguda.

Datos presentados como: n (%)

Evidenciamos como no hubo diferencias entre la gravedad interindividual para los cuadros de CCA ni CLA, pero sí para la PA, en la que vemos que las recurrencias tienen menor clasificación de gravedad que el episodio inicial.

En segundo lugar, comparamos la gravedad de manera intraindividual para cada patología. Es decir, estudiamos los individuos que en el episodio inicial tuvieron una PA y presentaron una recurrencia en forma de PA y analizamos si existían diferencias de gravedad entre el cuadro inicial y la recurrencia, de igual manera lo analizamos en CCA y CLA.

En la tabla 11 se muestra la comparación de gravedad intraindividual en pacientes con PA y vemos que las diferencias se siguen manteniendo ($p=0,002$), siendo la recurrencia un cuadro con tendencia a ser más leve.

Pancreatitis aguda		Recurrencia				p-valor
		Leve	Moderada	Grave	Total	
Episodio inicial	Leve	104 (91,2%)	8 (7,0%)	2 (1,8%)	114	<0,001
	Moderada	22 (88,0%)	3 (12,0%)	0 (0%)	25	
	Grave	5 (45,5)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	11	
	Total	131	14	5	150	

Tabla 11. Comparación de la gravedad intraindividual entre el episodio inicial y la recurrencia en pacientes con pancreatitis aguda.

Datos presentados como: n (%)

En la tabla 12 se muestra la comparación de gravedad intraindividual en pacientes con CCA, en este caso se sigue manteniendo que no hay diferencias ($p=0,277$) entre la gravedad del cuadro inicial y la recurrencia.

Colecistitis aguda		Recurrencia				p-valor
		Leve	Moderada	Grave	Total	
Episodio inicial	Leve	42 (66,7%)	17 (27,0 %)	4 (6,3%)	63	0,096
	Moderada	23 (67,6%)	9 (26,5%)	2 (5,9%)	34	
	Grave	4 (30,8%)	6 (46,2%)	3 (23,1%)	13	
	Total	69	32	9	110	

Tabla 12. Comparación de la gravedad intraindividual entre el episodio inicial y la recurrencia en pacientes con colecistitis aguda.

Datos presentados como: n (%)

Finalmente, en la tabla 13, se muestra la comparación de gravedad intraindividual en pacientes con CLA, en este caso se continúa manteniendo que no hay diferencias ($p=0,196$) entre la gravedad del episodio inicial y la recurrencia.

Colangitis aguda		Recurrencia				p-valor
		Leve	Moderada	Grave	Total	
Episodio inicial	Leve	12 (80,0%)	3 (20,0%)	0 (0%)	15	0,12
	Moderada	1 (7,7%)	10 (76,9%)	2 (15,4%)	13	
	Grave	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	3	
	Total	16	13	2	31	

Tabla 13. Comparación de la gravedad intraindividual entre el episodio inicial y la recurrencia en pacientes con colangitis aguda.

Datos presentados como: n (%)

5.4.5 Patrones de recurrencia: Número de recurrencias por paciente

Como se ha comentado previamente, un total de 1.021 pacientes presentaron al menos un episodio de recurrencia, sin embargo, hubo pacientes que presentaron más de un episodio durante el tiempo de seguimiento. En total se recogieron 1764 episodios de recurrencias. En la tabla 14 se muestra la distribución de pacientes según el número de episodios de recurrencias que presentaron a lo largo del seguimiento.

De los pacientes que presentaron recurrencias, lo más habitual fue que solamente presentasen un único episodio (56,5%), sin embargo, hubo un total de 279 pacientes (27,3%) que presentaron 2 episodios de recurrencia durante el seguimiento y un número considerable de pacientes (16,2%) que presentaron 3 o más episodios de recurrencias.

Episodios de recurrencias	N de pacientes (%)	Total Recurrencias
1	577 (56,5)	577
2	279 (27,3)	558
3	87 (8,5)	261
4	50 (4,9)	200
5	14 (1,4)	70
6	5 (0,5)	30
7	7 (0,7)	49
9	1 (0,1)	9
10	1 (0,1)	10
Total	1021	1764

Tabla 14. Número de recurrencias por paciente en la muestra general.

Datos presentados como: n (%)

6. Discusión

La colelitiasis es una condición frecuente y cuya incidencia no ha dejado de aumentar por el incremento en la prevalencia de sus factores de riesgo.(1) Las enfermedades litiásicas sintomáticas, derivadas de la presencia de colelitiasis son entidades de alta prevalencia y con una morbi-mortalidad no desdeñable, además generan un coste económico importante a los sistemas sanitarios.(62) Tras un primer episodio de cualquier enfermedad litiásica sintomática se recomienda la realización de colecistectomía para la prevención de nuevos episodios. En nuestro país, así como en otros con los que compartimos similitudes en cuanto al sistema sanitario, existe una importante lista de espera quirúrgica, que empeoró durante y tras la pandemia COVID-19, que impide la realización de manera precoz de la colecistectomía.(110) Durante el tiempo en lista de espera quirúrgica el paciente está a merced de padecer episodios de recurrencia de la enfermedad litiásica sintomática, sin que haya por ahora ningún tratamiento preventivo eficaz para evitar las recurrencias. Existe muy poca evidencia sobre los factores que determinan qué pacientes presentan recurrencias durante la espera en lista quirúrgica, así como el diferente patrón de recurrencias de las 5 enfermedades litiásicas sintomáticas principales.

RELAPSTONE es un estudio retrospectivo multicéntrico internacional en el que proporcionamos una descripción global del patrón de recurrencia en las enfermedades litiásicas sintomáticas y sus predictores en pacientes en los que no se realiza colecistectomía en el momento del ingreso, en el que participaron más de 3.000 pacientes. A continuación, se van a discutir los principales resultados obtenidos.

6.1 Discusión de los resultados descriptivos de la muestra

La muestra final fue de 3.016 pacientes, con una distribución en cuanto a frecuencias relativas de las distintas enfermedades litiásicas sintomáticas similar a lo que muestra la práctica clínica (figura 9), en la que la PA y la CCA son las causas más frecuentes de ingreso a nivel mundial.

En cuanto a la distribución demográfica, vemos que nuestra muestra es similar a las descritas previamente en enfermedad litiásica sintomática. (1,16) Todos los resultados demográficos para la muestra general y según la enfermedad litiásica al ingreso se encuentran en la tabla suplementaria 1.

La mediana de seguimiento fue de 5,3 meses (2,1-12,4). Este dato será importante cuando posteriormente discutamos la tasa de recurrencia comparada con otros estudios, debido a que va a ser una variable condicionante importante. El tiempo de seguimiento de los estudios publicados es muy heterogéneo, en el ensayo clínico de *Da Costa et al.* fue de 6 meses, (95) mientras que en otros estudios se aproxima a los 48 meses. (69,115)

Respecto a la CPRE, como se puede observar en la tabla 4, se realizó a poco más de la cuarta parte de los pacientes. Las enfermedades con mayor requerimiento de CPRE fueron la CD (79,5%) y la CLA (70,4%), mientras que en el resto disminuyó considerablemente: PA (9,7%), CCA (13,5%) y CB (3,2%). La tasa de realización en estas últimas enfermedades puede parecer baja, pero hay que tener en cuenta que en nuestro estudio, a los pacientes en los que existía una PA, CCA o un CB con una CD concomitante los clasificamos en el grupo “Combinación de enfermedades litiásicas” (realización de CPRE: 39,8%).

El número de pacientes en los que se comenzó AUDC tras el alta fue bajo: 94 (3,1%). Este hallazgo es compatible con la escasa evidencia actual de esta medicación para prevención de recurrencias.(160) Además, en práctica clínica el AUDC suele reservarse para pacientes en los que se han agotado el resto de alternativas terapéuticas tras múltiples recurrencias mientras que nuestra muestra está formada por pacientes con un primer episodio de enfermedad litiásica sintomática.

La tasa total de colecistectomía ambulatoria fue del 52,1%. Consideramos que es una cifra baja comparada con la práctica clínica y esto se debe a varias razones. Por un lado, en nuestra muestra están incluidos todos los pacientes que presentaron un primer episodio de enfermedad litiásica sintomática independientemente de su edad o comorbilidad. Como hemos visto en el apartado 5.2.1 Resultados demográficos el cuartil

75 de las variables edad y comorbilidad corresponde a pacientes mayores de 84 años y con un resultado mayor a 2 del índice de comorbilidad de Charlson, lo cual supone pacientes que probablemente no sean buenos candidatos quirúrgicos y por ende una parte de ellos no sean colecistectomizados en práctica clínica real. Por otro lado, debido a la larga lista de espera quirúrgica (4,3 meses), comparativamente nuestro tiempo de seguimiento de los pacientes es relativamente corto (4,9 meses), por lo que podemos pensar que un porcentaje no desdeñable de la muestra no ha sido seguida el tiempo suficiente para dar tiempo a que se le haya realizado la colecistectomía.

Respecto al tiempo de espera quirúrgica (4,3 meses) de nuestro estudio vemos que es comparable a los del registro nacional(110) en el que era 121 días. Contando con que nuestro reclutamiento se prolongó hasta abril de 2020 en los que la pandemia COVID-19 ya comenzaba a aumentar las listas de espera quirúrgicas, parecen unos resultados congruentes con la práctica clínica habitual en nuestro medio.

En cuanto a los resultados analíticos, la tabla suplementaria 2 muestra todos los datos analíticos para la muestra general y según la enfermedad litiasica al ingreso.

Las transaminasas (AST/ALT) presentaron elevación en un gran número de pacientes al momento del ingreso o durante el mismo. Muchos de ellos se fueron de alta con estos valores alterados, en mayor porcentaje en el caso de la ALT (65,6%), probablemente por su mayor vida media (48 h) comparada con la AST (24 h).

Este patrón se repite en las 5 enfermedades litiasicas sintomáticas, mostrando una mayor elevación en los 3 momentos temporales las enfermedades que per se presentan compresión de la vía biliar (CD y CLA). En el resto de enfermedades hubo elevaciones en menor medida. En el estudio "APEC"(161) un 43-45% de pacientes con PA presentaron aumentos de bilirrubina >2,3 mg/dl en las primeras horas del ingreso, esto era debido a la propia inflamación del parénquima pancreático que obstruía parcialmente la vía biliar así como a la presencia de CD concomitante. Finalmente llama la atención como los pacientes con CB presentaron elevadas estas enzimas en los 3 momentos temporales. Posiblemente estos pacientes con CB que precisaron ingreso hospitalario presentasen una CD transitoria que fue expulsada espontáneamente antes de la realización de la prueba de imagen, dejando cierta inflamación residual en la vía biliar reflejada en forma de elevación de transaminasas.

En cuanto a los reactantes de fase aguda vemos como la PCR mostró un comportamiento diferente a la cifra de leucocitos y neutrófilos. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaron elevación al ingreso y durante el mismo de la cifra

de leucocitos y neutrófilos, mientras que la práctica totalidad de pacientes presentó elevación de la PCR. Solo una minoría de pacientes fue dado de alta con valores elevados de leucocitos o neutrófilos (11,5%, 9,0%), mientras que la mayoría lo hizo con valores elevados de PCR (88,0%), todo esto es posible que sea secundario a la mayor vida media de este parámetro.

6.2 Discusión de los resultados en relación al objetivo primario: factores predictores de recurrencia.

Los factores pronósticos asociados de forma independiente con la recaída fueron la edad, la esfinterotomía endoscópica, la presencia de colelitiasis múltiple, el nivel de leucocitos y ALT durante el ingreso.

La edad superior a 54 años redujo el riesgo de recurrencia a casi la mitad comparada con el grupo etario de menor edad, tanto en la muestra general como en todas las enfermedades litíasicas sintomáticas en el análisis por subgrupos a excepción de la CD en la que a pesar de que se apreciaba una tendencia no obtuvo la significación estadística (tabla suplementaria 9).

Como hemos visto en el apartado 1.9 Factores predictores de recurrencia, la evidencia es controvertida y se han obtenido resultados dispares en las diferentes enfermedades litíasicas sintomáticas. Hay que destacar que los estudios que no muestran asociación entre edad y recurrencia son aquellos que solamente tienen en cuenta la recurrencia en forma de la misma enfermedad de debut (estudios de pacientes con PA que estudiaban la aparición de PA recurrente o estudios de pacientes con CD que tras la CPRE estudiaban la aparición de CD recurrente).^(131,132,133) Sin embargo, en los estudios en los que se estudia la tasa de recurrencia en forma de cualquiera de las 5 enfermedades sintomáticas litíasicas independientemente del motivo de ingreso, sí que se observa una asociación entre la edad y la recurrencia. ^(113, 134)

En la PA, en los estudios de *Bejarano et al.* y de *Zhang et al.* no se vio una asociación entre la edad y el riesgo de recurrencia.^(131,132) Sin embargo estos estudios son unicéntricos, retrospectivos, con escaso número de pacientes y además en el caso del de *Zhang et al.* incluía pacientes con PA de cualquier etiología, no solamente litíasica.⁽¹³¹⁾ Por otro lado el estudio de *Yadav et al.* si evidenció como a menor edad, mayor riesgo de recurrencia en forma de PA.⁽¹¹⁵⁾ En este caso, a pesar de que los resultados son concordantes a los de nuestro estudio, hay que considerar que este estudio solamente contabilizaba las recurrencias en forma de PA y que tenía en cuenta cualquier etiología de PA y por tanto puede pensarse que los resultados pueden estar condicionados a que los pacientes con PA de causa alcohólica suelen ser más jóvenes y tener más tendencia a la recurrencia.

El estudio de *Mestral et al.* en el caso de la CCA, y el de *Lucocq et al.* en el caso del CB, mostraron como el riesgo de recurrencia de cualquier tipo es mayor en pacientes más jóvenes.(109,134)

Respecto a los pacientes con CD tras realización de CPRE también existen resultados controvertidos ya que por un lado, el estudio de *Park et al* evidenció mayor riesgo de recurrencia en forma de CD en pacientes de mayor edad.(130) Mientras que, en una población similar de pacientes *Ando et al.* no evidenció asociación entre edad y riesgo de CD recurrente.(133) En ambos estudios solamente tuvieron en cuenta la recurrencia en forma de CD.

Pasamos ahora a hablar de la esfinterotomía, como observamos en la tabla suplementaria 10, su realización redujo la tasa global de recurrencia a casi la mitad, aunque en el análisis por subgrupos según motivo de ingreso solamente obtuvo la significación estadística en el caso del CD y la CLA, en las que es un claro factor protector.

Como hemos visto previamente, existe mucha evidencia que apoya el papel protector de la esfinterotomía en PA.(116,117) En los pacientes con PA de nuestro estudio, aunque observamos una tendencia a presentar menor tasa de recurrencias en los pacientes con esfinterotomía, no se obtuvo la significación estadística. Pensamos que esto puede deberse a dos razones, en primer lugar a que recordemos que estos eran pacientes sin sospecha de CD concomitante en pruebas de imagen, ya que en caso contrario se habrían asignado al grupo “combinación” y en segundo lugar, relacionado con la primera razón, a una baja n de pacientes con PA sometidos a CPRE con esfinterotomía (8,8%).

En los pacientes con CB, vemos también una tendencia a menor recurrencia en pacientes con esfinterotomía aunque este grupo tiene una n muy baja (n=7). Finalmente en el caso de la CCA, no se obtuvo la significación estadística y estos hallazgos son acordes a los resultados del metanálisis de *McAlister et al.* en el que se observó que en pacientes con esfinterotomía versus esfinterotomía + colecistectomía existía un factor protector contra la recurrencia en forma de PA pero no frente a la recurrencia en forma de CB o CCA, que son las formas más frecuentes de recurrencia en esta enfermedad.(118)

Respecto a las características de las colelitiasis, en nuestro estudio comparamos la presencia de colelitiasis múltiple versus colelitiasis simple, barro biliar, microlitiasis o

ausencia de litiasis (esta última con presencia de CD, ya que por el contrario el paciente no podría ser etiquetado de enfermedad litiásica sintomática).

Como hemos comentado en el apartado 1.9.6 Características de las colelitiasis, existe cierta evidencia que apoya que el mayor número y el menor tamaño de las litiasis pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de PA, pero no existe tal evidencia en el resto de enfermedades litiásicas sintomáticas.^(135,136) Respecto al desarrollo de recurrencias, solamente un estudio, el de *Bum et al.* asoció el tamaño pequeño (<5mm) de las litiasis a mayor riesgo de recurrencia de cualquier tipo en pacientes con PA, mientras el número de litiasis o la presencia de barro biliar no mostraron asociación.⁽¹³⁸⁾ Existen otros muchos estudios en los que no se detecta asociación entre estas características y la recurrencia.^(131,132,137) Sin embargo, estos estudios se centran únicamente en pacientes con PA y son unicéntricos. No hemos encontrado estudios que analicen la asociación de las colelitiasis con las recurrencias en pacientes con CCA. Finalmente si existen estudios en pacientes con CD o CLA pero estudian las características de la propia CD, no de las litiasis vesiculares.

En nuestro estudio la presencia de colelitiasis múltiple se asoció con un ligero mayor riesgo de recurrencia en la muestra general así como también en las subpoblaciones PA y CCA. No se mostró asociación en las subpoblaciones CD, CLA o CB (tabla suplementaria 11). En nuestro estudio, así como en la mayoría de los publicados, analizamos la multiplicidad de las litiasis pero no el tamaño dada la dificultad en su medición. Por todo ello, vemos como existe evidencia que invita a pensar que es probable que el número y el tamaño de las litiasis tengan relación con la tasa y la forma de recurrencia, sin embargo hacen falta estudios que se centren en obtener de la manera mas objetiva posible estas características para generar evidencia de calidad en este sentido.

En cuanto a los valores analíticos: niveles elevados de ALT (>35 U/l HR: 1,22 (IC 95% 1,02-1,46)) durante el ingreso se asociaron con un mayor riesgo de recurrencias, mientras que niveles elevados de leucocitos (>11.000 /mm³ HR:0,79 (IC 95% 0,70-0,90)) durante el ingreso se relacionaron con menor riesgo de recurrencia, contradiciendo estudios previos en los que no se mostraba asociación entre los valores analíticos y las recurrencias.^(131,132,138)

Respecto a la ALT, en nuestro estudio vemos como analizando por subgrupos ninguna de las enfermedades obtuvo la significación estadística de este valor en el análisis multivariante. Solamente la PA mostró asociación en el bivariante, en la CCA, CD y CB lo que vemos es una tendencia no estadísticamente significativa mientras en la CLA

observamos que obtuvo significación en el análisis bivalente pero con un resultado inverso, como factor protector (tabla suplementaria 12).

Nuestros resultados en la muestra general van acordes a lo mostrado en otros estudios, en los que una ALT elevada hace sospechar el paso de una CD a través de la papila, dejando la elevación de ese marcador como un rasgo analítico.(70,91) En este sentido todas las enfermedades litíasicas sintomáticas tienen esa tendencia, a excepción de la CLA, que muestra una tendencia inversa en el análisis bivalente (en probable relación a que mayores cifras de ALT en esta enfermedad se relacionen con una mayor realización de CPRE con esfinterotomía, que actúa como factor protector). Como hemos comentado en el apartado 1.9.7 Parámetros analíticos, la evidencia científica es muy pobre en este sentido, los estudios o bien no analizan los parámetros analíticos o bien no muestran significación estadística.(131,132,138) Solamente en el estudio de *Monkhouse et al.* detectaron que el aumento de FA (>170 U/l) o AST (>35 U/l) unido al aumento de bilirrubina (17 μ mol/l) en pacientes con PA no colecistectomizados estaba asociado a mayor riesgo de recurrencia, sin embargo como vemos es un resultado combinado de varios factores analíticos, el estudio es retrospectivo y la n del estudio es baja (n=153).(141)

Un problema de los estudios que analizan los parámetros analíticos es que además de ser retrospectivos, centrarse en una sola enfermedad litíasica sintomática y contar con n más o menos pequeñas, no detallan el momento temporal de la recogida de los parámetros analíticos. Nuestro estudio tiene la fortaleza de que a pesar de ser retrospectivo cuenta con un tamaño de n considerable y hemos diferenciado los datos analíticos en 3 momentos temporales bien diferenciados durante el ingreso.

En cuanto a los leucocitos o a otros reactantes de fase aguda no existe evidencia que haya relacionado su asociación con las recurrencias. En nuestro estudio la elevación durante el ingreso se asoció en la muestra global a una disminución de las recurrencias. Como muestra la tabla suplementaria 13, en el análisis por subgrupos esta asociación en el análisis bivalente se mantuvo en el caso de la CLA y la CD, mientras que en la PA, CCA y el CB solamente presentó una tendencia no estadísticamente significativa.

Se podría teorizar que el aumento de leucocitos podría estar asociado a cierto grado de fibrosis de la pared de la vesícula biliar, con la consiguiente hipomotilidad y disminución del riesgo de que otra litiasis produzca enfermedad litíasica sintomática, así como también a una cicatrización pancreática que disminuya el riesgo de nuevos episodios de PA, como ocurre en la pancreatitis crónica con el paso del tiempo.

6.3 Discusión de los resultados en relación al objetivo secundario: patrones de recurrencia en las distintas enfermedades litíásicas sintomáticas

En nuestro estudio, la tasa de supervivencia (libre de evento) en la muestra general fue de 0,79 a los 3 meses, 0,71 a los 6 meses y 0,63 a los 12 meses.

Como hemos comentado previamente, en la literatura se muestran diferentes porcentajes de recurrencia general que varían del 18-40% (91,95,96,109,115) y que son dependientes de varios factores: la tasa de realización de colecistectomía y el tiempo de espera hasta la misma, el tiempo de seguimiento total, la realización de esfinterotomía y aunque a día de hoy no tenga suficiente evidencia y por ello hay muchos estudios que ni siquiera lo nombran, el uso de AUDC al alta.

En los estudios comentados en el apartado 1.10 Patrones de recurrencia hemos visto como en el caso de los ensayos clínicos, la tasa de realización de colecistectomía llega a ser del 100%, el tiempo medio de espera hasta su realización suele ser corto (variando entre unos días y <6 semanas), así como también el tiempo de seguimiento, y la tasa de esfinterotomía notable (31-37% en los estudios de PA(95,96)). Todo ello es debido a la propia metodología de los estudios, pero hace que queden alejados de la práctica clínica que se realiza en nuestro medio.(95,96) En el caso de los estudios retrospectivos, estas variables suelen parecerse más a nuestra práctica clínica habitual, no obstante persisten las diferencias, sobre todo en cuanto a tiempos de espera quirúrgica mucho más reducidos.(109,115)

En nuestro estudio hemos visto que la tasa de colecistectomía es baja (52,1%) y el tiempo de espera es largo (4,3 meses), cifras que se asemejan a la práctica clínica en nuestro medio. Además también el tiempo medio de seguimiento es más largo (4,9 meses), la realización de esfinterotomía en ciertas enfermedades es escasa (8,8% en las PA) y la tasa de inicio de AUDC es muy baja (2,4%) todo ello condiciona claramente que la tasa de recurrencia en nuestro estudio sea alta.

Por otro lado, si analizamos la tasa de recurrencia según la enfermedad litíásica sintomática que provoca el ingreso, vemos como en nuestro estudio hubo diferencias entre ellas en el análisis bivalente. La tasa de supervivencia según la enfermedad al ingreso puede consultarse en la figura 12.

Sin embargo, estas diferencias mostradas en el análisis bivalente pero no en el multivalente es probable que sean debidas a otras variables que acompañan a las enfermedades litíásicas y no propiamente a las mismas. En especial, la presencia de 2

factores protectores: la mayor realización de esfinterotomía endoscópica y la mayor edad en los casos de la CLA y la CD comparadas con el resto de enfermedades. No es posible comparar estos resultados con otros estudios ya que existe una falta de evidencia en este sentido. Los estudios publicados estudian solamente un tipo de enfermedad litiásica sintomática, no comparan varias, y la tasa de recurrencia de cada estudio como hemos comentado previamente está influenciada por varios factores. En ese sentido nuestro estudio aporta una información valiosa comparando las diversas enfermedades litiásicas sintomáticas en el mismo estudio.

Pasando a continuación a hablar del tiempo mediano hasta la primera recurrencia, en la muestra general fue de 2,2 meses (0,7-5,5) y hubo diferencias estadísticamente significativas entre las distintas enfermedades litiásicas sintomáticas (tabla 9).

Teniendo en cuenta que el tiempo medio de espera hasta la realización de colecistectomía en España según los datos oficiales es de 113 días (equivalente a 3,8 meses), vemos como claramente este intervalo es demasiado largo ya que más del 50% de los pacientes que presenten una recurrencia, la tendrán antes de la colecistectomía.

Al igual que en la tasa de recurrencia, el tiempo mediano hasta la primera recurrencia también va a estar influenciado por la tasa de colecistectomía y el tiempo medio de espera. Hay pocos estudios que muestren el tiempo medio hasta la primera recurrencia aunque suele ser corto (entre 8-22 días), (95,109,154) influenciado por estas variables mencionadas. Nuestro estudio muestra unas cifras en cuanto a tasa de recurrencias y tiempo medio hasta las mismas (78 días) más cercano al estudio retrospectivo de *De Mestral et al.* que probablemente sea más cercano a la práctica clínica comparado con los ensayos clínicos previamente mencionados.(109)

Respecto a la forma de recurrencia (tabla 9), el CB (29,9%) fue la manifestación más frecuente, seguida por la PA (25,9%) y la CCA (21,4%). Estos datos se corresponden bien con la epidemiología de las enfermedades litiásicas sintomáticas, en las que las más frecuentes son el CB, la PA, la CCA y las menos frecuentes la CD y la CLA.(1,94)

Tiene más interés analizarlo según el motivo de ingreso y lo que vemos es que en todas las enfermedades se repite un patrón, la forma más frecuente de recurrencia es en la forma de la misma enfermedad litiásica sintomática, seguida por el CB, y de forma minoritaria por el resto de enfermedades (figura 14). En el caso del CB, la forma más frecuente, con diferencia es el propio CB. En el caso de la CLA y la CD, la CCA es la tercera forma más frecuente en recurrencia, probablemente por el alto porcentaje de

esfinterotomía que se realiza a estos pacientes y que no tiene un papel protector frente a la recurrencia en forma de CB ni la CCA.(118) Teniendo en cuenta que el CB es el cuadro menos grave de los cinco, la enfermedad de debut podría considerarse otro factor para priorización de los pacientes en lista de espera de colecistectomía, priorizando a los pacientes con las otras 4 enfermedades como debut.

A pesar de que no hay ningún estudio previo que analice la forma de recurrencia en las 5 enfermedades litiásicas sintomáticas de manera conjunta, sí que podemos ver que nuestros datos son comparables a los estudios en los que se analizan las diferentes enfermedades por separado.

En el caso de la PA tanto el estudio de *Van Baal et al.* como el de *Da Costa et al.*, muestran como la forma más frecuente de recurrencia fue en forma de PA (45,2% y 52%) seguida por el CB (36,8% y 31%).(95,96) En CCA, el estudio de *Mestral et al.* muestra como un 70% de las recurrencias fueron en forma de CCA o CB, y el estudio de *Gurusamy et al.* refiere que de los 7 pacientes que recurrieron, 4 lo hicieron en forma de CCA y 1 en forma de CB.(109,155) En la CLA o la CD, la revisión de *McAlister et al.* muestra como la forma más frecuente de recurrencia fue en forma de CB o CCA (15,8%) y en forma de CLA o CD fue menos frecuente (5,4%).(162) Igualmente, el estudio de *Reinders et al.* expone que la forma más frecuente de recurrencia fue en forma de CB (72,2%), seguida por la CCA (22,2%) y la CD (5,6%).(153) Por último, en el CB, tanto el estudio de *Salman et al.* como el de *Gao et al.* exponen como la forma más frecuente de recurrencia fue en forma de CB, con un 35,7% y un 40,8% respectivamente.(156,157)

En cuanto a la gravedad de las recurrencias (tablas 10 a 13), en nuestro estudio calculamos la gravedad tanto de manera interindividual como intraindividual. En ambos casos la recurrencia de las PA fue más leve, mientras que las de las CCA y CLA no presento diferencias de gravedad.

De las 3 enfermedades, de la que existe más evidencia científica es sobre PA, los estudios publicados muestran una menor gravedad del cuadro en la recurrencia.(141,146) En el estudio de *Bejarano et al.* el 22,6% de PA en el primer episodio fueron graves mientras solamente el 3,6% de las PA recurrentes lo fueron. Puede pensarse que estos resultados estén influenciados con que alguno de los pacientes con PA grave al momento del ingreso falleciera y por tanto no hubiera posibilidad de recurrencia en ese caso, o que quizás tras el primer episodio ya se produjesen cambios de pancreatitis crónica, siendo los segundos episodios reagudizaciones de pancreatitis crónica en vez de segundos episodios de PA recurrente.

Sin embargo esto último es raro tras un primer episodio, como también lo es el fallecimiento por un primer episodio de PA por lo que es probable que las diferencias entre la gravedad del episodio inicial y de la recurrencia no fueran tan notables pero se siguieran manteniendo a pesar de corregir estos 2 factores.(132) En el estudio de *Lankish et al.* se comparó la gravedad intraindividual y no hubo diferencias entre la gravedad del episodio inicial y la recurrencia, sin embargo este estudio tuvo en cuenta diferentes etiologías de la PA, y en este contexto es más probable que segundos episodios de PA por alcohol se tratasen de reagudizaciones de una pancreatitis crónica.(149)

Por otro lado, y como también ocurre en el estudio de *Bejarano et al.* la gravedad fue medida mediante escala APACHE e índice de gravedad de Balthazar. En nuestro estudio medimos la gravedad mediante una escala de gravedad validada y utilizada en la práctica clínica, con escasos marcadores subrogados de gravedad, como es la escala de gravedad de Atlanta.(66) Además, hemos obtenido dichos resultados, a pesar de que el fallecimiento durante el ingreso se considerase un criterio de exclusión, por lo que no tenemos ese efecto maximizador de las diferencias de gravedad.

No queda clara la causa de que las recurrencias sean más leves. Por un lado, los pacientes más jóvenes son los que más recurrencias tienen, por lo que es probable que las recurrencias en estos pacientes resulten en un cuadro más leve y con una consulta médica más precoz que en pacientes más añosos. También, se puede pensar que sea debido al efecto protector de realizar una esfinterotomía durante el primer episodio. En el estudio de *Bejarano et al.* se realizó CPRE a un 22% de pacientes, en ninguno de los otros dos estudios previamente mencionados detallan el porcentaje de realización de CPRE o esfinterotomía. En nuestro caso la tasa de realización de esfinterotomía en nuestra muestra de pacientes con PA fue baja (8,8%). Por lo que es posible que la esfinterotomía tenga cierto papel protector frente a la gravedad de la PA, aunque debido a su baja realización puede que este influenciada también por otros factores.

Existe muy poca evidencia científica sobre la gravedad de las recurrencias en CCA y CLA. En ambos casos, siguiendo la explicación previa de la PA, es posible que la edad tenga un rol importante dado que estas dos enfermedades debutan sobre todo en pacientes de mayor edad comparándolo con los pacientes con PA. Por otro lado, la esfinterotomía es muy residual en pacientes con CCA y probablemente no tenga ningún papel protector frente a la manifestación en forma de CCA. En el caso de la CLA, donde la esfinterotomía si se realiza de manera habitual vemos como tampoco hay diferencias

de gravedad, por lo que en esta población otros factores como la edad es posible que tengan mayor influencia que la realización de esfinterotomía.

Existen pocos estudios que contabilicen el número de recurrencias por paciente, solamente un estudio lo describe, es el caso del estudio de *Lucocq et al.* (8,0% del total presentaron 2 episodios de recurrencia, 1,1% 3 episodios y un 0,7% 4 episodios hasta la colecistectomía), vemos como no es infrecuente que un mismo paciente sufra más de 1 recurrencia en el tiempo de seguimiento a pesar de que en este estudio la tasa de colecistectomía a 4 meses es del 100%.(134) En nuestro estudio (tabla 14) mostramos como el número de pacientes con más de 1 episodio de recurrencia es mayor que en el estudio de *Lucocq et al.* por lo que vemos que la recurrencia es una problemática que aporta gran morbilidad a los pacientes con enfermedades litíasicas sintomáticas.

6.4 Fortalezas del estudio

Se trata del primer estudio que incluye pacientes con las 5 principales enfermedades litiásicas sintomáticas y analiza el patrón de recurrencias tanto de manera conjunta como por subgrupos para un mismo tiempo de seguimiento. Al tratarse de una cohorte extraída de la práctica clínica real, las tasas de colecistectomía y el tiempo de espera para la misma son reflejo de la realidad por lo que las tasas de recurrencia se ajustan a la práctica clínica habitual.

Se han utilizado unos criterios diagnósticos claros para evitar el solapamiento de las diferentes enfermedades así como para mitigar el efecto subjetivo de un diagnóstico puramente clínico en el caso del CB. De la misma manera se han usado criterios de gravedad bien establecidos, validados y utilizados en práctica clínica para clasificar correctamente la gravedad de las enfermedades.

Se trata de un estudio que se ha realizado de manera multicéntrica, por lo que tanto las diferencias entre las distintas muestras poblacionales de cada hospital como la variabilidad en la práctica clínica de cada centro enriquecen la aplicabilidad del estudio.

Hemos obtenido un número total de pacientes notable (3.016), lo que ha permitido que el análisis por subgrupos no carezca de potencia estadística.

Hemos recopilado los datos analíticos de cada paciente en 3 momentos claramente diferenciados en el tiempo, esto es importante ya que la dinámica analítica es muy cambiante en el tiempo en un mismo paciente. Hasta nuestro conocimiento, nuestro estudio es único en esta característica, el resto de estudios solamente muestra 1 dato analítico y no se especifica el momento temporal en el que se ha realizado.

Analizamos la recurrencia en profundidad, y a diferencia de otros estudios publicados, tuvimos en cuenta como recurrencia cualquier forma de enfermedad litiásica sintomática, no solamente la del debut, obteniendo así una visión mucho más parecida a la práctica clínica real.

El análisis estadístico ha sido realizado bajo el soporte de la *Unidad de investigación e innovación* de la *Fundación Althaia Xarxa Assistencial Universitaria de Manresa* con profesionales como es la Sra. Anna Arnau con dedicación a la estadística biomédica.

6.5 Debilidades del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo con sus limitaciones inherentes. Se realizaron varias estrategias para minimizar los defectos de este tipo de estudios. En primer lugar se adiestro a los reclutadores de los diferentes centros para una correcta recogida de datos, mediante entrega de documentación explicativa, la realización de varias videoconferencias y manteniendo una vía de comunicación continua con los reclutadores para resolución de posibles dudas durante todo el proceso de reclutamiento. En el proceso de análisis estadístico realizamos un amplio análisis descriptivo para la depuración de los datos, censurando los que no fueran compatibles con la práctica clínica. Además, imputamos los datos perdidos de las variables independientes con menos de un 5% de valores perdidos. A pesar de ello, existe alguna variable (hábito tabáquico, hábito enólico y cantidad) que por su falta de informatización, o que no siempre son correctamente registradas en la práctica clínica, en la que sus resultados pueden no reflejar la realidad.

Debido a los criterios de inclusión y exclusión, la n total de pacientes con CB fue baja. Esto es debido a que los pacientes con CB suelen ser manejados de manera ambulatoria, y como hemos explicado previamente priorizamos el correcto diagnóstico con apoyo de pruebas de imagen del diagnóstico hospitalario sobre el ambulatorio. Por lo tanto hay que ser cautos con las conclusiones derivadas de este estudio para los pacientes con CB, no pueden extrapolarse a todos los pacientes con CB, si no únicamente a los que se ciñen a los criterios de inclusión del estudio.

Debido a que nuestros objetivos tenían por necesidad el seguimiento de los pacientes tras el alta hospitalaria, uno de los criterios de exclusión fue el fallecimiento durante el mismo ingreso. Por este motivo los pacientes con mayor gravedad (fallecimiento en el ingreso) no quedan reflejados en la muestra del estudio. Dado que estos pacientes por el propio devenir del ingreso hospitalario, no hubieran presentado recurrencias, su ausencia en nuestra muestra solamente repercutirá de manera anecdótica en el análisis descriptivo de la muestra.

Nuestro tiempo de seguimiento medio fue notable (5,3 meses), sin embargo debido al largo tiempo de espera hasta la colecistectomía (4,3 meses) hay pacientes en nuestra muestra que no habrán sido colecistectomizados en el momento del cierre del estudio por falta de tiempo de seguimiento. En ese sentido la tasa de colecistectomías se habrá visto mermada y probablemente la tasa de colecistectomía real sea mayor al 52% que recogimos en el estudio.

6.6 Líneas futuras

Los resultados que hemos obtenido son derivados de un análisis retrospectivo.

Como líneas futuras, tendría interés la validación de los mismos de manera prospectiva en una muestra de pacientes de la práctica clínica real incluyendo también los pacientes con CB que son manejados de manera ambulatoria y consiguiendo un tiempo de seguimiento más prolongado para no sesgar el porcentaje de colecistectomía total.

Por otro lado, con los datos retrospectivos ya obtenidos realizaremos un análisis económico sobre los costos, en cuanto a mortalidad, morbilidad y gastos económicos de las recurrencias, para mostrar como una colecistectomía precoz ahorraría morbimortalidad y coste económico.

Con los resultados del análisis económico y el análisis prospectivo se podrían tener en cuenta medidas para priorizar a los pacientes en lista de espera quirúrgica y a nivel institucional intentar que se dotaran de más medios para la realización de colecistectomías de manera más precoz.

7. Conclusiones

Hemos caracterizado exhaustivamente los diversos patrones de recurrencia observados en las diferentes enfermedades litíasicas sintomáticas, proporcionando a los pacientes y a los profesionales sanitarios información valiosa sobre la probabilidad de recidiva, el momento de aparición, las formas de presentación más probables así como las variables que pueden condicionar su aparición.

Los hallazgos principales a reseñar son:

- La tasa de recurrencia es alta y progresiva a lo largo del tiempo en los pacientes con enfermedades litíasicas sintomáticas no colecistectomizados al ingreso.
- La mediana de tiempo hasta la primera recurrencia es corta (2,2 meses). Teniendo esto en cuenta, la mediana del tiempo de la lista de espera quirúrgica (4,3 meses) es claramente demasiado larga.
- La forma más frecuente de recurrir es en forma de la misma enfermedad que causó el ingreso y en segundo lugar en forma de CB. Como excepción, en el caso de la CD, la forma más frecuente de recurrir es el CB, seguido de la CD.
- No hay diferencias entre la gravedad interindividual o intraindividual en CCA ni CLA, pero sí en la PA, en la que las recurrencias tienen menor clasificación de gravedad que el episodio inicial.
- De los pacientes que presentan recurrencias, lo más habitual es que sufran un episodio único, sin embargo 4 de cada 10 presentan más de un episodio de recurrencia.
- Respecto a los factores que condicionan la recurrencia; la edad, la esfinterotomía, la presencia de colelitiasis múltiple y el nivel de leucocitos y ALT durante el ingreso son los factores que han mostrado asociación en la muestra general.

Estas variables podrían ser una herramienta útil para priorizar en la lista de espera a los pacientes seleccionados para la colecistectomía. Además, también podrían ayudar a determinar qué pacientes con un riesgo quirúrgico elevado podrían beneficiarse de terapias menos agresivas, como la esfinterotomía endoscópica.

No obstante, son necesarios más estudios, preferentemente prospectivos que apoyen los hallazgos de nuestro estudio.

8. Bibliografía

1. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;28(2):16024.
2. Gordon-Taylor G. On gallstones and their sufferers. *Br J Surg.* 1937;(25):241–51.
3. Shehadi WH. The biliary system through the ages. *Int Surg.* 1979;(64):63–78.
4. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2021;162(1):122–34.
5. Wadhwa V, Jobanputra Y, Garg SK, Patwardhan S, Mehta D, Sanaka MR. Nationwide trends of hospital admissions for acute cholecystitis in the United States. *Gastroenterol Rep.* 2017;5(1):36–42.
6. Morris-Stiff G, Sarvepalli S, Hu B, Gupta N, Lal P, Burke CA, et al. The Natural History of Asymptomatic Gallstones: A Longitudinal Study and Prediction Model. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(2):319-327.
7. Velamazán R, Simón MA. Capítulo 40 litiasis biliar, colecistitis y colangitis aguda. En: Gomollón F. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 4ª ed. Madrid: Springer healthcare; 2020. p.379-388
8. Jensen KH, Jørgensen T. Incidence of gallstones in a Danish population. *Gastroenterology [Internet].* 1991 Mar;100(3):790–4.
9. Barbara L, Sama C, Morselli Labate AM, Taroni F, Rusticali AG, Festi D, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology.* 1987;7(5):913–7.
10. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TA. Gallbladder Disease in Pima Indians. *N Engl J Med.* 1970 Dec 17;283(25):1358–64.
11. Nervi F, Miquel JF, Marshall G. The Amerindian epidemics of cholesterol gallstones: The North and South connection. *Hepatology.* 2003 Apr;37(4):ajhep50140.
12. Everhart JE, Yeh F, Lee ET, Hill MC, Fabsitz R, Howard BV, et al. Prevalence of gallbladder disease in American Indian populations: Findings from the Strong Heart Study. *Hepatology.* 2002 Jun;35(6):1507–12.
13. Wang D, Afdhal N. Litiasis biliar. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger y Fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas. 10ª ed. Madrid.

Elsevier; 2018. p. 1100–33.

14. Tsai C-J, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Macronutrients and Insulin Resistance in Cholesterol Gallstone Disease. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2932–9.
15. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):230-9.
16. Angelin B, Olivecrona H, Reihner E, Rudling M, Ståhlberg D, Eriksson M, et al. Hepatic cholesterol metabolism in estrogen-treated men. *Gastroenterology*. 1992 Nov;103(5):1657-63.
17. Wang HH, Afdhal NH, Wang DQ. Estrogen receptor alpha, but not beta, plays a major role in 17beta-estradiol-induced murine cholesterol gallstones. *Gastroenterology*. 2004 Jul;127(1):239-49.
18. Celaj S, Themistoklis K. Gallstones in Pregnancy. *JAMA*. 2021;15(325):23.
19. Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis*. 1966 Mar;19(3):273-92
20. Wang DQ. Aging per se is an independent risk factor for cholesterol gallstone formation in gallstone susceptible mice. *J Lipid Res*. 2002 Nov;43(11):1950-9.
21. Cuevas A, Miquel JF, Reyes MS, Zanlungo S, Nervi F. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease. *J Am Coll Nutr*. 2004 Jun;23(3):187-96.
22. Nagase M, Tanimura H, Setoyama M, Hikasa Y. Present features of gallstones in Japan. A collective review of 2,144 cases. *Am J Surg*. 1978 Jun;135(6):788-90.
23. Wang DQ, Afdhal NH. Genetic analysis of cholesterol gallstone formation: searching for Lith (gallstone) genes. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004; 6(2):140-50.
24. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Brewer WH, Moore EW. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(8):1000–5.
25. Pitt HA, King W 3rd, Mann LL, Roslyn JJ, Berquist WE, Ament ME, et al. Increased risk of cholelithiasis with prolonged total parenteral nutrition. *Am J Surg*. 1983 Jan;145(1):106-12.
26. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology*. 1997 Oct;26(4):809–18.

27. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep*. 2005 May;7(2):132–40.
28. Uhler ML, Marks JW, Judd HL. Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women. *Menopause*. 2000 May-Jun;7(3):162-7.
29. Dowling RH, Hussaini SH, Murphy GM, Besser GM, Wass JA. Gallstones during octreotide therapy. *Metabolism*. 1992 Sep;41(9 Suppl 2):22-33.
30. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet*. 1988 Dec 7;2(8625):1411–3.
31. Stief J, Stempfle HU, Götzberger M, Überfuhr P, Köppler M, Lehnert P, et al. Biliary diseases in heart transplanted patients: a comparison between cyclosporine A versus tacrolimus-based immunosuppression. *Eur J Med Res*. 2009 May 14;14(5):206–9.
32. Tsai C-J, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut*. 2006 May;55(5):708–14.
33. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(3):652–8.
34. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, Moreno LA, Bray GA, Martínez JA. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 15;3:17034.
35. Banim PJR, Luben RN, Wareham NJ, Sharp SJ, Khaw K-T, Hart AR. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug;22(8):983–8.
36. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, Bezy O, Jing E, Zhang W, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med*. 2008 Jul;14(7):778–82.
37. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology*. 2000 Feb;31(2):299–303.
38. Pereira SP, Bain IM, Kumar D, Dowling RH. Bile composition in inflammatory bowel disease: ileal disease and colectomy, but not colitis, induce lithogenic bile. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Apr 1;17(7):923–33.
39. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC, et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone

- formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1420–7.
40. Stokes CS, Krawczyk M, Lammert F. Gallstones: Environment, lifestyle and genes. *Dig Dis*. 2011;29(2):191–201.
 41. Bencini L, Marchet A, Alfieri S, Rosa F, Verlato G, Marrelli D, et al. The Cholegas trial: long-term results of prophylactic cholecystectomy during gastrectomy for cancer-a randomized-controlled trial. *Gastric Cancer*. 2019 May;22(3):632–9.
 42. Vitek L, Carey MC. Enterohepatic cycling of bilirubin as a cause of “black” pigment gallstones in adult life. *Eur J Clin Invest*. 2003 Sep;33(9):799–810.
 43. Erichsen R, Frøslev T, Lash TL, Pedersen L, Sørensen HT. Long-term statin use and the risk of gallstone disease: A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2011 Jan 15;173(2):162–70.
 44. Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Wang DQ-H. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):2101–10.
 45. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Intern Med*. 2000 Apr 10;160(7):931–6.
 46. Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Colditz GA, et al. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *JAMA*. 1999 Jun 9;281(22):2106–12.
 47. Crawford AR, Smith AJ, Hatch VC, Oude Elferink RP, Borst P, Crawford JM. Hepatic secretion of phospholipid vesicles in the mouse critically depends on mdr2 or MDR3 P-glycoprotein expression. Visualization by electron microscopy. *J Clin Invest*. 1997 Nov 15;100(10):2562–7.
 48. Carey MC, Small DM. The physical chemistry of cholesterol solubility in bile. Relationship to gallstone formation and dissolution in man. *J Clin Invest* [Internet]. 1978 Apr;61(4):998–1026.
 49. Wang DQ, Carey MC. Complete mapping of crystallization pathways during cholesterol precipitation from model bile: influence of physical-chemical variables of pathophysiologic relevance and identification of a stable liquid crystalline state in cold, dilute and hydrophilic b. *J Lipid Res*. 1996 Mar;37(3):606–30.
 50. Lee SP, LaMont JT, Carey MC. Role of gallbladder mucus hypersecretion in the evolution of cholesterol gallstones. *J Clin Invest*. 1981 Jun;67(6):1712–23.
 51. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, Palasciano G, van Erpecum KJ, Moschetta

- A, et al. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):2112–26.
52. Wang DQ-H, Schmitz F, Kopin AS, Carey MC. Targeted disruption of the murine cholecystokinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis. *J Clin Invest*. 2004 Aug;114(4):521–8.
 53. Wu T, Zhang Z, Liu B, Hou D, Liang Y, Zhang J, et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study. *BMC Genomics*. 2013 Oct 1;14:669.
 54. Maurer KJ, Rao VP, Ge Z, Rogers AB, Oura TJ, Carey MC, et al. T-cell function is critical for murine cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 Oct;133(4):1304–15.
 55. van der Linden W, Simonson N. Familial occurrence of gallstone disease. Incidence in parents of young patients. *Hum Hered* [Internet]. 1973;23(2):123–7.
 56. Lammert F, Matern S. The genetic background of cholesterol gallstone formation: an inventory of human lithogenic genes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005 Jun;5(2):163–70.
 57. Lammert F, Sauerbruch T. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005 Sep;2(9):423–33.
 58. Ostrow JD. The etiology of pigment gallstones. *Hepatology*. 1984;4(5 Suppl):215S-222S.
 59. Ostrow JD. Bilirubin solubility and the etiology of pigment gallstones. *Prog Clin Biol Res* [Internet]. 1984;152:53–69.
 60. Trotman BW, Bernstein SE, Bove KE, Wirt GD. Studies on the pathogenesis of pigment gallstones in hemolytic anemia: description and characteristics of a mouse model. *J Clin Invest* [Internet]. 1980 Jun;65(6):1301–8.
 61. Maki T. Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone: role of *E. coli*, beta-glucuronidase and coagulation by inorganic ions, polyelectrolytes and agitation. *Ann Surg*. 1966 Jul;164(1):90–100.
 62. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Jensen ET, Kim HP, Egberg MD, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2021. *Gastroenterology*. 2022;162(2):621–44.
 63. Irati Gorroño-Zamalloa, Enrique de Madaria. Capítulo 41 Pancreatitis aguda. En: Gomollón F. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 4^a ed. Madrid: Springer healthcare; 2020. p. 389–402.

64. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagensaars JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, et al. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;14(5):738–46.
65. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1972–81.
66. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11.
67. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, Marra-López C, Hernando-Alonso AI, Del-Val-Antoñana A, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2019 Aug;270(2):348–55.
68. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15.
69. Magnúsdóttir BA, Baldursdóttir MB, Kalaitzakis E, Björnsson ES. Risk factors for chronic and recurrent pancreatitis after first attack of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(1):87–94.
70. Cohen ME, Slezak L, Wells CK, Andersen DK, Topazian M. Prediction of bile duct stones and complications in gallstone pancreatitis using early laboratory trends. *Am J Gastroenterol*. 2001 Dec;96(12):3305–11.
71. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1994 Oct;89(10):1863–6.
72. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1400–15.
73. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, García García de Paredes A, Zapater P, Guilabert L, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):989–1000
74. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee.

- American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):1096-1101
75. de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vázquez N, Almenta-Saavedra I, et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. *United Eur Gastroenterol J*. 2018;6(1):63–72.
 76. Moran RA, Hernaez R, Singh VK. Early versus on-demand tube feeding in pancreatitis. *N Engl J Med*. 2015 Feb 12;372(7):684.
 77. Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi K V., Eloubeidi MA, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(3):481–8.
 78. Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, Diaz JC, Csendes P, Mitru N. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. *Arch Surg*. 1996 Apr;131(4):389–94.
 79. Strasberg SM. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26;358(26):2804–11.
 80. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan;25(1):41-54.
 81. Chisholm PR, Patel AH, Law RJ, Schulman AR, Bedi AO, Kwon RS, et al. Preoperative predictors of choledocholithiasis in patients presenting with acute calculous cholecystitis. *Gastrointest Endosc*. 2019 May;89(5):977-983.e2.
 82. Järvinen H, Renkonen O V, Palmu A. Antibiotics in acute cholecystitis. *Ann Clin Res*. 1978 Oct;10(5):247–51.
 83. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan;25(1):3–16.
 84. Wakabayashi G, Iwashita Y, Hibi T, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, et al. Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan;25(1):73–86.
 85. Mori Y, Itoi T, Baron TH, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines

- 2018: management strategies for gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):87–95.
86. Leung JW, Ling TK, Chan RC, Cheung SW, Lai CW, Sung JJ, et al. Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 1994;40(6):716–21.
 87. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018 : diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):17-30.
 88. Mayumi T, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):96–100.
 89. Mukai S, Itoi T, Baron TH, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, et al. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 Oct;24(10):537–49.
 90. Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med.* 1992 11;326(24):1582–6.
 91. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2019; 51(5):472–91.
 92. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg.* 2004 Jan;239(1):28–33.
 93. Williams E, Beekingham I, El Sayed G, Gurusamy K, Sturges R, Webster G, et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut.* 2017 May;66(5):765–82.
 94. Portincasa P, Moschetta A, Petruzzelli M, Palasciano G, Di Ciaula A, Pezzolla A. Gallstone disease: Symptoms and diagnosis of gallbladder stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):1017–29.
 95. Da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, Van Santvoort HC, Van Brunschot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10000):1261–8.
 96. Van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, Van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: A systematic review. *Ann Surg.* 2012;255(5):860–6.

97. Moody N, Adiamah A, Yanni F, Gomez D. Meta-analysis of randomized clinical trials of early versus delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis. *Br J Surg.* 2019;106(11):1442–51.
98. Di Martino M, Ielpo B, Pata F, Pellino G, Di Saverio S, Catena F, et al. Timing of Cholecystectomy After Moderate and Severe Acute Biliary Pancreatitis. *JAMA Surg.* 2023 Aug 23;e233660.
99. Hallensleben ND, Timmerhuis HC, Hollemans RA, Pocornie S, van Grinsven J, van Brunschot S, et al. Optimal timing of cholecystectomy after necrotising biliary pancreatitis. *Gut.* 2022 May;71(5):974–82.
100. Ambe P, Weber SA, Christ H, Wassenberg D. Cholecystectomy for acute cholecystitis. How time-critical are the so called “golden 72 hours”? Or better “golden 24 hours” and “silver 25-72 hour”? A case control study. *World J Emerg Surg.* 2014;9(1):60.
101. Cao AM, Eslick GD, Cox MR. Early Cholecystectomy Is Superior to Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: a Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015 May;19(5):848–57.
102. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):55–72.
103. Qi S, Xu J, Yan C, He Y, Chen Y. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023 Sep 8;102(36):e34884.
104. Hoilat GJ, Hoilat JN, Abu-Zaid A, Raleigh J, Tot J, Mandal A, et al. Impact of early cholecystectomy on the readmission rate in patients with acute gallstone cholangitis: a retrospective single-centre study. *BMJ open Gastroenterol.* 2021 Jul;8(1).
105. Li VKM, Yum JLK, Yeung YP. Optimal timing of elective laparoscopic cholecystectomy after acute cholangitis and subsequent clearance of choledocholithiasis. *Am J Surg.* 2010 Oct;200(4):483–8.
106. Vidyadharan K, KembaiShanmugam R, Ayyasamy G, Thandayuthapani S. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in uncomplicated biliary colic: An observational study. *Laparosc Endosc Robot Surg.* 2023 Jun 1;6(2):69–72.
107. Lamberts MP, Den Oudsten BL, Gerritsen JJGM, Roukema JA, Westert GP, Drenth JPH, et al. Prospective multicentre cohort study of patient-reported

- outcomes after cholecystectomy for uncomplicated symptomatic cholelithiasis. *Br J Surg*. 2015 Oct;102(11):1402–9.
108. Garg SK, Bazerbachi F, Sarvepalli S, Majumder S, Vege SS. Why are we performing fewer cholecystectomies for mild acute biliary pancreatitis? Trends and predictors of cholecystectomy from the National Readmissions Database (2010-2014). *Gastroenterol Rep*. 2019;7(5):331–7.
 109. De Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Nathens AB. A population-based analysis of the clinical course of 10,304 patients with acute cholecystitis, discharged without cholecystectomy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(1):26–31.
 110. Ministerio de Sanidad. Sistema de información sobre listas de espera en el sistema nacional de salud sisle sns situación a 31 de diciembre de 2023. Madrid. 2024; [Citado 1 de abril de 2024]. Recuperado a partir de: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/LISTAS_PUBLICACION_dic2023.pdf
 111. K Somasekar, P J Shankar, M E Foster MHL. Costs of waiting for gall bladder surgery. *Postgr Med J*. 2002;78:668–9.
 112. Palmisano S, Benvenuto C, Casagrande B, Dobrinja C, Piccinni G, de Manzini N. Long waiting lists and health care spending The example of cholecystectomy. *Ann Ital Chir*. 2015 Jul-Aug;86(4):327-32.
 113. Ruhi-Williams P, Manasa M, Fazl Alizadeh R, Sullivan B, Kirby KA, Amin A, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Management and Outcomes of Acute Cholecystitis at US Academic Centers. *J Am Coll Surg*. 2023 Jul 1;237(1):87–93.
 114. Clifford RE, Rajput K, Naing CY, MacDonald K, Pantak T, Kaul A. Reducing waiting lists for laparoscopic cholecystectomy: An intensive approach to aid COVID-19 recovery. *Eur Surg*. 2022;54(2):113-116.
 115. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul;107(7):1096-103.
 116. Hwang SS, Li BH, Haigh PI. Gallstone pancreatitis without cholecystectomy. *JAMA Surg*. 2013;148(9):867–72.
 117. Van Geenen EJM, Van Der Peet DL, Mulder CJJ, Cuesta MA, Bruno MJ. Recurrent acute biliary pancreatitis: The protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy. *Surg Endosc*. 2009;23(5):950–6.
 118. McAlister V, Davenport E, Renouf E. Cholecystectomy deferral in patients with

- endoscopic sphincterotomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;2010(1).
119. Hagey LR, Crombie DL, Espinosa E, Carey MC, Igimi H, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores. *J Lipid Res*. 1993 Nov;34(11):1911–7.
 120. Choi JH, Lee SH, Cho IR, Paik WH, Ryu JK, Kim Y-T. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstone and subsequent cholecystectomy following gastric surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021 May;28(5):409–18.
 121. Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F, Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jul;95(7):1702–7.
 122. Swobodnik W, Janowitz P, Kratzer W, Wenk H, Neuhaus H, Malfertheiner P, et al. Preventing the recurrence of common bile duct calculi following endoscopic papillotomy with ursodeoxycholic acid. *Z Gastroenterol*. 1990 Nov;28(11):621–5.
 123. Yamamoto R, Tazuma S, Kanno K, Igarashi Y, Inui K, Ohara H, et al. Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016 Feb;23(2):132–6.
 124. Jakobs R, Hartmann D, Kudis V, Eickhoff A, Schilling D, Weickert U, et al. Risk factors for symptomatic stone recurrence after transpapillary laser lithotripsy for difficult bile duct stones using a laser with a stone recognition system. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;18(5):469–73.
 125. Hawes RH, Cotton PB, Vallon AG. Follow-up 6 to 11 years after duodenoscopic sphincterotomy for stones in patients with prior cholecystectomy. *Gastroenterology*. 1990 Apr;98(4):1008–12.
 126. Lai KH, Peng NJ, Lo GH, Cheng JS, Huang RL, Lin CK, et al. Prediction of recurrent choledocholithiasis by quantitative cholescintigraphy in patients after endoscopic sphincterotomy. *Gut*. 1997 Sep;41(3):399–403.
 127. Kim DI, Kim MH, Lee SK, Seo DW, Choi WB, Lee SS, et al. Risk factors for recurrence of primary bile duct stones after endoscopic biliary sphincterotomy. *Gastrointest Endosc*. 2001 Jul;54(1):42–8.
 128. Lai K-H, Lo G-H, Lin C-K, Hsu P-I, Chan H-H, Cheng J-S, et al. Do patients with recurrent choledocholithiasis after endoscopic sphincterotomy benefit from regular follow-up? *Gastrointest Endosc*. 2002 Apr;55(4):523–6.
 129. Cheon YK, Lehman GA. Identification of risk factors for stone recurrence after

- endoscopic treatment of bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;18(5):461–4.
130. Park BK, Seo JH, Jeon HH, Choi JW, Won SY, Cho YS, et al. A nationwide population-based study of common bile duct stone recurrence after endoscopic stone removal in Korea. *J Gastroenterol*. 2018;53(5):670–8.
 131. Zhang W, Shan HC, Gu Y. Recurrent acute pancreatitis and its relative factors. *World J Gastroenterol*. 2005;11(19):3002–4.
 132. Bejarano-González Natalia, Romaguera-Monzonis Andreu, García-Borobia Francisco Javier, García-Monforte Neus, Serra-Plà Sheila, Rebasa-Cladera Pere et al . Cómo afecta el retraso de la colecistectomía tras la pancreatitis aguda litiásica en la aparición de recidivas: consecuencias de la falta de recursos. *Rev.esp.enferm.dig*. 2016 Mar, 108(3): 117-122.
 133. Ando T, Tsuyuguchi T, Okugawa T, Saito M, Ishihara T, Yamaguchi T, et al. Risk factors for recurrent bile duct stones after endoscopic papillotomy. *Gut*. 2003 Jan;52(1):116–21.
 134. Lucocq J, Patil P, Scollay J. Index Admission Cholecystectomy for Biliary Colic Precludes the Risk of Readmissions with Biliary Complications and should be Standard Treatment. *World J Surg*. 2023;47(3):658–65.
 135. Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, Stads S, Go PM, Bosscha K, van Berge-Henegouwen GP, van Erpecum KJ. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol*. 2005 Nov;100(11):2540-50.
 136. Diehl AK, Holleman DR, Chapman JB, Schwesinger WH, Kurtin WE. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med*. 157(15):1674–8.
 137. Lee JK, Ryu JK, Park JK, Yoon WJ, Lee SH, Hwang J-H, et al. Roles of endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(88):1981–5.
 138. Kim SB, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Small Gallstone Size and Delayed Cholecystectomy Increase the Risk of Recurrent Pancreatobiliary Complications After Resolved Acute Biliary Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017 Mar;62(3):777-783.
 139. Sugiyama M, Atomi Y. Risk factors predictive of late complications after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: Long-term (more than 10 years) follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(11):2763–7.
 140. Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, Cortessis

- VK, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(6):1075-1105.e15.
141. Monkhouse SJW, Court EL, Dash I, Coombs NJ. Two-week target for laparoscopic cholecystectomy following gallstone pancreatitis is achievable and cost neutral. *Br J Surg.* 2009;96(7):751–5.
 142. Michailidis L, Aslam B, Grigorian A, Mardini H. The efficacy of endoscopic therapy for pancreas divisum: a meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(5):550–8.
 143. Gutta A, Fogel E, Sherman S. Identification and management of pancreas divisum. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Nov;13(11):1089–105.
 144. Li S, Su B, Chen P, Hao J. Risk factors for recurrence of common bile duct stones after endoscopic biliary sphincterotomy. *J Int Med Res.* 2018 Jul;46(7):2595-2605.
 145. Velamazán R. Tema 14 Pancreatitis aguda recurrente (PAR). En: E. Martínez Moneo y F. Bolado Concejo. *Pancreatología y Vía Biliar.* 1º ed. Madrid. Panamericana; 2023. p. 181-191.
 146. Read G, Braganza JM, Howat HT. Pancreatitis a retrospective study. *Gut.* 1976 Dec;17(12):945–52.
 147. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974 Jul;139(1):69–81.
 148. Balthazar EJ, Freeny PC, VanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology.* 1994 Nov;193(2):297–306.
 149. Lankisch PG, Bruns A, Doobe C, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The second attack of acute pancreatitis is not harmless. *Pancreas.* 2008 Mar;36(2):207-8.
 150. Lo CM, Liu CL, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg.* 1998 Apr;227(4):461–7.
 151. Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, Kumar R, Chumber S, Parshad R, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg Endosc.* 2004 Sep;18(9):1323–7.
 152. Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 30;(6):CD005440.

153. Reinders JSK, Goud A, Timmer R, Kruijt PM, Witteman BJM, Smakman N, et al. Early Laparoscopic Cholecystectomy Improves Outcomes After Endoscopic Sphincterotomy for Choledochocystolithiasis. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2315–20.
154. Schiphorst AHW, Besselink MGH, Boerma D, Timmer R, Wiezer MJ, Van Erpecum KJ, et al. Timing of cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2008;22(9):2046–50.
155. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Jun 30;(6):CD007196.
156. Salman B, Yüksel O, Irkörüçü O, Akyürek N, Tezcaner T, Doğan I, et al. Urgent laparoscopic cholecystectomy is the best management for biliary colic: A prospective randomized study of 75 cases. *Dig Surg*. 2005;22(1–2):95–9.
157. Gao K, Zheng C, Han H, Guo C. A Multicenter Randomized Prospective Study of Early Cholecystectomy for Pediatric Patients with Biliary Colic. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(3):713–9.
158. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992 Jun;45(6):613-9.
159. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. 1995 Dec;48(12):1503–10.
160. Guarino MPL, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 21;19(31):5029–34.
161. Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG, Anten M-PGF, Bollen TL, da Costa DW, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Jul 18;396(10245):167–76.
162. McAlister VC, Davenport E, Renouf E. Cholecystectomy deferral in patients with endoscopic sphincterotomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;2007(4):CD006233.

Anexos

Aceptación de comités de ética

**COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante <http://www.dep19.san.gva.es> Teléfono: 965-913-952

Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

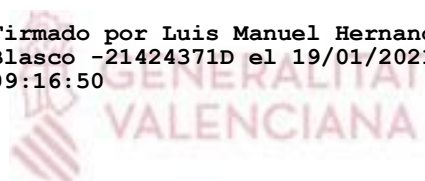
Ref. CEIm: PI2020-257 - Ref. ISABIAL: 200450

**INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON
MEDICAMENTOS**

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 16 de Diciembre de 2020 (Acta 2020-13), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dr. Enrique De Madaria** del Servicio de Digestivo del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **"PREDICTORES DE RECURRENCIA BILIAR EN PACIENTES NO COLECISTECTOMIZADOS TRAS UN PRIMER EPISODIO DE PATOLOGIA BILIAR, CÓDIGO RELAPSTONE, v2, FECHA 26-12-20"**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 18 de Enero de 2021.

Firmado por Luis Manuel Hernandez
Blasco -21424371D el 19/01/2021
09:16:50



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández
Blasco Secretario Técnico CEIm
Departamento de Salud de Alicante
– Hospital General

INFORME CIENTIFICO-TÉCNICO DEL PROYECTO**Código:** 2021.032**Título:** PREDICTORES DE RECURRENCIA BILIAR EN PACIENTES NO COLECISTECTOMIZADOS TRAS UN PRIMER EPISODIO DE PATOLOGIA BILIAR, CÓDIGO RELAPSTONE**Nombre investigador/es:** Raúl Velamazán**Centro:** Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa**Promotor:** Investigador (RAUL VELAMAZAN SANDALINAS)**Observaciones:**

Estudio multicéntrico observacional, de cohortes retrospectivo que estudiará los pacientes que ingresaron durante 2018 y 2019 en los centros participantes por causa de un primer episodio de enfermedad asociada con la presencia de colelitiasis

Dispone de Dictamen Favorable del CEIm del Departamento de Salud de Alicante. Hospital General

Memoria económica: 0 € / paciente

Se considera que el proyecto es:

De interés científico



Viable

En Zaragoza a 12 de marzo de 2021

Revisado

**Eva López Hernández**

Coordinadora Unidad de Investigación Clínica

Conforme

**Ángel Lanas Arbeloa**

Director Científico IIS Aragón

Cuaderno de recogida de datos en plataforma RedCap®

RELAPSTONE
Page 2

Características basales al momento del ingreso

Sexo	☐ Mujer ☐ Varón
Fecha de nacimiento	
Fumador	☐ Nunca ☐ Ex-fumador (>6 meses) ☐ Fumador activo ☐ Indeterminado (no datos sobre ello)
Consumo de alcohol	☐ Nunca ☐ Ex-consumo (>6 meses) ☐ Consumo activo ☐ Indeterminado (no datos sobre ello)
Cantidad de alcohol	☐ < 4 consumiciones al día ☐ 4 o más consumiciones al día ☐ Indeterminado (no datos sobre ello)
ANTECEDENTES PERSONALES EN EL MOMENTO DEL INGRESO Deben ser respondidos positivamente si se quiere incluir el resto de datos del estudio para el paciente en cuestión	
Infarto Agudo de Miocardio	☐ Sí ☐ No
Insuficiencia cardíaca congestiva	☐ Sí ☐ No
Enfermedad vascular periférica Ejemplos: claudicación intermitente, aneurisma de aorta, prótesis vasculares o bypass y gangrena	☐ Sí ☐ No
Enfermedad cerebro-vascular (incluye AIT)	☐ Sí ☐ No
Demencia	☐ Sí ☐ No
Enfermedad pulmonar crónica Ejemplo: EPOC, asma, neumoconiosis, intersticiales.	☐ Sí ☐ No
Conectivopatías Ejemplo: Lupus, Esclerosis múltiples, polimiositis, artritis reumatoide, polimialgia reumática	☐ Sí ☐ No
Enfermedad péptica	☐ Sí ☐ No
Enfermedad hepática Leve: Hepatitis crónica o cirrosis sin HTP. Grave: Cirrosis con complicaciones o HTP.	☐ Enfermedad hepática grave ☐ Enfermedad hepática leve ☐ No
Diabetes mellitus Complicaciones: Retinopatía, nefropatía, neuropatía...	☐ DM con complicaciones ☐ DM sin complicaciones ☐ No
Hemiplejía	☐ Sí ☐ No

08.02.2024 14:47

projectredcap.org



Enfermedad renal crónica Cualquier tipo de insuficiencia renal crónica o glomerulonefritis o nefritis crónica	☐ Sí ☐ No
Neoplasia (no cuentan cutáneas no-melanoma)	☐ Neoplasia metastásica ☐ Neoplasia pero NO metástasis ☐ No
Leucemia	☐ Sí ☐ No
Linfoma (incluye mieloma y Waldenstrom)	☐ Sí ☐ No
SIDA (VIH positivo sin SIDA no cuenta)	☐ Sí ☐ No
Charlson SIN edad INCOMPLETO	_____
Edad (para calcular índice de Charlson)	☐ Entre 18 y 39 años ☐ Entre 40 y 49 años ☐ Entre 50 y 59 años ☐ Entre 60 y 69 años ☐ Entre 70 y 79 años ☐ Entre 80 y 89 años ☐ Entre 90 y 99 años ☐ Entre 100 y 110
Charlson con edad	_____

Episodio padre

Fecha de ingreso	
Fecha de alta	
Pancreatitis aguda	☐ Sí ☐ No
GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS	☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave
* Leve: No fallo orgánico ni complicación local * Moderada: Complicaciones locales ó Fallo orgánico < =48 horas (Creatinina $\geq$ 1,9, PaO2/FiO2 < 300 (o intubación), TAS < 90 que no remonta con fluidoterapia) * Grave: Fallo orgánico >48h (Creatinina $\geq$ 1,9, PaO2/FiO2 < 300 (o intubación), TAS < 90 que no remonta con fluidoterapia)	
Colecistitis aguda	☐ Sí ☐ No
GRAVEDAD COLECISTITIS AGUDA	☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave
* Leve: Si no cumple criterios de moderada ni grave * Moderada (cumplir 2 criterios): Leucocitos >18.000, masa palpable dolorosa en hipocondro derecho, duración del cuadro >72h, forma gangrenosa o enfisematosa, absceso hepático o perivesicular, peritonitis biliar * Grave (cumplir 1 criterio): Hipotensión que requiere dopamina o noradrenalina, disminución del nivel de conciencia, PaO2/Fi=2 < 300 (intubación), Creatinina >2mg/dl, INR >1,5, < 100.000 plaquetas.	
Colangitis aguda	☐ Sí ☐ No
GRAVEDAD COLANGITIS AGUDA	☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave
* Leve: Si no cumple criterios de moderada ni grave * Moderada (cumplir 2 criterios): Leucocitos >12000 o < 4000, fiebre $\geq$39°, $\geq$75 años, Bilirrubina $\geq$ 5, Albumina < 2,45 * Grave (cumplir 1 criterio): Hipotensión que requiere dopamina o noradrenalina, disminución del nivel de conciencia, PaO2/Fi=2 < 300(intubación), Creatinina >2mg/dl, INR >1,5, < 100.000 plaquetas.	
Coledocolitiasis	☐ No ☐ En pruebas de imagen pero NO en ERCP o ERCP no realizada ☐ Confirmada por CPRE o cirugía
Cólico biliar (dolor biliar con o sin coledocolitiasis PERO SIN pancreatitis/coleocistitis/colangitis)	☐ Sí ☐ No

Colección pancreática o peripancreática	☐ No ☐ SOLO colecciones líquidas fuera del páncreas ☐ Al menos una colección pancreática o extrapancreática con necrosis, colecciones con restos sólidos
Tipo de colección necrótica	☐ Pancreática solo ☐ Peripancreática solo ☐ Pancreática Y peripancreática
Drenaje colección asociada a pancreatitis (sea líquida o necrótica)	☐ Sí ☐ No
Colección perivesicular asociada a colecistitis	☐ Sí ☐ No
Abscesos hepáticos	☐ Sí ☐ No
Drenaje abscesos hepáticos	☐ Sí ☐ No
Fallo renal (Creatinina $\geq 1,9$)	☐ Sí ☐ No
Fallo respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂ < 300 o intubación)	☐ Sí ☐ No
Fallo cardio-vascular (TAS < 90 a pesar de fluidoterapia)	☐ Sí ☐ No
Bacteriemia (Hemocultivos positivos)	☐ Sí ☐ No
Bacteria detectada en Hemocultivos	_____
Cultivo biliar	☐ Sí ☐ No
Bacteria detectada en líquido biliar	_____
Ingreso en UCI	☐ Sí ☐ No
Fecha ingreso UCI	_____
Días estancia en UCI Si diferentes estancias sumad días	_____
Ecografía	☐ Sí ☐ No
TAC	☐ Sí ☐ No
Resonancia magnética	☐ Sí ☐ No
Ecoendoscopia	☐ Sí ☐ No

Presencia de colelitiasis En caso de varias pruebas complementarias se considerará la más positiva (o patológica) Ejemplos: A) si todas negativas para colelitiasis pero RMN ve colelitiasis única, tomamos eso B) Si en ecografía se ven múltiples litiasis y en RMN solo una, ponemos múltiples litiasis	☐ Ausencia ☐ Microlitiasis/barro biliar ☐ Litiasis única ☐ Litiasis múltiple ☐ Indeterminado (solo dice que hay litiasis pero no claro si una o varias o si es barro)
Dilatación vía biliar Si solo dice medidas, consideraremos dilatada: jóvenes >6mm, ancianos >8mm En caso de varias pruebas discordantes, considerar la más patológica.	☐ Solo vía intrahepática dilatada ☐ Vía extrahepática e intrahepática dilatadas ☐ Solo vía extrahepática dilatada ☐ Dilatada pero no se especifica si intra y/o extrahepática ☐ No dilatada
Diámetro máximo de dilatación vía biliar (mm) En caso de varias pruebas, la que vea más dilatación Si no se menciona, dejar en blanco	_____
Presencia de divertículo en 2ª porción duodenal (considerarlo únicamente si se han realizado CPRE, RMN, ecoendoscopia, TAC) Indeterminado si solo se ha realizado ecografía (ya que no puede diagnosticarlo)	☐ Indeterminado ☐ Sí ☐ No
Presencia de Páncreas divisum (considerarlo en caso de que se haya realizado CPRE, RMN, ecoendoscopia, TAC) Indeterminado = si solo se ha realizado ecografía (que no puede diagnosticarlo)	☐ Indeterminado ☐ Sí ☐ No
CPRE durante ingreso padre	☐ Sí ☐ No
Fecha realización CPRE	_____
Esfinterotomía en CPRE	☐ Sí ☐ No
Canulación páncreas en CPRE	☐ Sí ☐ No
Prótesis pancreática en CPRE	☐ Sí ☐ No
CPRE exitosa a la hora de retirar todas las coledocolitiasis	☐ Sí ☐ No
Prótesis biliar en CPRE	☐ Sí ☐ No
Complicaciones CPRE	☐ Sí ☐ No
Tipo complicación CPRE	☐ Pancreatitis post-CPRE ☐ Hemorragia ☐ Perforación ☐ Colangitis atribuible a CPRE ☐ Otros

CTPH	☐ Sí ☐ No
Fecha CTPH	_____
CTPH exitosa a la hora de retirar todas las coledocolitiasis	☐ Sí ☐ No
Prótesis biliar por CTPH	☐ No ☐ Externa ☐ Externa-interna
Complicaciones CTPH	☐ Sí ☐ No
Tipo complicación CTPH	☐ Sangrado ☐ Infección ☐ Lesión vía biliar ☐ Otras
Colecistostomía	☐ No ☐ Endoscópica ☐ Percutánea ☐ Ambas
Fecha colecistostomía (la 1ª si varias)	_____
Complicaciones colecistostomía	☐ Sí ☐ No
Tipo complicación colecistostomía	☐ Sangrado ☐ Infección ☐ Ileo biliar (en caso de endoscópica) ☐ Perforación ☐ Otras
Inicio de novo (al alta) de ácido ursodesoxicólico	☐ Sí ☐ No

Analíticas del episodio padre

GOT/AST (U/L) al ingreso (Analítica de urgencias, en caso de ausencia coger la primera analítica hospitalizado)	
GOT/AST (U/L) peor (valor más alto) (Peor valor analítico durante el ingreso, puede coincidir con la misma del ingreso o del alta)	
GOT/AST (U/L) al alta (En la última analítica previa al alta hospitalaria)	
GPT/ALT (U/L) al ingreso (Analítica de urgencias, en caso de ausencia coger la primera analítica hospitalizado)	
GPT/ALT (U/L) peor (valor más alto) (Peor valor analítico durante el ingreso, puede coincidir con la misma del ingreso o del alta)	
GPT/ALT (U/L) al alta (En la última analítica previa al alta hospitalaria)	
GGT (U/L) al ingreso (Analítica de urgencias, en caso de ausencia coger la primera analítica hospitalizado)	
GGT (U/L) peor (valor más alto) (Peor valor analítico durante el ingreso, puede coincidir con la misma del ingreso o del alta)	
GGT (U/L) al alta (En la última analítica previa al alta hospitalaria)	
FA (U/L) al ingreso (Analítica de urgencias, en caso de ausencia coger la primera analítica hospitalizado)	
FA (U/L) peor (valor más alto) (Peor valor analítico durante el ingreso, puede coincidir con la misma del ingreso o del alta)	
FA (U/L) al alta (En la última analítica previa al alta hospitalaria)	
Bilirrubina total (mg/dl) al ingreso (Analítica de urgencias, en caso de ausencia coger la primera analítica hospitalizado)	
Bilirrubina total (mg/dl) peor (valor más alto) (Peor valor analítico durante el ingreso, puede coincidir con la misma del ingreso o del alta)	
Bilirrubina total (mg/dl) al alta (En la última analítica previa al alta hospitalaria)	

Leucocitos al ingreso/mm3 (Ejemplo: 8800 leucocitos) (Analítica de urgencias, en caso de ausencia coger la primera analítica hospitalizado)	_____
Leucocitos peor (valor más alto)/mm3 Ejemplo: 8800 leucocitos (Peor valor analítico durante el ingreso, puede coincidir con la misma del ingreso o del alta)	_____
Leucocitos al alta/mm3 (Ejemplo: 8800 leucocitos) (En la última analítica previa al alta hospitalaria)	_____
Neutrofilos (nº absoluto) al ingreso/mm3 (Ejemplo: 8800 neutrofilos) (Analítica de urgencias, en caso de ausencia coger la primera analítica hospitalizado)	_____
Neutrofilos (nº absoluto) peor (valor más alto)/mm3 (Ejemplo: 8800 neutrofilos) (Peor valor analítico durante el ingreso, puede coincidir con la misma del ingreso o del alta)	_____
Neutrofilos (nº absoluto) al alta/mm3 (Ejemplo: 8800 neutrofilos) (En la última analítica previa al alta hospitalaria)	_____
Linfocitos (nº absoluto) al ingreso/mm3 (Ejemplo: 8800 linfocitos) (Analítica de urgencias, en caso de ausencia coger la primera analítica hospitalizado)	_____
Linfocitos (nº absoluto) peor (valor más alto)/mm3 (Ejemplo: 8800 linfocitos) (Peor valor analítico durante el ingreso, puede coincidir con la misma del ingreso o del alta)	_____
Linfocitos (nº absoluto) al alta/mm3 (Ejemplo: 8800 linfocitos) (En la última analítica previa al alta hospitalaria)	_____
Hematocrito (%) al ingreso (Analítica de urgencias, en caso de ausencia coger la primera analítica hospitalizado)	_____
Hematocrito (%) peor (valor más alto) (Peor valor analítico durante el ingreso, puede coincidir con la misma del ingreso o del alta)	_____
Hematocrito (%) al alta (En la última analítica previa al alta hospitalaria)	_____
Urea (mg/dL) al ingreso (Analítica de urgencias, en caso de ausencia coger la primera analítica hospitalizado)	_____

Urea (mg/dL) peor (valor más elevado) (Peor valor analítico durante el ingreso, puede coincidir con la misma del ingreso o del alta)	_____
Urea (mg/dL) al alta (En la última analítica previa al alta hospitalaria)	_____
¿Qué unidades tienes de PCR en tu centro?	☐ mg/dl (0,5 suele ser límite normalidad) ☐ mg/l (5 suele ser límite normalidad)
PCR (mg/dL) al ingreso (Analítica de urgencias, en caso de ausencia coger la primera analítica hospitalizado)	_____
PCR (mg/L) al ingreso (Analítica de urgencias, en caso de ausencia coger la primera analítica hospitalizado)	_____
PCR (mg/dL) peor (valor más alto) (Peor valor analítico durante el ingreso, puede coincidir con la misma del ingreso o del alta)	_____
PCR (mg/L) peor (valor más alto) (Peor valor analítico durante el ingreso, puede coincidir con la misma del ingreso o del alta)	_____
PCR (mg/dL) al alta (En la última analítica previa al alta hospitalaria)	_____
PCR (mg/L) al alta (En la última analítica previa al alta hospitalaria)	_____

Mortalidad y colecistectomía

Mortalidad en la actualidad (por cualquier causa)	☐ Sí ☐ No
Explicar causa mortalidad	
Mortalidad a causa de un episodio de patología biliar	☐ Sí ☐ No
En caso de fallecimiento a causa de un episodio biliar ¿en que episodio falleció?	☐ Episodio padre ☐ Recurrencias posteriores
Fecha del éxito	
Colecistectomía	☐ Sí ☐ No
Tipo de colecistectomía	☐ Programada ☐ Urgente
Abordaje colecistectomía	☐ Laparoscópica ☐ Abierta tras inicio por laparoscopia ☐ Abierta de entrada
Fecha colecistectomía	
Complicaciones colecistectomía	☐ Sí ☐ No
Tipo de complicaciones colecistectomía	☐ Fuga biliar ☐ Estenosis biliar ☐ Infección ☐ Hemorragia ☐ Lesión hepática ☐ Otras ☐ Muerte por complicación colecistectomía
Explica Otras complicaciones	

1ª Recurrencia

¿Ha tenido el paciente al menos una recurrencia biliar?	☐ Sí ☐ No
Fecha de la PRIMERA recurrencia	_____
¿Cómo consultó por la recurrencia?	☐ Ingreso hospitalario ☐ Solo visita a urgencias- altoado desde urgencias
¿Tuvo Pancreatitis aguda en esa primera recurrencia?	☐ Sí ☐ No
Gravedad de Pancreatitis aguda *Leve: No fallo orgánico ni complicación local *Moderada: Complicaciones locales ó Fallo orgánico < 48 horas (Creatinina $\geq 1,9$, PaO2/FiO2 < 300 (intubación), TAS < 90 que no remonta con fluidoterapia) *Grave: Fallo orgánico >48h (Creatinina $\geq 1,9$, PaO2/FiO2 < 300(intubación),TAS < 90 que no remonta con fluidoterapia)	☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave
¿Tuvo Colecistitis aguda en esa primera recurrencia?	☐ Sí ☐ No
Gravedad de Colecistitis aguda *Leve: Si no cumple criterios de moderada ni grave *Moderada (cumplir 2 criterios): Leucocitos >18.000, masa palpable dolorosa en hipocondro derecho, duración del cuadro >72h, forma gangrenosa o enfisematosa, absceso hepático o perivesicular, peritonitis biliar *Grave (cumplir 1 criterio): Hipotensión que requiere dopamina o noradrenalina, disminución del nivel de conciencia, PaO2/FiO2 < 300(intubación), Creatinina >2mg/dl, INR >1,5, < 100.000 plaquetas.	☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave
¿Tuvo Colangitis aguda en esa primera recurrencia?	☐ Sí ☐ No
Gravedad de Colangitis aguda *Leve: Si no cumple criterios de moderada ni grave *Moderada (cumplir 2 criterios): Leucocitos >12000 o < 4000, fiebre $\geq 39^{\circ}$, ≥ 75 años, Bilirrubina ≥ 5 , Albumina < 2,45 *Grave (cumplir 1 criterio): Hipotensión que requiere dopamina o noradrenalina, disminución del nivel de conciencia, PaO2/FiO2 < 300(intubación), Creatinina >2mg/dl, INR >1,5, < 100.000 plaquetas.	☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave
¿Tuvo coledocolitiasis en la primera recurrencia?	☐ No ☐ En pruebas de imagen pero NO en ERCP o ERCP no realizada ☐ Confirmada por CPRE o cirugía
Recurrencia en forma de Colico biliar (dolor biliar con o sin coledocolitiasis PERO SIN pancreatitis/colecistitis/colangitis)	☐ Sí ☐ No

Tabla suplementaria 1. Características demográficas, clínicas, de pruebas de imagen y técnicas terapéuticas.

	Todos N=3016	PA N=941	CCA N=831	CLA N=379	CD N=302	CB N=314	Comb N=249	p-valor
Características demográficas								
Edad (años)	74,6[59,7-84,1]	70,3[54,1-80,9]	78,29[66,0-85,8]	80,1[70,3-86,5]	70,5[53,9-83,0]	65,8[46,0-77,4]	79,4[69,7-87,1]	<0,001
Sexo								
Mujer	1538 (51,0)	510 (54,2)	374 (45,0)	173 (45,6)	166 (55,0)	186 (59,2)	129 (51,8)	<0,001
Varón	1478 (49,0)	431 (45,8)	457 (55,0)	206 (54,4)	136 (45,0)	128 (40,8)	120 (48,2)	
Tabaco								
Nunca	1473 (64,4)	481 (63,6)	380 (62,9)	166 (61,9)	152 (67,0)	157 (66,0)	137 (71,0)	<0,001
Ex-consumidor	509 (22,3)	157 (20,8)	166 (27,5)	75 (28,0)	29 (12,8)	44 (18,5)	38 (19,7)	
Consumo activo	304 (13,3)	118 (15,6)	58 (9,6)	27 (10,0)	46 (20,3)	37 (15,5)	18 (9,3)	
Alcohol								
Nunca	1689 (77,7)	558 (76,0)	447 (81,6)	185 (73,1)	164 (75,6)	178 (77,1)	157 (82,6)	0,008
Ex-consumidor	102 (4,7)	27 (3,7)	31 (5,7)	19 (7,5)	10 (4,6)	10 (4,3)	5 (2,6)	
Consumo activo	382 (17,6)	149 (20,3)	70 (12,8)	49 (19,4)	43 (19,8)	43 (18,6)	28 (14,7)	
Índice de comorbilidad de Charlson								
Cardiopatía isquémica	281 (9,3)	59 (6,3)	107 (12,9)	44 (11,6)	19 (6,3)	18 (5,7)	34 (13,7)	<0,001
Insuficiencia cardíaca	279 (9,3)	51 (5,4)	117 (14,1)	33 (8,7)	19 (6,3)	19 (6,1)	40 (16,1)	<0,001
Enfermedad vascular periférica	157 (5,2)	38 (4,0)	50 (6,0)	28 (7,4)	12 (4,0)	12 (3,8)	17 (6,8)	0,055
Enfermedad cerebro-vascular	298 (9,9)	61 (6,5)	109 (13,1)	46 (12,1)	29 (9,6)	20 (6,4)	33 (13,3)	<0,001
Demencia	272 (9,0)	57 (6,1)	109 (13,1)	43 (11,3)	16 (5,3)	17 (5,4)	30 (12,0)	<0,001
EPOC	393 (13,0)	104 (11,1)	135 (16,2)	60 (15,8)	31 (10,3)	28 (8,9)	35 (14,1)	0,001
Enfermedad reumática	97 (3,2)	30 (3,2)	27 (3,2)	6 (1,6)	10 (3,3)	8 (2,5)	16 (6,4)	0,035
Enfermedad péptica	134 (4,4)	31 (3,3)	39 (4,7)	20 (5,3)	19 (6,3)	13 (4,1)	12 (4,8)	0,283
Enfermedad hepática leve	83 (2,8)	23 (2,4)	21 (2,5)	15 (4,0)	11 (3,6)	10 (3,2)	3 (1,2)	0,115
Enfermedad hepática moderada/grave	44 (1,5)	8 (0,9)	17 (2,0)	9 (2,4)	6 (2,0)	2 (0,6)	2 (0,8)	

DM sin complicaciones	589 (19,5)	142 (15,1)	203 (24,4)	91 (24,0)	43 (14,2)	49 (15,6)	61 (24,5)	<0,001
DM con complicaciones	91 (3,0)	16 (1,7)	44 (5,3)	13 (3,4)	7 (2,3)	6 (1,9)	5 (2,0)	
Hemiplejía o paraplejía	22 (0,7)	8 (0,9)	9 (1,1)	1 (0,3)	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,8)	0,403
Enfermedad renal crónica	332 (11,0)	78 (8,3)	115 (13,8)	54 (14,2)	26 (8,6)	20 (6,4)	39 (15,7)	<0,001
Tumor sólido no metastásico	319 (10,6)	87 (9,2)	100 (12,0)	44 (11,6)	31 (10,3)	18 (5,7)	39 (15,7)	0,009
Tumor sólido metastásico	25 (0,8)	8 (0,9)	10 (1,2)	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,3)	3 (1,2)	
Leucemia	20 (0,7)	4 (0,4)	8 (1,0)	4 (1,1)	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,127
Linfoma	30 (1,0)	9 (1,0)	11 (1,3)	4 (1,1)	3 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,8)	0,778
SIDA	2 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,611
Índice de comorbilidad de Charlson (puntos)	1 [0-2]	1 [0-2]	2 [0-3]	1 [0-3]	1 [0-2]	0 [0-2]	1 [0-3]	<0,001
Comorbilidad baja (0-1)	1825 (60,5)	670 (71,2)	412 (49,6)	193 (50,9)	199 (65,9)	225 (71,7)	126 (50,6)	<0,001
Comorbilidad moderada (2)	515 (17,1)	119 (12,6)	166 (20,0)	84 (22,2)	47 (15,6)	54 (17,2)	45 (18,1)	
Comorbilidad alta (3 o más)	676 (22,4)	152 (16,2)	253 (30,4)	102 (26,9)	56 (18,5)	35 (11,1)	78 (31,3)	
<u>Características clínicas, de imagen y terapéuticas</u>								
Gravedad								
Leve	-	729 (77,5%)	559 (67,3%)	196 (51,7%)	-	-	-	
Moderada	-	157 (16,7%)	221 (26,6%)	146 (38,5%)	-	-	-	
Grave	-	55 (5,9%)	51 (6,1%)	37 (9,8%)	-	-	-	
Fracaso renal agudo	193 (6,4)	51 (5,4)	66 (8,0)	30 (7,9)	5 (1,7)	3 (1,0)	38 (15,3)	<0,001
Fracaso respiratorio agudo	56 (1,9)	30 (3,2)	8 (1,0)	5 (1,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	12 (4,8)	<0,001
Fracaso cardiovascular agudo	70 (2,3)	19 (2,0)	19 (2,3)	13 (3,4)	0 (0,0)	1 (0,3)	18 (7,2)	<0,001
Hemocultivos	266 (8,8)	28 (3,0)	76 (9,1)	109 (28,8)	1 (0,3)	4 (1,3)	48 (19,3)	<0,001
Cultivo biliar	148 (4,9)	2 (0,2)	133 (16,0)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (4,0)	<0,001
Ingreso en UCI	53 (1,8)	24 (2,6)	11 (1,3)	8 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (4,0)	<0,001
Estancia media en UCI (días)	4 [3-7]	6 [3-11,8]	4 [3-7]	2 [2-5,6]	-	-	3 [3,8-13,2]	0,033
Colecciones agudas peripancreáticas o pseudoquistes	116 (3,8)	97 (10,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	16 (6,5)	<0,001

Colección necrótica aguda o walled-off necrosis	99 (3,3)	88 (9,4)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (4,0)	0,359
Drenaje de colección necrótica	26 (12,1)	19 (10,3)	0 (0,0)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (19,2)	0,002
Colección perivesicular	151 (5,0)	0 (0,0)	127 (15,3)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (8,8)	<0,001
Absceso hepático	29 (1,0)	3 (0,3)	18 (2,2)	4 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	3 (1,2)	<0,001
Drenaje de absceso hepático	13 (44,8)	1 (33,3)	10 (55,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	0,228
Ecografía abdominal	2781 (92,2)	850 (90,4)	767 (92,4)	356 (93,9)	278 (92,1)	299 (95,2)	231 (92,8)	0,78
TAC	1096 (36,3)	451 (47,9)	266 (32,0)	98 (25,9)	95 (31,5)	65 (20,7)	121 (48,8)	<0,001
RM	746 (24,7)	254 (27,0)	116 (14,0)	115 (30,3)	106 (35,1)	98 (31,2)	57 (22,9)	<0,001
Ecoendoscopia	400 (13,3)	104 (11,1)	71 (8,5)	71 (18,7)	66 (21,9)	53 (16,9)	35 (14,1)	<0,001
Colelitiasis								0,028
No múltiple	1504 (49,9)	479 (50,9)	431 (51,9)	196 (51,7)	134 (44,4)	160 (50,9)	104 (41,8)	
Múltiple	1511 (50,1)	462 (49,1)	400 (48,1)	183 (48,3)	168 (55,6)	154 (49,1)	145 (58,2)	
Vía biliar								<0,001
No dilatada	1973 (65,4)	758 (80,5)	658 (79,2)	115 (30,3)	65 (21,5)	254 (80,9)	127 (51,0)	
Dilatada	1039 (34,6)	183 (19,5)	173 (20,8)	264 (69,7)	237 (78,5)	60 (19,1)	122 (49,0)	
Diámetro de la vía biliar dilatada (mm)	10 [9-13]	10 [9-12]	10 [9-12]	12 [9-14]	11 [9-13]	10 [9-10]	11 [9-14]	<0,001
Divertículo duodenal	222 (10,4)	28 (4,3)	42 (8,8)	70 (20,7)	45 (15,7)	10 (5,3)	27 (13,3)	<0,001
Páncreas divisum	31 (1,4)	12 (1,8)	7 (1,5)	2 (0,6)	6 (2,1)	3 (1,6)	1 (0,5)	0,471
CPRE¹	819 (27,2)	91 (9,7)	112 (13,5)	267 (70,4)	240 (79,5)	10 (3,2)	99 (39,8)	<0,001
Esfinterotomía	779 (95,1)	83 (91,2)	105 (93,8)	254 (95,1)	232 (96,7)	7 (70,0)	98 (99,0)	0,001
Canulación de Wirsung	156 (19,0)	27 (29,7)	19 (17,0)	45 (16,9)	46 (19,2)	1 (10,0)	18 (18,20)	0,136
Prótesis en Wirsung	107 (13,1)	15 (16,5)	13 (11,6)	35 (13,1)	32 (13,3)	0 (0,0)	12 (12,1)	0,740
CPRE exitosa	671 (81,9)	70 (79,5)	98 (89,9)	224 (84,5)	194 (81,5)	6 (66,7)	79 (82,3)	0,219
Prótesis biliar	142 (17,3)	9 (9,9)	20 (17,9)	54 (20,2)	36 (15,0)	3 (30,0)	20 (20,2)	0,174
Complicaciones	128 (15,6)	17 (18,7)	19 (17,0)	39 (14,6)	39 (16,3)	0 (0,0)	14 (14,1)	0,685
Pancreatitis	43 (5,2)	7 (41,4)	8 (42,1)	11 (28,2)	14 (35,9)	0 (0,0)	3 (21,4)	0,630
Sangrado	66 (8,0)	7 (41,2)	9 (47,4)	21 (53,8)	18 (46,2)	0 (0,0)	11 (78,6)	0,240

Perforación	7 (0,1)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (5,1)	4 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,473
Colangitis	11 (1,3)	2 (11,8)	1 (5,3)	4 (10,3)	4 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,722
Otra	8 (0,1)	2 (11,8)	1 (5,3)	2 (5,1)	2 (5,1)	0 (0,0)	1 (7,1)	0,894
CPTH²	8 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,8)	2 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0,139
CPTH exitosa	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (50,0)	-	0 (0,0)	0,554
Prótesis biliar	4 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	1 (50,0)	-	0 (0,0)	0,467
Complicaciones	0 (0,00)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	N/A
Colecistostomía³	243 (8,7)	3 (0,3)	216 (26,0)	6 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (7,2)	<0,001
Percutánea	205 (84,3)	1 (33,3)	187 (86,5)	3 (50,0)	-	-	14 (77,7)	
Guiada por USE	29 (12,0)	2 (66,7)	20 (9,2)	3 (50,0)	-	-	4 (22,2)	
Ambas	9 (3,7)	0 (0,0)	9 (4,2)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	
Complicaciones	11 (4,5)	0 (0,0)	9 (4,2)	1 (16,7)	-	-	1 (5,6)	0,516
Comienzo de UDCA al alta	94 (3,1)	23 (2,4)	13 (1,6)	27 (7,1)	15 (5,0)	9 (2,9)	7 (2,8)	<0,001
Estancia hospitalaria media (días)	7 [5-10]	6 [4-10]	8 [5-11]	8 [5-11]	7 [4-10]	4 [2-6]	9 [6-13]	<0,001
Tiempo medio de seguimiento (meses)	5,3 [2,1-12,4]	4,9 [2,1-11,2]	5,5 [2,2-12,5]	7,2 [3,0-17,3]	5,1 [1,4-11,5]	4,0 [1,8-8,4]	6,1[2,2-13,6]	<0,001

Datos presentados como: n (%); mediana (rango intercuartílico).

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM: Diabetes mellitus; SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; UCI: Unidad de cuidados intensivos; CPRE: Colangiopancreatografía retrograde Endoscópica; CPTH: Colangiografía percutánea transhepática percutánea; USE: Ultrasonografía endoscópica, UDCA: Ácido ursodesoxicólico; PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis sintomática; CB: Cólico biliar, Comb: cualquier combinación; N/A: No aplicable.

1: n (%) de los pacientes a los que se realizó CPRE.

2: n (%) de los pacientes a los que se realizó CPTH.

3: n (%) de los pacientes a los que se realizó Colecistostomía.

Tabla suplementaria 2. Valores analíticos para toda la muestral de pacientes así como subdivididos por motivo de ingreso.

			N= 3016	PA (N=941)	CCA (N=831)	CLA (N=379)	CD (N=302)	CB (N=314)	Comb (N=249)	p-valor
			N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
AST (U/l)	Primeras 24/48h del ingreso	≤35	712 (23,6)	222 (23,6)	326 (39,2)	28 (7,4)	32 (10,6)	72 (22,9)	32 (12,9)	<0,001
		>35	2304 (76,4)	719 (76,4)	505 (60,8)	351 (92,6)	270 (89,4)	242 (77,1)	217 (87,1)	
	Valor más elevado	≤35	528 (17,5)	171 (18,2)	232 (27,9)	23 (6,1)	25 (8,3)	62 (19,7)	15 (6,0)	<0,001
		>35	2488 (82,5)	770 (81,8)	599 (72,1)	356 (93,9)	277 (91,7)	252 (80,3)	234 (94,0)	
	Al alta	≤35	1517 (53,2)	564 (59,9)	555 (66,8)	170 (44,9)	107 (35,4)	139 (44,3)	146 (58,6)	<0,001
		>35	1335 (46,8)	377 (40,1)	276 (33,2)	209 (55,1)	195 (64,6)	175 (55,7)	103 (41,4)	
ALT (U/l)	Primeras 24/48h del ingreso	≤35	685 (22,7)	193 (20,5)	353 (42,5)	18 (4,7)	29 (9,6)	69 (22,0)	23 (9,2)	<0,001
		>35	2331 (77,3)	748 (79,5)	478 (57,5)	361 (95,3)	273 (90,4)	245 (78,0)	226 (90,8)	
	Valor más elevado	≤35	481 (15,9)	139 (14,8)	240 (28,9)	11 (2,9)	21 (7,0)	58 (18,5)	12 (4,8)	<0,001
		>35	2535 (84,1)	802 (85,2)	591 (71,1)	368 (97,1)	281 (93,0)	256 (81,5)	237 (95,2)	
	Al alta	≤35	1077 (35,7)	324 (34,4)	438 (52,7)	95 (25,1)	52 (17,2)	78 (24,8)	90 (36,1)	<0,001
		>35	1939 (64,3)	617 (65,6)	393 (47,3)	284 (74,9)	250 (82,8)	236 (75,2)	159 (63,9)	
GGT (U/l)	Primeras 24/48h del ingreso	≤78	616 (20,4)	196 (20,8)	291 (35,0)	14 (3,7)	25 (8,3)	65 (20,7)	25 (10,0)	<0,001
		>78	2400 (79,6)	745 (79,2)	540 (65,0)	365 (96,3)	277 (91,7)	249 (79,3)	224 (90,0)	
	Valor más elevado	≤78	408 (13,5)	140 (14,9)	176 (21,2)	8 (2,1)	20 (6,6)	53 (16,9)	11 (4,4)	<0,001
		>78	2608 (86,5)	801 (85,1)	655 (78,8)	371 (97,9)	282 (93,4)	261 (83,1)	238 (95,6)	
	Al alta	≤78	607 (20,1)	219 (23,3)	237 (28,5)	27 (7,1)	28 (9,3)	65 (20,7)	31 (12,4)	<0,001
		>78	2409 (79,9)	722 (76,7)	594 (71,5)	352 (92,9)	274 (90,7)	249 (79,3)	218 (87,6)	
FA (U/l)	Primeras 24/48h del ingreso	≤150	1663 (55,1)	613 (65,1)	536 (64,5)	128 (33,8)	94 (31,1)	204 (65,0)	88 (35,3)	<0,001
		>150	1353 (44,9)	328 (34,9)	295 (35,5)	251 (66,2)	208 (68,9)	110 (35,0)	161 (64,7)	
	Valor más elevado	≤150	1186 (39,3)	477 (50,7)	368 (44,3)	69 (18,2)	57 (18,9)	161 (51,3)	54 (21,7)	<0,001

		>150	1830 (60,7)	464 (49,3)	463 (55,7)	310 (81,8)	245 (81,1)	153 (48,7)	195 (78,3)	
	Al alta	≤150	1797 (59,6)	662 (70,4)	539 (64,9)	147 (38,8)	112 (37,1)	220 (70,1)	117 (47,0)	<0,001
		>150	1219 (40,4)	279 (29,6)	292 (35,1)	232 (61,2)	190 (62,9)	94 (29,9)	132 (53,0)	
Bilirrubina (mg/dl)	Primeras 24/48h del ingreso	≤1,2	1144 (37,9)	451 (47,9)	391 (47,1)	43 (11,3)	60 (19,9)	148 (47,1)	51 (20,5)	<0,001
		>1,2	1872 (62,1)	490 (52,1)	440 (52,9)	336 (88,7)	242 (80,1)	166 (52,9)	198 (79,5)	
	Valor más elevado	≤1,2	1012 (33,6)	421 (44,7)	349 (42,0)	28 (7,4)	45 (14,9)	135 (43,0)	34 (13,7)	<0,001
		>1,2	2004 (66,4)	520 (55,3)	482 (58,0)	351 (92,6)	257 (85,1)	179 (57,0)	215 (86,3)	
	Al alta	≤1,2	2300 (76,3)	821 (87,2)	674 (81,1)	216 (57,0)	159 (52,6)	247 (78,7)	183 (73,5)	<0,001
		>1,2	716 (23,7)	120 (12,8)	157 (18,9)	163 (43,0)	143 (47,4)	67 (21,3)	66 (26,5)	
Leucocitos (/mm3)	Primeras 24/48h del ingreso	≤11000	1535 (50,9)	409 (43,5)	346 (41,6)	198 (52,2)	247 (81,8)	239 (76,1)	96 (38,6)	<0,001
		>11000	1481 (49,1)	532 (56,5)	485 (58,4)	181 (47,8)	55 (18,2)	75 (23,9)	153 (61,4)	
	Valor más elevado	≤11000	1288 (42,7)	327 (34,8)	280 (33,7)	163 (43,0)	224 (74,2)	227 (72,3)	67 (26,9)	<0,001
		>11000	1728 (57,3)	614 (65,2)	551 (66,3)	216 (57,0)	78 (25,8)	87 (27,7)	182 (73,1)	
	Al alta	≤11000	2668 (88,5)	786 (83,5)	724 (87,1)	351 (92,6)	285 (94,4)	303 (96,5)	219 (88,0)	<0,001
		>11000	348 (11,5)	155 (16,5)	107 (12,9)	28 (7,4)	17 (5,6)	11 (3,5)	30 (12,0)	
Neutrófilos (/mm3)	Primeras 24/48h del ingreso	≤8500	1421 (47,1)	376 (40,0)	315 (37,9)	167 (44,1)	242 (80,1)	239 (76,1)	82 (32,9)	<0,001
		>8500	1595 (52,9)	565 (60,0)	516 (62,1)	212 (55,9)	60 (19,9)	75 (23,9)	167 (67,1)	
	Valor más elevado	≤8500	1193 (39,6)	305 (32,4)	254 (30,6)	136 (35,9)	212 (70,2)	228 (72,6)	58 (23,3)	<0,001
		>8500	1823 (60,4)	636 (67,6)	577 (69,4)	243 (64,1)	90 (29,8)	86 (27,4)	191 (76,7)	
	Al alta	≤8500	2744 (91,0)	822 (87,4)	752 (90,5)	356 (93,9)	285 (94,4)	306 (97,5)	223 (89,6)	<0,001
		>8500	272 (9,0)	119 (12,6)	79 (9,5)	23 (6,1)	17 (5,6)	8 (2,5)	26 (10,4)	
Linfocitos (/mm3)	Primeras 24/48h del ingreso	≤4500	2989 (99,1)	925 (98,3)	828 (99,6)	378 (99,7)	300 (99,3)	311 (99,0)	247 (99,2)	0,043
		>4500	27 (0,9)	16 (1,7)	3 (0,4)	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (1,0)	2 (0,8)	
	Valor más elevado	≤4500	2984 (98,9)	924 (98,2)	829 (99,8)	376 (99,2)	300 (99,3)	310 (98,7)	245 (98,4)	0,037
		>4500	32 (1,1)	17 (1,8)	2 (0,2)	3 (0,8)	2 (0,7)	4 (1,3)	4 (1,6)	
	Al alta	≤4500	3001 (99,5)	933 (99,1)	831 (100,0)	377 (99,5)	301 (99,7)	313 (99,7)	246 (98,8)	0,094

		>4500	15 (0,5)	8 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	3 (1,2)	
Hematocrito (%)	Primeras 24/48h del ingreso	≤47(M)/51(V)	2920 (96,8)	897 (95,3)	811 (97,6)	371 (97,9)	294 (97,4)	306 (97,5)	241 (96,8)	0,061
		>47(M)/51(V)	96 (3,2)	44 (4,7)	20 (2,4)	8 (2,1)	8 (2,6)	8 (2,5)	8 (3,2)	
	Valor más elevado	≤47(M)/51(V)	2898 (96,1)	889 (94,5)	806 (97,0)	368 (97,1)	292 (96,7)	301 (95,9)	242 (97,2)	0,063
		>47(M)/51(V)	118 (3,9)	52 (5,5)	25 (3,0)	11 (2,9)	10 (3,3)	13 (4,1)	7 (2,8)	
	Al alta	≤47(M)/51(V)	2993 (99,2)	936 (99,5)	827 (99,5)	374 (98,7)	299 (99,0)	308 (98,1)	249 (100,0)	0,058
		>47(M)/51(V)	23 (0,8)	5 (0,5)	4 (0,5)	5 (1,3)	3 (1,0)	6 (1,9)	0 (0,0)	
Urea (mg/dl)	Primeras 24/48h del ingreso	≤54	2319 (76,9)	759 (80,7)	598 (72,0)	262 (69,1)	248 (82,1)	266 (84,7)	186 (74,7)	<0,001
		>54	697 (23,1)	182 (19,3)	233 (28,0)	117 (30,9)	54 (17,9)	48 (15,3)	63 (25,3)	
	Valor más elevado	≤54	2089 (69,3)	701 (74,5)	515 (62,0)	240 (63,3)	231 (76,5)	258 (82,2)	144 (57,8)	<0,001
		>54	927 (30,7)	240 (25,5)	316 (38,0)	139 (36,7)	71 (23,5)	56 (17,8)	105 (42,2)	
	Al alta	≤54	2602 (86,3)	828 (88,0)	697 (83,9)	322 (85,0)	261 (86,4)	278 (88,5)	216 (86,7)	0,138
		>54	414 (13,7)	113 (12,0)	134 (16,1)	57 (15,0)	41 (13,6)	36 (11,5)	33 (13,3)	
PCR (mg/l)	Primeras 24/48h del ingreso	≤5	537 (17,8)	229 (24,3)	82 (9,9)	25 (6,6)	72 (23,8)	105 (33,4)	24 (9,6)	<0,001
		>5	2479 (82,2)	712 (75,7)	749 (90,1)	354 (93,4)	230 (76,2)	209 (66,6)	225 (90,4)	
	Valor más elevado	≤5	144 (4,8)	27 (2,9)	15 (1,8)	1 (0,3)	39 (12,9)	62 (19,7)	0 (0,0)	<0,001
		>5	2872 (95,2)	914 (97,1)	816 (98,2)	378 (99,7)	263 (87,1)	252 (80,3)	249 (100,0)	
	Al alta	≤5	361 (12,0)	79 (8,4)	70 (8,4)	30 (7,9)	81 (26,8)	83 (26,4)	18 (7,2)	<0,001
		>5	2655 (88,0)	862 (91,6)	761 (91,6)	349 (92,1)	221 (73,2)	231 (73,6)	231 (92,8)	

Datos presentados como: n (%)

AST: Aspartato Aminotransferasa; ALT: Alanina Aminotransferasa; GGT: Gamma Glutamyl Transferasa; FA: Fosfatasa alcalina; PCR: Proteína C Reactiva; M: Mujer; V: Varón; PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis sintomática; CB: Cólico biliar, Comb: cualquier combinación.

Tabla suplementaria 3. Características basales, índice de supervivencia a los 3, 6 y 12 meses y análisis bivalente de las variables analíticas en la muestra general: N=3016.

Marcador	Momento temporal	Unidades	N valida	N (%)	S3	S6	S12	p-valor	HR no ajustada	IC 95%
AST (U/l)	Primeras 24/48h del ingreso	≤35	3016	712 (23,6)	0,79	0,72	0,61	0,445	1	
		>35		2304 (76,4)	0,79	0,71	0,63		0,94	0,82-1,09
	Valor más elevado	≤35	3016	528 (17,5)	0,79	0,73	0,64	0,779	1	
		>35		2488 (82,5)	0,79	0,71	0,63		1,02	0,87-1,20
	Al alta	≤35	2852	1517 (53,2)	0,79	0,72	0,63	0,434	1	
		>35		1335 (46,8)	0,78	0,70	0,63		1,05	0,93-1,19
ALT (U/l)	Primeras 24/48h del ingreso	≤35	3016	685 (22,7)	0,80	0,73	0,65	0,494	1	
		>35		2331 (77,3)	0,78	0,71	0,62		1,05	0,91-1,22
	Valor más elevado	≤35	2812	481 (15,9)	0,80	0,75	0,67	0,147	1	
		>35		2535 (84,1)	0,79	0,71	0,62		1,13	0,96-1,35
	Al alta	≤35	3016	1077 (35,7)	0,81	0,73	0,64	0,278	1	
		>35		1939 (64,3)	0,78	0,70	0,62		1,07	0,94-1,22
GGT (U/l)	Primeras 24/48h del ingreso	≤78	3016	616 (20,4)	0,81	0,73	0,64	0,373	1	
		>78		2400 (79,6)	0,78	0,71	0,62		1,07	0,92-1,25
	Valor más elevado	≤78	3016	408 (13,5)	0,82	0,73	0,66	0,309	1	
		>78		2608 (86,5)	0,78	0,71	0,62		1,10	0,92-1,32
	Al alta	≤78	3016	607 (20,1)	0,81	0,72	0,64	0,499	1	
		>78		2409 (79,9)	0,78	0,71	0,62		1,05	0,90-1,23
FA (U/l)	Primeras 24/48h del ingreso	≤150	3016	1663 (55,1)	0,78	0,71	0,63	0,943	1	
		>150		1353 (44,9)	0,78	0,71	0,63		1,00	0,80-1,13
	Valor más elevado	≤150	3016	1186 (39,3)	0,78	0,71	0,63	0,493	1	

		>150		1830 (60,7)	0,79	0,72	0,63		0,96	0,84-1,09
	Al alta	≤150	3016	1797 (59,6)	0,79	0,71	0,63	0,845	1	
		>150		1219 (40,4)	0,79	0,71	0,62		1,01	0,89-1,15
Bilirrubina (mg/dl)	Primeras 24/48h del ingreso	≤1,2	3016	1144 (37,9)	0,79	0,70	0,61	0,113	1	
		>1,2		1872 (62,1)	0,79	0,72	0,64		0,90	0,80-1,02
	Valor más elevado	≤1,2	3016	1012 (33,6)	0,79	0,71	0,61	0,454	1	
		>1,2		2004 (66,4)	0,79	0,71	0,64		0,95	0,84-1,08
	Al alta	≤1,2	3016	2300 (76,3)	0,79	0,72	0,63	0,956	1	
		>1,2		716 (23,7)	0,78	0,69	0,63		1,00	0,86-1,15
Leucocitos (/mm3)	Primeras 24/48h del ingreso	≤11000	3016	1535 (50,9)	0,77	0,69	0,61	0,018	1	
		>11000		1481 (49,1)	0,81	0,74	0,65		0,86	0,76-0,98
	Valor más elevado	≤11000	3016	1288 (42,7)	0,76	0,67	0,59	<0,001	1	
		>11000		1728 (57,3)	0,81	0,75	0,66		0,78	0,69-0,88
	Al alta	≤11000	3016	2668 (88,5)	0,79	0,71	0,62	0,655	1	
		>11000		348 (11,5)	0,79	0,75	0,68		0,97	0,79-1,16
Neutrófilos (/mm3)	Primeras 24/48h del ingreso	≤8500	3016	1421 (47,1)	0,77	0,69	0,61	0,004	1	
		>8500		1595 (52,9)	0,80	0,73	0,65		0,88	0,78-0,99
	Valor más elevado	≤8500	3016	1193 (39,6)	0,76	0,67	0,59	<0,001	1	
		>8500		1823 (60,4)	0,81	0,74	0,66		0,78	0,69-0,89
	Al alta	≤8500	3016	2744 (91,0)	0,79	0,71	0,63	0,911	1	
		>8500		272 (9,0)	0,78	0,73	0,66		0,98	0,80-1,23
Linfocitos (/mm3)	Primeras 24/48h del ingreso	≤4500	3016	2989 (99,1)	0,79	0,71	0,63	0,865	1	
		>4500		27 (0,9)	0,76	0,69	0,69		0,94	0,45-1,98
	Valor más elevado	≤4500	3016	2984 (98,9)	0,79	0,71	0,63	0,492	1	
		>4500		32 (1,1)	0,84	0,74	0,67		0,78	0,39-1,57
	Al alta	≤4500	3016	3001 (99,5)	0,79	0,71	0,63	0,964	1	

		>4500		15 (0,5)	0,86	0,66	0,55		1,02	0,42-2,46
Hematocrito (%)	Primeras 24/48h del ingreso	≤47 M/51 V	3016	2920 (96,8)	0,79	0,71	0,63	0,392	1	
		≤47 M/51 V		96 (3,2)	0,74	0,66	0,58		1,16	0,83-1,61
	Valor más elevado	≤47 M/51 V	3016	2898 (96,1)	0,79	0,71	0,63	0,361	1	
		≤47 M/51 V		118 (3,9)	0,74	0,66	0,60		1,15	0,85-1,55
	Al alta	≤47 M/51 V	3016	2993 (99,2)	0,79	0,71	0,63	0,023	1	
		≤47 M/51 V		23 (0,8)	0,53	0,47	0,47		1,96	1,08-3,55
Urea (mg/l)	Primeras 24/48h del ingreso	≤54	3016	2319 (76,9)	0,78	0,70	0,62	0,008	1	
		>54		697 (23,1)	0,82	0,76	0,65		0,82	0,70-0,95
	Valor más elevado	≤54	3016	2089 (69,3)	0,77	0,69	0,61	<0,001	1	
		>54		927 (30,7)	0,83	0,77	0,68		0,75	0,65-0,85
	Al alta	≤54	3016	2602 (86,3)	0,78	0,71	0,62	0,06	1	
		>54		414 (13,7)	0,83	0,78	0,67		0,82	0,67-1,01
PCR (mg/l)	Primeras 24/48h del ingreso	≤5	3016	537 (17,8)	0,75	0,68	0,58	0,019	1	
		>5		2479 (82,2)	0,80	0,72	0,64		0,83	0,71-0,97
	Valor más elevado	≤5	3016	144 (4,8)	0,75	0,70	0,59	0,266	1	
		>5		2872 (95,2)	0,79	0,71	0,63		0,85	0,64-1,13
	Al alta	≤5	3016	361 (12,0)	0,76	0,67	0,59	0,122	1	
		>5		2655 (88,0)	0,79	0,72	0,63		0,87	0,72-1,04

Datos presentados como: n (%).

AST: Aspartato Aminotransferasa; ALT: Alanina Aminotransferasa; GGT: Gamma Glutamil Transferasa; FA: Fosfatasa Alcalina; PCR: Proteína C Reactiva; M: Mujer; V: Varón. HR: Hazard Ratio. IC: Intervalo de confianza.

Tabla suplementaria 4. Tasa de supervivencia a 3,6 y 12 meses, análisis bivalente y multivalente de las variables demográficas, clínicas, de imagen, terapéuticas y analíticas de mayor interés en la subpoblación de pancreatitis aguda. N=941.

	S3	S6	S12	p-valor	HR No ajustada (IC 95%)	HR Ajustada (IC 95%)
Edad (años)						
≤54	0,66	0,57	0,39	<0,001	1	1
>54	0,80	0,72	0,65		0,51 (0,41-0,64)	0,58 (0,38-0,90)
Sexo						
Mujer	0,75	0,67	0,57	0,145	1	
Varón	0,79	0,71	0,62		0,85 (0,70- 1,06)	
Índice de comorbilidad de Charlson (puntos)						
Bajo (0-1)	0,75	0,68	0,59	0,533	1	1
Medio (2)	0,78	0,67	0,54		1,16 (0,86-1,56)	0,61 (0,38-0,98)
Alto (3)	0,82	0,71	0,63		0,94 (0,71-1,25)	0,82 (0,51-1,31)
Diabetes						
No	0,77	0,68	0,60	0,279	1	
Sin complicaciones	0,78	0,69	0,58		1,18 (0,90-1,56)	
Con complicaciones	0,75	0,75	0,32		1,51 (0,75-3,05)	
Enfermedad renal crónica						
No	0,76	0,67	0,58	0,048	1	
Si	0,88	0,79	0,70		0,66 (0,44-0 ,99)	
Fracaso renal agudo						
No	0,77	0,68	0,59	0,699	1	
Si	0,79	0,73	0,61		0,91 (0,57-1,45)	
Fracaso respiratorio agudo						
No	0,77	0,69	0,59	0,259	1	
Si	0,73	0,65	0,48		1,33 (0,80-2,04)	
Fracaso cardiovascular agudo						
No	0,77	0,68	0,59	0,441	1	
Si	0,89	0,89	0,54		0,71 (0,30-1,71)	
Ingreso en UCI						
No	0,77	0,68	0,59	0,351	1	
Si	0,88	0,78	0,64		0,70 (0,33-1,48)	
Vía biliar						
No dilatada	0,77	0,69	0,58	0,384	1	
Dilatada	0,76	0,68	0,62		0,89 (0,67-1,16)	
Colelitiasis múltiple						
No	0,79	0,72	0,66	0,002	1	1
Si	0,74	0,64	0,51		1,40 (1,14-1,74)	1,30 (1,05-1,61)
Divertículo duodenal						
No	0,77	0,69	0,59	0,909	1	
Si	0,71	0,63	0,63		0,97 (0,53-1,76)	
Páncreas divisum						
No	0,77	0,68	0,59	0,790	1	
Si	0,92	0,83	0,83		0,89 (0,37-2,15)	
Esfinterotomía						
No	0,77	0,68	0,58	0,104	1	
Si	0,78	0,74	0,72		0,71 (0,47-1,08)	

Colecistostomía						-
No	0,77	0,69	0,59	0,152	NA	
Endoscópica	0,50	,	,			
Percutánea	1,00	1,00	,			
AST valor más elevado (U/l)						-
≤35	0,83	0,77	0,66	0,097	1	
>35	0,75	0,66	0,58		1,27 (0,95-1,70)	
ALT primeras 24/48h del ingreso (U/l)						-
≤35	0,86	0,78	0,70	0,008	1	
>35	0,74	0,66	0,56		1,45 (1,10-1,92)	
ALT valor más elevado (U/l)						-
≤35	0,84	0,77	0,71	0,013	1	
>35	0,76	0,67	0,57		1,49 (1,08-2,06)	
GGT primeras 24/48h del ingreso (U/l)						-
≤78	0,87	0,74	0,65	0,028	1	
>78	0,74	0,67	0,58		1,35 (1,00-1,78)	
GGT valor más elevado (U/l)						-
≤78	0,89	0,76	0,66	0,054	1	
>78	0,75	0,67	0,58		1,35 (0,99-1,85)	
GGT al alta (U/l)						
≤78	0,83	0,73	0,65	0,049	1	1
>78	0,75	0,67	0,57		1,29 (0,99-1,67)	1,37 (1,00-1,88)
FA primeras 24/48h del ingreso (U/l)						-
≤150	0,77	0,69	0,60	0,248	1	
>150	0,76	0,67	0,56		1,13 (0,91-1,41)	
Bilirrubina valor más elevado (mg/dl)						-
≤1,2	0,80	0,71	0,61	0,196	1	
>1,2	0,75	0,66	0,58		1,15 (0,93-1,42)	
Bilirrubina al alta (mg/dl)						-
≤1,2	0,78	0,70	0,60	0,220	1	
>1,2	0,71	0,58	0,52		1,20 (0,89-1,61)	
Leucocitos valor más elevado (/mm3)						-
≤11000	0,73	0,64	0,56	0,183	1	
>11000	0,79	0,71	0,61		0,86 (0,69-1,07)	
Linfocitos valor más elevado (/mm3)						-
≤4500	0,77	0,68	0,59	0,146	1	
>4500	0,88	0,88	0,75		0,44 (0,14-1,37)	
PCR valor más elevado (mg/l)						-
≤5	0,73	0,51	0,43	0,222	1	
>5	0,76	0,69	0,59		0,69 (0,38-1,26)	
PCR al alta (mg/l)						-
≤5	0,71	0,59	0,51	0,070	1	
>5	0,77	0,69	0,60		0,73 (0,51-1,03)	

UCI: Unidad de cuidados intensivos; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma Glutamyl transferasa; FA: Fosfatasa alcalina; S3, S6, S12: Índice de supervivencia a 3,6 y 12 meses respectivamente; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza,

NA: No aplicable

-: No introducido en el modelo multivariante

Los parámetros analíticos con un p valor ≤ 0,25 en el análisis bivariado son los mostrados en la tabla

Tabla suplementaria 5. Tasa de supervivencia a 3,6 y 12 meses, análisis bivariante y multivariante de las variables demográficas, clínicas, de imagen, terapéuticas y analíticas de mayor interés en la subpoblación de colecistitis aguda. N=831.

	S3	S6	S12	p-valor	HR No ajustada (IC 95%)	HR Ajustada (IC 95%)
Edad (años)						
≤54	0,67	0,61	0,52	<0,001	1	1
>54	0,80	0,72	0,63		0,57 (0,41-0,80)	0,30 (0,18-0,52)
Sexo						
Mujer	0,78	0,70	0,60	0,146	1	-
Varón	0,80	0,72	0,63		0,84 (0,67-1,06)	
Índice de comorbilidad de Charlson (puntos)						
Bajo (0-1)	0,78	0,72	0,64	0,580	1	1
Medio (2)	0,80	0,70	0,57		1,16 (0,87-1,56)	0,81 (0,37-1,75)
Alto (3)	0,79	0,71	0,63		1,01 (0,77-1,33)	2,09 (1,04-4,18)
Diabetes						
No	0,79	0,71	0,62	0,778	1	-
Sin complicaciones	0,78	0,70	0,60		0,99 (0,76-1,31)	
Con complicaciones	0,83	0,73	0,73		0,82 (0,47-1,43)	
Enfermedad renal crónica						
No	0,78	0,70	0,61	0,301	1	-
Si	0,82	0,75	0,68		0,83 (0,58-1,18)	
Fracaso renal agudo						
No	0,79	0,71	0,62	0,831	1	-
Si	0,79	0,71	0,61		1,05 (0,69-1,59)	
Fracaso respiratorio agudo						
No	0,79	0,71	0,62	0,910	1	-
Si	0,66	0,66	0,66		0,92 (0,23-3,70)	
Fracaso cardiovascular agudo						
No	0,79	0,71	0,62	0,042	1	1
Si	0,63	0,57	0,43		1,90 (1,02-3,58)	1,93 (1,02-3,64)
Ingreso en UCI						
No	0,79	0,71	0,62	0,585	1	-
Si	0,61	0,61	0,61		1 (0,49-3,53)	
Vía biliar						
No dilatada	0,77	0,69	0,60	0,096	1	-
Dilatada	0,85	0,79	0,69		0,78 (0,58-1,05)	
Colelitiasis múltiple						
No	0,82	0,75	0,66	0,021	1	1
Si	0,76	0,67	0,57		1,31 (1,04-1,66)	1,32 (1,04-1,67)
Divertículo duodenal						
No	0,80	0,71	0,62	0,148	1	-
Si	0,64	0,64	0,56		1,42 (0,88-2,29)	
Páncreas divisum						
No	0,79	0,71	0,62	0,936	1	-
Si	1,00	0,80	0,60		1,05 (0,34-3,27)	

Esfinterotomía						-
No	0,79	0,71	0,62	0,761	1	
Si	0,80	0,71	0,63		0,95 (0,66-1,35)	
Colecistostomía						-
No	0,78	0,71	0,61	0,193		
Endoscópica	0,89	0,82	0,75		0,96 (0,83-1,10)	
Percutánea	0,80	0,70	0,61			
AST primeras 24/48h del ingreso (U/l)						-
≤35	0,76	0,68	0,60	0,143	1	
>35	0,81	0,73	0,63		0,84 (0,66-1,06)	
ALT valor más elevado (U/l)						-
≤35	0,79	0,73	0,67	0,41	1	
>35	0,79	0,70	0,60		1,11 (0,86-1,45)	
FA primeras 24/48h del ingreso (U/l)						-
≤150	0,80	0,72	0,65	0,164	1	
>150	0,77	0,69	0,57		1,19 (0,94-1,51)	
FA al alta (U/l)						-
≤150	0,80	0,72	0,65	0,124	1	
>150	0,76	0,69	0,57		1,21 (0,95-1,53)	
Bilirrubina al alta (mg/dl)						-
≤1,2	0,78	0,70	0,61	0,220	1	
>1,2	0,81	0,74	0,68		0,82 (0,60-1,12)	
Leucocitos valor más elevado (/mm3)						-
≤11000	0,76	0,67	0,58	0,050	1	
>11000	0,80	0,73	0,64		0,79 (0,62-1,00)	
Leucocitos al alta (/mm3)						-
≤11000	0,78	0,70	0,60	0,080	1	
>11000	0,82	0,79	0,76		0,70 (0,46-1,04)	
Urea valor más elevado valor (mg/dl)						-
≤54	0,78	0,69	0,60	0,161	1	
>54	0,80	0,75	0,66		0,84 (0,66-1,07)	
PCR valor más elevado (mg/l)						-
≤5	0,80	0,80	0,80	0,202	1	
>5	0,79	0,71	0,62		2,08 (0,67-6,49)	

UCI: Unidad de cuidados intensivos; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina Aminotransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; PCR: Proteína C reactiva; S3, S6, S12: Índice de supervivencia a 3,6 y 12 meses respectivamente ; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza.

-: No introducido en el modelo multivariante.

Los parámetros analíticos con un p valor ≤ 0,25 en el análisis bivariado son los mostrados en la tabla.

Tabla suplementaria 6. Tasa de supervivencia a 3,6 y 12 meses, análisis bivalente y multivalente de las variables demográficas, clínicas, de imagen, terapéuticas y analíticas de mayor interés en la subpoblación de colangitis aguda. N=379.

	S3	S6	S12	p-valor	HR No ajustada (IC 95%)	HR Ajustada (IC 95%)
Edad (años)						
≤54	0,77	0,65	0,48	0,006	1	1
>54	0,86	0,80	0,72		0,44 (0,24-0,81)	0,41 (0,22-0,76)
Sexo						
Mujer	0,87	0,82	0,74	0,439		
Varón	0,84	0,77	0,68		1,16 (0,79-1,71)	
Índice de comorbilidad de Charlson (puntos)						
Bajo (0-1)	0,85	0,78	0,70	0,391	1	
Medio (2)	0,82	0,78	0,69		1,00 (0,63-1,60)	
Alto (3)	0,88	0,82	0,75		0,73 (0,46-1,18)	
Diabetes						
No	0,87	0,82	0,75	0,069		
Sin complicaciones	0,77	0,70	0,63		1,62 (1,07-2,44)	
Con complicaciones	0,92	0,76	0,59		1,27 (0,51-3,15)	
Enfermedad renal crónica						
No	0,84	0,78	0,70	0,036	1	
Si	0,92	0,88	0,78		0,49 (0,25-0,97)	
Enfermedad hepática						
No	0,87	0,81	0,73	0,004	1	1
Leve	0,59	0,51	0,51		2,35 (1,09-5,08)	2,85 (1,31-6,20)
Moderada o grave	0,44	0,44	0,44		2,87 (1,25-6,60)	4,16 (1,77-9,77)
Fracaso renal agudo						
No	0,85	0,79	0,71	0,711	1	
Si	0,86	0,78	0,67		1,13 (0,59-2,17)	
Fracaso respiratorio agudo						
No	0,85	0,79	0,71	0,694	1	
Si	1,00	1,00	1,00		0,68 (0,09-4,85)	
Fracaso cardiovascular agudo						
No	0,85	0,79	0,71	0,932	1	
Si	0,77	0,77	0,77		0,96 (0,35- 2,60)	
Ingreso en UCI						
No	0,85	0,79	0,71	0,754		
Si	0,75	0,75	0,75		0,80 (0,19- 3,25)	
Vía biliar						
No dilatada	0,85	0,77	0,65	0,253	1	
Dilatada	0,85	0,80	0,74		0,79 (0,53-1,18)	
Colelitiasis múltiple						
No	0,86	0,80	0,71	0,993	1	
Si	0,84	0,78	0,71		1 (0,68-1,46)	
Divertículo duodenal						
No	0,84	0,79	0,71	0,670	1	

Si	0,91	0,80	0,70		0,90 (0,54-1,49)	
Páncreas divisum						-
No	0,85	0,79	0,71	0,411	NA	
Si	1,00	1,00	1,00			
Esfinterotomía						
No	0,76	0,69	0,59	<0,001	1	1
Si	0,89	0,84	0,77		0,50 (0,34-0,73)	0,47 (0,32-0,70)
Colecistostomía						-
No	0,85	0,79	0,71	0,390	NA	
Endoscópica	1,00	1,00	1,00			
Percutánea	1,00	1,00	1,00			
ALT primeras 24/48h del ingreso (U/l)						-
≤35	0,67	0,67	0,44	0,046	1	
>35	0,86	0,80	0,72		0,49 (0,24-1,00)	
ALT valor más elevado (U/l)						-
≤35	0,55	0,55	0,36	0,008	1	
>35	0,86	0,80	0,72		0,34 (0,15-0,78)	
GGT al alta (U/l)						-
≤78	0,81	0,72	0,56	0,248	1	
>78	0,85	0,80	0,72		0,68 (0,36-1,31)	
FA valor más elevado (U/l)						-
≤150	0,78	0,73	0,64	0,056	1	
>150	0,87	0,80	0,72		0,65 (0,42-1,01)	
Leucocitos valor más elevado /mm3)						-
≤11000	0,83	0,74	0,64	0,046	1	
>11000	0,88	0,84	0,78		0,68 (0,46-0,99)	
Leucocitos al alta (/mm3)						-
≤11000	0,82	0,72	0,65	0,039	1	
>11000	0,88	0,84	0,75		0,67 (0,45-0,98)	
Neutrófilos valor más elevada /mm3)						-
≤4500	0,80	0,72	0,65	0,044	1	
>4500	0,88	0,83	0,74		0,68 (0,46-0,99)	
Hematocrito valor más elevado (%)						-
≤47(M)/51(V)	0,85	0,80	0,72	0,004	1	
>47(M)/51(V)	0,82	0,55	0,36		2,87 (1,33-6,21)	
Hematocrito al alta (%)						
≤47(M)/51(V)	0,85	0,80	0,71	0,001	1	1
>47(M)/51(V)	0,60	0,40	0,40		4,56 (1,67-12,44)	3,33 (1,20-9,28)
Urea primeras 24/48h del ingreso mg/dl)						-
≤54	0,84	0,77	0,69	0,040	1	
>54	0,89	0,84	0,76		0,64 (0,41-0,98)	
Urea valor más elevado (mg/dl)						-
≤54	0,84	0,77	0,68	0,027	1	
>54	0,87	0,82	0,76		0,63 (0,42-0,96)	
Urea al alta (mg/dl)						-
≤54	0,84	0,78	0,69	0,042	1	
>54	0,89	0,87	0,81		0,51 (0,27-0,99)	
PCR primeras 24/48h del ingreso (mg/l)						-
≤5	0,96	0,87	0,87	0,065	1	
>5	0,84	0,78	0,70		2,82 (0,89-8,88)	

UCI: Unidad de cuidados intensivos; ALT: Alanina Aminotransferasa; GGT: Gamma Glutamil Transferasa; FA: Fosfatasa alcalina; PCR: Proteína C reactiva; S3, S6, S12: Índice de supervivencia a 3,6 y 12 meses respectivamente ; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza.

NA: No aplicable.

-: No introducido en el modelo multivariante.

Los parámetros analíticos con un p valor $\leq 0,25$ en el análisis bivariado son los mostrados en la tabla.

Tabla suplementaria 7. Tasa de supervivencia a 3,6 y 12 meses, análisis bivariente y multivariante de las variables demográficas, clínicas, de imagen, terapéuticas y analíticas de mayor interés en la subpoblación de coledocolitiasis. N=302.

	S3	S6	S12	p-valor	HR No ajustada (IC 95%)	HR Ajustada (IC 95%)
Edad (años)						-
≤54	0,76	0,73	0,62	0,273	1	
>54	0,80	0,76	0,71		0,76 (0,47-1,24)	
Sexo						-
Mujer	0,83	0,77	0,70	0,693	1	
Varón	0,74	0,73	0,69		1,09 (0,71-1,67)	
Índice de comorbilidad de Charlson (puntos)						-
Bajo (0-1)	0,75	0,72	0,66	0,193	1	
Medio (2)	0,84	0,79	0,66		0,73 (0,40-1,36)	
Alto (3)	0,86	0,84	0,84		0,59 (0,32-1,10)	
Diabetes						-
No	0,78	0,75	0,68	0,371	1	
Sin complicaciones	0,81	0,75	0,71		0,84 (0,46-1,55)	
Con complicaciones	1,00	1,00	1,00		NA	
Enfermedad renal crónica						-
No	0,78	0,74	0,68	0,417	1	
Si	0,87	0,87	0,81		0,71 (0,31-1,63)	
Fracaso renal agudo						-
No	0,78	0,75	0,70	0,897	NA	
Si	1,00	1,00	,			
Fracaso respiratorio agudo						-
No	0,78	0,75	0,70	0,629	NA	
Si	,	,	,			
Fracaso cardiovascular agudo						-
No	0,79	0,75	0,69	NA	NA	
Si	,	,	,			
Ingreso en UCI						-
No	0,79	0,75	0,69	NA	NA	
Si	,	,	,			
Vía biliar						-
No dilatada	0,75	0,68	0,64	0,479	1	
Dilatada	0,80	0,77	0,71		0,83 (0,50-1,39)	
Colelitiasis múltiple						-
No	0,79	0,78	0,70	0,620	1	
Si	0,78	0,73	0,69		1,11 (0,72-1,72)	
Divertículo duodenal						-
No	0,77	0,74	0,68	0,470	1	
Si	0,88	0,82	0,78		0,80 (0,43-1,47)	
Páncreas divisum						-
No	0,79	0,75	0,70	0,662	1	
Si	0,75	0,75	0,38		1,37 (0,34-5,56)	
Esfinterotomía						
No	0,64	0,60	0,49	<0,001	1	1

Si	0,83	0,80	0,76		0,38 (0,24-0,58)	0,35 (0,23-0,54)
Colecistostomía						-
No	0,79	0,75	0,69	NA	NA	
Endoscópica	,	,	,			
Percutánea	,	,	,			
GGT primeras 24/48h del ingreso (U/l)						-
≤78	0,85	0,85	0,85	0,227	1	
>78	0,78	0,74	0,68		1,84 (0,67-5,01)	
FA al alta (U/l)						-
≤150	0,74	0,71	0,63	0,092	1	
>150	0,82	0,77	0,73		0,69 (0,45-1,06)	
Leucocitos primeras 24/48h del ingreso (/mm3)						-
≤11000	0,77	0,73	0,67	0,012	1	
>11000	0,88	0,85	0,82		0,41 (0,20-0,85)	
Leucocitos valor más elevado (/mm3)						-
≤11000	0,76	0,72	0,65	0,025	1	
>11000	0,86	0,84	0,81		0,53 (0,30-0,93)	
Leucocitos al alta (/mm3)						-
≤11000	0,78	0,74	0,69	0,223	1	
>11000	0,84	0,84	0,84		0,43 (0,11-1,75)	
Neutrófilos primeras 24/48h del ingreso (/mm3)						-
≤4500	0,78	0,74	0,69	0,203	1	
>4500	0,81	0,79	0,72		0,68 (0,38-1,23)	
Neutrófilos valor más elevado (/mm3)						-
≤4500	0,76	0,72	0,66	0,021	1	
>4500	0,85	0,84	0,77		0,54 (0,32-0,92)	
Neutrófilos al alta (/mm3)						-
≤4500	0,78	0,75	0,69	0,247	1	
>4500	0,87	0,87	0,87		0,45 (0,11-1,82)	
Urea primeras 24/48h del ingreso (mg/dl)						-
≤54	0,77	0,72	0,68	0,228	1	
>54	0,87	0,87	0,75		0,70 (0,39-1,26)	
Urea valor más elevado (mg/dl)						
≤54	0,75	0,70	0,66	0,021	1	1
>54	0,91	0,91	0,80		0,51 (0,29-0,91)	0,46 (0,26-0,82)
PCR primeras 24/48h del ingreso (mg/l)						
≤5	0,73	0,69	0,57	0,106	1	
>5	0,81	0,77	0,73		0,68 (0,43-1,09)	
PCR valor más elevado (mg/l)						-
≤5	0,71	0,71	0,51	0,105	1	
>5	0,80	0,76	0,72		0,63 (0,36-1,10)	
PCR al alta (mg/l)						-
≤5	0,76	0,69	0,55	0,046	1	
>5	0,80	0,77	0,74		0,64 (0,41-0,99)	

UCI: Unidad de cuidados intensivos; GGT: Gamma Glutamil Transferasa; FA: Fosfatasa alcalina; PCR: Proteína C reactiva; S3, S6, S12: Índice de supervivencia a 3,6 y 12 meses respectivamente; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza,

NA: No aplicable

-: No introducido en el modelo multivariante,

Los parámetros analíticos con un p valor $\leq 0,25$ en el análisis bivariado son los mostrados en la tabla.

Tabla suplementaria 8. Tasa de supervivencia a 3,6 y 12 meses, análisis bivalente y multivariante de las variables demográficas, clínicas, de imagen, terapéuticas y analíticas de mayor interés en la subpoblación de cólico biliar. N=314.

	S3	S6	S12	p-valor	HR No ajustada (IC 95%)	HR Ajustada (IC 95%)
Edad (años)						-
≤54	0,64	0,60	0,48	0,021	1	1
>54	0,80	0,67	0,55		0,64 (0,44-0,94)	0,63 (0,43-0,92)
Sexo						-
Mujer	0,71	0,64	0,48	0,192	1	
Varón	0,81	0,65	0,60		0,78 (0,54-1,13)	
Índice de comorbilidad de Charlson (puntos)						-
Bajo (0-1)	0,70	0,61	0,49	<0,001	1	
Medio (2)	0,79	0,65	0,45		0,90 (0,56-1,43)	
Alto (3)	0,97	0,86	0,82		0,21 (0,08-0,51)	
Diabetes						-
No	0,74	0,63	0,50	0,159	1	
Sin complicaciones	0,79	0,71	0,63		0,65 (0,37-1,13)	
Con complicaciones	0,83	0,83	0,83		0,32 (0,04-2,27)	
Enfermedad renal crónica						-
No	0,74	0,63	0,51	0,031	1	
Si	0,89	0,89	0,75		0,35 (0,13-0,95)	
Fracaso renal agudo						-
No	0,75	0,64	0,52	0,310	NA	
Si	1,00	,	,			
Fracaso respiratorio agudo						-
No	0,75	0,64	0,53	NA	NA	
Si	,	,	,			
Fracaso cardiovascular agudo						-
No	0,75	0,65	0,53	NA	NA	
Si	,	,	,			
Ingreso en UCI						-
No	0,75	0,64	0,53	NA	NA	
Si	,	,	,			,
Vía biliar						-
No Dilatada	0,75	0,64	0,51	0,656	1	
Dilatada	0,76	0,67	0,57		0,90 (0,57-1,42)	
Colelitiasis múltiple						-
No	0,74	0,61	0,50	0,305	1	
Si	0,76	0,69	0,55		0,83 (0,57-1,18)	
Divertículo duodenal						-
No	0,75	0,64	0,53	0,571	1	
Si	0,90	0,80	0,57		0,68 (0,25-1,84)	
Páncreas divisum						-
No	0,75	0,64	0,52	0,931	1	
Si	0,67	0,67	,		1,09 (0,15-7,83)	

Esfinterotomía						-
No	0,75	0,64	0,52	0,491	1	
Si	0,83	0,83	0,83		0,51 (0,07-3,64)	
Colecistostomía						-
No	0,75	0,64	0,53	NA	NA	
Endoscópica	,	,	,			
Percutánea	,	,	,			
ALT valor más elevado (U/l)						-
≤35	0,78	0,75	0,59	0,187	1	
>35	0,74	0,62	0,51		1,41 (0,84-2,36)	
ALT al alta (U/l)						-
≤35	0,78	0,74	0,59	0,122	1	
>35	0,74	0,61	0,51		1,42 (0,91-2,20)	
FA primeras 24/48h del ingreso (U/l)						-
≤150	0,78	0,68	0,57	0,166	1	,
>150	0,70	0,58	0,45		1,29 (0,90-1,88)	
FA valor más elevado (U/l)						-
≤150	0,77	0,68	0,58	0,233	1	
>150	0,73	0,61	0,47		1,25 (0,87-1,79)	
FA al alta (U/l)						-
≤150	0,78	0,69	0,60	0,004	1	
>150	0,68	0,53	0,35		1,71 (1,18-2,49)	
Leucocitos primeras 24/48h del ingreso (/mm3)						-
≤11000	0,72	0,61	0,50	0,132	1	
>11000	0,83	0,76	0,60		0,71 (0,46-1,11)	
Leucocitos valor más elevado (/mm3)						-
≤11000	0,73	0,61	0,49	0,122	1	
>11000	0,80	0,74	0,61		0,72 (0,47-1,09)	
Leucocitos al alta (/mm3)						-
≤11000	0,76	0,65	0,53	0,107	1	
>11000	0,51	0,51	0,34		1,94 (0,85-4,42)	
Neutrófilos primeras 24/48h del ingreso (/mm3)						-
≤8500	0,72	0,60	0,49	0,031	1	
>8500	0,86	0,78	0,65		0,60 (0,38-0,96)	
Neutrófilos valor más elevado (/mm3)						-
≤8500	0,71	0,59	0,47	0,020	1	
>8500	0,84	0,77	0,66		0,60 (0,38-0,93)	
Neutrófilos al alta (/mm3)						-
≤8500	0,76	0,65	0,53	0,100	1	
>8500	0,42	0,42	0,42		2,26 (0,83-6,12)	
Urea primeras 24/48h del ingreso (mg/dl)						-
≤54	0,73	0,63	0,51	0,082	1	
>54	0,87	0,73	0,60		0,63 (0,37-1,07)	
Urea valor más elevado (mg/dl)						-
≤54	0,72	0,62	0,53	0,092	1	
>54	0,89	0,75	0,55		0,66 (0,41-1,07)	

UCI: Unidad de cuidados intensivos; ALT: Alanina Aminotransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; S3, S6, S12: Índice de supervivencia a 3,6 y 12 meses respectivamente ; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza.

NA: No aplicable

-: No introducido en el modelo multivariante.

Los parámetros analíticos con un p valor $\leq 0,25$ en el análisis bivariado son los mostrados en la tabla.

Tabla suplementaria 9. Análisis en la muestra general y por motivo de ingreso de la edad, supervivencia a 3,6 y 12 meses, análisis bivalente y multivariante.

	Edad (años)	Edad (años)	S3	S6	S12	p-valor	HR No ajustada (IC 95%)	HR Ajustada (IC 95%)
Todos	74,6 [59,7-84,1]	≤54	0,68	0,60	0,46	<0,001	1	1
		>54	0,81	0,74	0,66		0,53 (0,46-0,62)	0,57 (0,49-0,66)
PA	70,3 [54,1-80,9]	≤54	0,66	0,57	0,39	<0,001	1	1
		>54	0,80	0,72	0,65		0,51 (0,41-0,64)	0,58 (0,38-0,90)
CCA	78,3 [66,0-85,8]	≤54	0,67	0,61	0,52	<0,001	1	1
		>54	0,80	0,72	0,63		0,57 (0,41-0,80)	0,30 (0,18-0,52)
CLA	80,1 [70,3-86,5]	≤54	0,77	0,65	0,48	0,006	1	1
		>54	0,86	0,80	0,72		0,44 (0,24-0,81)	0,41 (0,22-0,76)
CD	70,5 [53,9-83,0]	≤54	0,76	0,73	0,62	0,273	1	-
		>54	0,80	0,76	0,71		0,76 (0,47-1,24)	
CB	65,8 [46,0-77,4]	≤54	0,64	0,60	0,48	0,021	1	1
		>54	0,80	0,67	0,55		0,64 (0,44-0,94)	0,63 (0,43-0,92)

PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar; S3, S6, S12: Tasa de supervivencia a 3, 6 y 12 meses; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

Datos presentados como: mediana (rango intercuartílico).

Tabla suplementaria 10. Análisis en la muestra general y por motivo de ingreso de la esfinterotomía, supervivencia a 3,6 y 12 meses, análisis bivariante y multivariante.

	Esfinterotomía	N (%)	S3	S6	S12	p-valor	HR No ajustada (IC 95%)	HR Ajustada (IC 95%)
Todos	No	2237 (74,2)	0,77	0,68	0,59	<0,001	1	1
	Si	779 (25,8)	0,85	0,79	0,74		0,60 (0,51-0,70)	0,58 (0,49-0,68)
PA	No	858 (91,2)	0,77	0,68	0,58	0,104	1	-
	Si	83 (8,8)	0,78	0,74	0,72		0,71 (0,47-1,08)	
CCA	No	726 (87,4)	0,79	0,71	0,62	0,761	1	-
	Si	105 (12,6)	0,80	0,71	0,63		0,95 (0,66-1,35)	
CLA	No	125 (32,9)	0,76	0,69	0,59	<0,001	1	1
	Si	254 (67,1)	0,89	0,84	0,77		0,50 (0,34-0,73)	0,47 (0,32-0,70)
CD	No	70 (23,2)	0,64	0,60	0,49	<0,001	1	1
	Si	232 (76,8)	0,83	0,80	0,76		0,38 (0,24-0,58)	0,35 (0,23-0,54)
CB	No	307 (97,8)	0,75	0,64	0,52	0,491	1	-
	Si	7 (2,2)	0,83	0,83	0,83		0,51 (0,07-3,64)	

PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar; S3, S6, S12: Tasa de supervivencia a 3, 6 y 12 meses; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

Datos presentados como: n (%)

Tabla suplementaria 11. Análisis en la muestra general y por motivo de ingreso de la presencia de colelitiasis múltiple, supervivencia a 3,6 y 12 meses, análisis bivariante y multivariante.

	Colelitiasis múltiple	N (%)	S3	S6	S12	p-valor	HR No ajustada (IC 95%)	HR Ajustada (IC 95%)
Todos	No	1504 (49,9)	0,80	0,74	0,66	<0,001	1	1
	Si	1511 (50,1)	0,77	0,69	0,60		1,19 (1,05-1,34)	1,19 (1,05-1,34)
PA	No	479 (50,9)	0,79	0,72	0,66	0,002	1	1
	Si	462 (49,1)	0,74	0,64	0,51		1,40 (1,14-1,74)	1,30 (1,05-1,61)
CCA	No	431 (51,9)	0,82	0,75	0,66	0,021	1	1
	Si	400 (48,1)	0,76	0,67	0,57		1,31 (1,04-1,66)	1,32 (1,04-1,67)
CLA	No	196 (51,7)	0,86	0,80	0,71	0,993	1	-
	Si	183 (48,3)	0,84	0,78	0,71		1 (0,68-1,46)	-
CD	No	134 (44,4)	0,79	0,78	0,70	0,620	1	-
	Si	168 (55,6)	0,78	0,73	0,69		1,11 (0,72-1,72)	-
CB	No	160 (50,9)	0,74	0,61	0,50	0,305	1	-
	Si	154 (49,1)	0,76	0,69	0,55		0,83 (0,57-1,18)	-

PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar; S3, S6, S12: Tasa de supervivencia a 3, 6 y 12 meses; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

Datos presentados como: n (%)

Tabla suplementaria 12. Análisis en la muestra general y por motivo de ingreso de la variable analítica: ALT durante el ingreso, supervivencia a 3,6 y 12 meses, análisis bivalente y multivariante.

	ALT valor más elevado (U/l)	N (%)	S3	S6	S12	p-valor	HR No ajustada (IC 95%)	HR Ajustada (IC 95%)
Todos	≤35	481 (15,9)	0,80	0,75	0,67	0,147	1	1
	>35	2535 (84,1)	0,79	0,71	0,62		1,13 (0,96-1,35)	1,22 (1,02-1,46)
PA	≤35	139 (14,8)	0,84	0,77	0,71	0,013	1	-
	>35	802 (85,2)	0,76	0,67	0,57		1,49 (1,08-2,06)	
CCA	≤35	240 (28,9)	0,79	0,73	0,67	0,410	1	-
	>35	591 (71,1)	0,79	0,70	0,60		1,11 (0,86-1,45)	
CLA	≤35	11 (2,9)	0,55	0,55	0,36	0,008	1	-
	>35	368 (97,1)	0,86	0,80	0,72		0,34 (0,15-0,78)	
CD	≤35	21 (7,0)	0,88	0,88	0,88	0,245	1	-
	>35	281 (93,0)	0,78	0,74	0,68		1,95 (1,32-2,56)	
CB	≤35	58 (18,5)	0,78	0,75	0,59	0,187	1	-
	>35	256 (81,5)	0,74	0,62	0,51		1,41 (0,84-2,36)	

PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar; S3, S6, S12: Tasa de supervivencia a 3, 6 y 12 meses; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

Datos presentados como: n (%)

Tabla suplementaria 13. Análisis en la muestra general y por motivo de ingreso de la variable analítica: leucocitos durante el ingreso, supervivencia a 3,6 y 12 meses, análisis bivalente y multivariante.

	Leucocitos valor más elevado (U/l)	N (%)	S3	S6	S12	p-valor	HR No ajustada (IC 95%)	HR Ajustada (IC 95%)
Todos	≤11000	1288 (42,7)	0,76	0,67	0,59	<0,001	1	1
	>11000	1728 (57,3)	0,81	0,75	0,66		0,78 (0,69-0,88)	0,79 (0,70-0,90)
PA	≤11000	327 (34,8)	0,73	0,64	0,56	0,183	1	-
	>11000	614 (65,2)	0,79	0,71	0,61		0,86 (0,69-1,07)	
CCA	≤11000	280 (33,7)	0,76	0,67	0,58	0,050	1	-
	>11000	551 (66,3)	0,80	0,73	0,64		0,79 (0,62-1,00)	
CLA	≤11000	163 (43,0)	0,55	0,55	0,36	0,008	1	-
	>11000	216 (57,0)	0,86	0,80	0,72		0,34 (0,15-0,78)	
CD	≤11000	224 (74,2)	0,76	0,72	0,65	0,025	1	-
	>11000	78 (25,8)	0,86	0,84	0,81		0,53 (0,30-0,93)	
CB	≤11000	227 (72,3)	0,73	0,61	0,49	0,122	1	-
	>11000	87 (27,7)	0,80	0,74	0,61		0,72 (0,47-1,09)	

PA: Pancreatitis aguda; CCA: Colecistitis aguda; CLA: Colangitis aguda; CD: Coledocolitiasis; CB: Cólico biliar; S3, S6, S12: Tasa de supervivencia a 3, 6 y 12 meses; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

Datos presentados como: n (%)

Symptomatic gallstone disease: Recurrence patterns and risk factors for relapse after first admission, the RELAPSTONE study

Raúl Velamazán^{1,2,3}  | Pablo López-Guillén^{4,5}  | Samuel J. Martínez-Domínguez^{1,3}  | Daniel Abad Baroja^{3,6} | Daniel Oyón^{7,8}  | Anna Arnau^{9,10,11} | Lara M. Ruiz-Belmonte¹² | Javier Tejedor-Tejada¹³  | Raul Zapater¹⁴ | Noelia Martín-Vicente⁷ | Pedro José Fernández-Esparcia¹⁵ | Ana Belén Julián Gomara⁵ | Violeta Sastre Lozano¹⁶ | Juan José Manzanares García¹⁶ | Irene Chivato Martín-Falquina¹⁷ | Laura Andrés Pascual¹⁷ | Nuria Torres Monclus¹⁸ | Natividad Zaragoza Velasco¹⁸ | Eukene Rojo^{19,20} | Berta Lapeña-Muñoz²¹ | Virginia Flores²² | Arantxa Díaz Gómez²² | Pablo Cañamares-Orbís^{3,23} | Isabel Vinzo Abizanda²⁴ | Natalia Marcos Carrasco¹⁴ | Laura Pardo Grau²⁵ | Guillermo García-Rayado^{1,3} | Judith Millastre Bocos^{1,3} | Ana García García de Paredes^{14,26,27,28} | María Vaamonde Lorenzo²⁹  | Arantzazu Izagirre Arostegi²⁹ | Edgard Efrén Lozada-Hernández³⁰ | José Antonio Velarde-Ruiz Velasco³¹ | Enrique de-Madaria^{4,5} 

Correspondence

Enrique de-Madaria, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain.
Email: emadaria@umh.es

Funding information

AEG, Grant/Award Number: AEG young talent group grant - 2021

Abstract

Background: Delayed cholecystectomy in patients with symptomatic gallstone disease is associated with recurrence. Limited data on the recurrence patterns and the factors that determine them are available.

Objective: We aimed to determine the pattern of relapse in each symptomatic gallstone disease (acute pancreatitis, cholecystitis, cholangitis, symptomatic cholelithiasis, and biliary colic) and determine the associated factors.

Methods: RELAPSTONE was an international multicenter retrospective cohort study. Patients ($n = 3016$) from 18 tertiary centers who suffered a first episode of symptomatic gallstone disease from 2018 to 2020 and had not undergone cholecystectomy during admission were included. The main outcome was relapse-free survival. Kaplan–Meier curves were used in the bivariate analysis. Multivariable

Cox regression models were used to identify prognostic factors associated with relapses.

Results: Mean age was 76.6 [IQR: 59.7–84.1], and 51% were male. The median follow-up was 5.3 months [IQR 2.1–12.4]. Relapse-free survival was 0.79 (95% CI: 0.77–0.80) at 3 months, 0.71 (95% CI: 0.69–0.73) at 6 months, and 0.63 (95% CI: 0.61–0.65) at 12 months. In multivariable analysis, older age (HR = 0.57; 95% CI: 0.49–0.66), sphincterotomy (HR = 0.58, 95% CI: 0.49–0.68) and higher leukocyte count (HR = 0.79; 95% CI: 0.70–0.90) were independently associated with lower risk of relapse, whereas higher levels of alanine aminotransferase (HR = 1.22; 95% CI: 1.02–1.46) and multiple cholelithiasis (HR = 1.19, 95% CI: 1.05–1.34) were associated with higher relapse rates.

Conclusion: The relapse rate is high and different in each symptomatic gallstone disease. Our independent predictors could be useful for prioritizing patients on the waiting list for cholecystectomies.

KEYWORDS

biliary colic, biliary pain, cholangitis, cholecystectomy, cholecystitis, cholelithiasis, gallstones, pancreatitis, recurrences, relapse

INTRODUCTION

The incidence of symptomatic gallstone disease (SGD) is gradually increasing,^{1,2} with around 10%–20% of the global population having gallstones, and the risk of developing symptoms exceeding 20% within 10 years.^{3,4} In the United States, SGD entailed more than 600,000 admissions and 3600 deaths which generated a cost higher than \$17,000 million in 2021.⁵

The recommended treatment of SGDs is early cholecystectomy. Most guidelines recommend same-admission cholecystectomy as the ideal timing, as delayed cholecystectomy is associated with high relapse rates.^{6–9} In patients with acute pancreatitis (AP), delayed cholecystectomy is associated with a 17%–20% relapse rate, compared to only 5% in patients undergoing early cholecystectomy.^{10,11} In acute cholecystitis (ACC), the relapse rate is 14% after 6 weeks if cholecystectomy is not performed.¹²

Of particular concern is that despite these recommendations, a significant proportion of patients undergo delayed cholecystectomy.¹³ According to a systematic review, only 48% of patients with AP underwent same-admission cholecystectomy; for the rest, the median time from discharge to cholecystectomy was 40 days.¹⁴ The large volume of SGD makes it difficult for healthcare systems to manage the performance of early cholecystectomy, resulting in a high relapse frequency, with significant resource consumption and potentially avoidable suffering for the patient.^{15,16} In addition, the COVID-19 pandemic has dramatically increased the waiting lists.¹⁷

It is well established that timing for cholecystectomy is the most important factor associated with relapses,^{10,11,18,19} but limited knowledge exists regarding additional factors that may help to identify patients with a higher risk of relapse so they can be

Key summary

Summarize the established knowledge on this subject:

- The incidence of symptomatic gallstone disease is gradually increasing.
- The recommended treatment to prevent relapses is early cholecystectomy.
- Early cholecystectomy is not always possible, particularly in under-resourced healthcare systems. A delay in cholecystectomy leads to a high relapse rate, economic costs, and morbimortality.
- Limited knowledge exists regarding relapse patterns and predictors of relapse.

What are the significant and/or new findings of this study:

- Each symptomatic gallstone disease's relapse pattern (recurrence rate, recurrence form, time elapsed, and severity) differs.
- Age, endoscopic sphincterotomy, presence of multiple cholelithiasis, blood leukocyte count, and blood ALT levels during admission are predictors of relapse and could be useful tools to prioritize patients for cholecystectomy.

prioritized in the waiting list. Previous studies are small in size or with highly selected populations and usually focus on a single specific complication of gallstones.

To our knowledge, this is the first international multicenter study that compares the relapse patterns in the different types of SGDs in a large cohort of patients.

The aims of RELAPSTONE were to describe the recurrence patterns after each specific gallstone complication and to investigate the predictors of relapse in patients hospitalized for the first time due to SGD.

METHODS

Study design

RELAPSTONE (REcurrence patterns and risk factors for reLAPse after the first symptomatic gallSTONE admission) is an international multicenter retrospective cohort study endorsed by the Spanish Association of Gastroenterology (AEG). The project was developed by AEG's young talent group (grupo joven AEG). The study design was approved by the central Institutional Review Board (IRB) (CEiM, Dr. Balmis General University Hospital, reference 2020-257, 18 January 2021) and by the local IRBs of collaborating centers. Given the retrospective nature of the study and its independence from commercial interests, the IRBs waived the need for informed consent in accordance with Spanish law.

Study subjects and recruitment

Sixteen Spanish and two Mexican centers (see Supplementary Material) reviewed consecutive cases of patients with a first episode of SGD requiring admission between 1 January 2018 and 30 April 2020.

The inclusion criteria were as follows: patients ≥ 18 years old; hospital admission due to SGD, that is biliary AP,²⁰ calculous ACC,^{9,21} acute calculous cholangitis (ACL),²² symptomatic choledocholithiasis (SC), biliary colic (BC) or any combination of them (see Supplementary Material for definitions). Patients were excluded when the following conditions were satisfied: previous admission or visit to the emergency room for SGD, previous or same-admission cholecystectomy, previous biliary sphincterotomy, same admission death, previous biliary-pancreatic surgery, biliary, pancreatic, or duodenal cancer, and benign biliary stricture.

Data collection and measures

For case identification, the Minimum Basic Data Set registry was consulted upon hospital discharge from each center. The following data were collected using the electronic medical record: demographics, smoking and alcohol consumption habits, and Charlson comorbidity index²³ for each patient at admission. First SGD episode characteristics: clinical, imaging test, and laboratory parameters (at three different moments during hospital admission). Moreover, if the

patient had a relapse, its characteristics were gathered (clinical, imaging tests and laboratory parameters). All collected variables are detailed in Supplementary Methods. The end of follow-up was considered the date of cholecystectomy or death or the last clinical visit if any of the previous conditions were not satisfied until 30 April 2020. All data were anonymized.

Primary and secondary outcomes

The primary outcome of the study was the relapse-free survival rate. Relapse was defined as AP, ACC, ACL, SC, BC or a combination of them that required hospital admission or outpatient care.

Exploratory secondary outcomes were the pattern of relapse according to each SGD and factors associated with an increased risk of relapse.

Sample size

Based on Peery et al.,⁵ AP ($n = 259,000$) and ACC ($n = 287,000$) were the most common causes of hospitalization due to cholelithiasis in the United States during 2021. Considering that they did not include ACL, SC, or BC, we conservatively estimate that AP can account for at least 20% of admissions related to SGDs.

Assuming a relapse rate in AP of 17%,¹⁰ the estimated sample size, with a confidence level of 95% and a precision of $\pm 3\%$, was 603 AP. Given the assumption that AP accounts for at least 20% of admissions due to SGD, a total of 3015 patients would be required.

This sample size would allow modeling approximately 50 parameters in the multivariable model equation (i.e., each HR in the regression model), meeting the established rule of having at least 10 events (relapses) for each parameter considered for inclusion. When developing prediction models for time-to-event outcomes, an established rule of thumb for the required sample size is to ensure at least 10 events (relapses) for each parameter being considered for inclusion in the multivariable model equation.²⁴

Statistical analysis

Categorical variables are presented as absolute values and relative frequencies. Continuous variables are summarized as means and standard deviation for normal distribution and by the median and interquartile range (IQR: first and third quartiles) for non-normal distributions.

Bivariate and multivariable analyses were conducted to determine the factors influencing the likelihood of relapse. Missing data were imputed (median values for continuous variables and mode values for categorical variables) for independent variables with less than 5% missing data. Relapse or censored times (relapse-free survival, cholecystectomy, or death) were calculated from the hospital

discharge date until 30 April 2020, including patients lost to follow-up, at which point follow-up was censored.

Using the log-rank test, Kaplan-Meier survival curves were used for the bivariate analysis, comparing the probability of relapse-free survival during the 24 months after the first episode of SGD.

Crude and adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals were calculated using simple or multivariable Cox proportional regression models. Covariates with a p -value ≤ 0.20 in the bivariate analysis or with established associations in the literature were included in the multivariable model using a backward exclusion strategy. The proportionality of hazards was assessed using Schoenfeld residual plots.

The level of statistical significance was two-sided 5% ($p < 0.05$). IBM SPSS Statistics v.28 (IBM Corporation®, Armonk, New York, USA) and Stata v.14 (StataCorpLP®, College Station, Texas, USA) were used for statistical analysis.

RESULTS

Participants

Of the initial cohort of 6163 patients, 3089 (50.1%) were excluded for meeting one or more exclusion criteria, and 58 (1.9%) due to the loss of follow-up. Finally, 3016 (48.0%) patients were included in the study sample (Supplementary Methods: Supplementary Figure 1).

Baseline patient characteristics

The most frequent SGD was AP (31.2%), followed by ACC (27.6%). Fifty-one percent of patients were women, median age was 74.6 years (59.7–84.1) and median Charlson comorbidity index was 1 (0–2). The median follow-up was 5.3 months (2.1–12.4) (Table 1). Demographic, clinical, and analytical parameters for all patients and according to the different SGDs are shown in Supplementary Tables 1 and 2.

Relapse-free survival and prognostic factors

Relapse-free survival was 0.79 (95% CI: 0.77–0.80) at 3 months, 0.71 (95% CI: 0.69–0.73) at 6 months, and 0.63 (95% CI: 0.61–0.65) at 12 months (see details according to demographic, clinical, and analytical factors in Table 1). Figure 1 shows the Kaplan-Meier relapse-free survival graphics overall and according to each SGD.

In the bivariate analysis, patients who developed relapses were younger, had a lower Charlson comorbidity index, multiple cholelithiasis, and did not have a dilated biliary tract or sphincterotomy. The diseases with the highest relapse rates were bc (HR = 1.70, 95% CI: 1.31–2.21) and AP (HR = 1.55, 95% CI: 1.10–1.72). Higher blood leukocyte count, neutrophil count and urea levels in the first 24/48 h of admission, as well as their highest level during the entire index admission, higher blood level of C-reactive protein in the first 24/

48 h of admission and higher urea level at discharge were statistically associated with lower relapse rates. A higher hematocrit level at discharge was statistically associated with higher relapse rates (Table 2).

Multivariable analysis (Table 3) showed that the prognostic factors independently associated with a lower risk of relapse were older age (HR = 0.57, 95% CI: 0.49–0.66), sphincterotomy (HR = 0.58, 95% CI: 0.49–0.68) and a higher leukocyte count during admission (HR = 0.79, 95% CI: 0.70–0.90). In contrast, multiple cholelithiasis (HR = 1.19, 95% CI: 1.05–1.34) and the highest level of ALT during admission (HR = 1.22, 95% CI: 1.02–1.46) were associated with an increased risk. Figure 2 shows the Kaplan-Meier curves for each prognostic factor independently associated with relapse.

Supplementary Tables 3 to 7 show relapse-free survival rates at 3, 6, and 12 months according to demographic, clinical, and analytical parameters according to specific types of SGDs.

Characteristics of the relapses

Table 4 summarizes the relapse rates, median time, and type of relapse according to each specific SGD at index admission. The median time from the index admission to the first recurrence was 2.1 months [IQR: 0.7–5.5]. There were significant differences between the specific diseases in the time elapsed from discharge from the index admission to the development of the first relapse. Considering the entire sample, bc (29.8%) was the most frequent form of relapse. However, considering each disease separately, the most frequent form of relapse was presenting the same SGD that justified index admission, followed by BC.

Supplementary Table 8 compares the severity between the index admission and the relapse episode. Regarding AP, the relapses exhibited less severity than the index admission; there were no differences in severity in the case of ACC and ACL.

There were 1764 episodes of relapse in 1021 patients. Supplementary Table 9 presents the number of relapse episodes by patients during the follow-up period.

Cholecystectomy

As shown in Supplementary Table 10, the total number of cholecystectomies was 1572 (52.1%), with a mean waiting time of 4.27 (2.17–6.90) months. Five hundred and fifty-one (35.5%) were performed in <3 months, 477 (30.7%) in 3–6 months, and 525 (33.8%) in more than 6 months.

DISCUSSION

RELAPSTONE is an international multicenter retrospective study that provides a global description of the pattern of SGD recurrence and its predictors in patients in whom cholecystectomy is not

TABLE 1 Baseline sample characteristics and relapse at 3, 6, and 12 months according to demographic and clinical variables.

	N valid	N (%)	S3	S6	S12	p-value	Unadjusted HR	95% CI
All patients		3016 (100)	0.79	0.71	0.63			
Type of gallstone disease	3016							
Acute cholangitis		379 (12.6)	0.85	0.79	0.71	<0.001	1	
Acute pancreatitis		941 (31.2)	0.77	0.68	0.59		1.55	1.24–1.92
Acute cholecystitis		831 (27.6)	0.79	0.71	0.62		1.38	1.10–1.72
Symptomatic choledocholithiasis		302 (10.0)	0.79	0.75	0.69		1.19	0.89–1.58
Biliary colic		314 (10.4)	0.75	0.64	0.53		1.70	1.31–2.21
Any combination		249 (8.3)	0.81	0.74	0.70		1.26	0.94–1.68
Age (years)	3016	74.6 [59.7–84.1]						
≤54		557 (18.5)	0.68	0.60	0.46	<0.001	1	
>54		2459 (81.5)	0.81	0.74	0.66		0.53	0.46–0.62
Gender	3016							
Women		1538 (51.0)	0.78	0.71	0.61	0.102	1	
Men		1478 (49.0)	0.80	0.72	0.64		0.90	0.80–1.02
Charlson comorbidity index	3014	1 [0–2]						
Low (0–1)		1825 (60.5)	0.77	0.70	0.62	0.021	1	
Medium comorbidity ²		515 (17.1)	0.81	0.72	0.59		0.97	0.83–1.15
High comorbidity ³		676 (22.4)	0.82	0.74	0.68		0.80	0.69–0.94
Diabetes	3014							
No		2336 (77.5)	0.79	0.71	0.63	0.680	1	
Without complications		589 (19.5)	0.78	0.70	0.62		1.00	0.89–1.21
With complications		91 (3.0)	0.83	0.76	0.63		0.88	0.61–1.27
Chronic renal disease	3014							
No		2684 (89.0)	0.78	0.70	0.62	0.003	1	
Yes		332 (11.0)	0.86	0.80	0.71		0.67	0.54–0.83
Acute renal dysfunction	3014							
No		2821 (93.5)	0.79	0.71	0.63	0.325	1	
Yes		193 (6.4)	0.82	0.76	0.65		0.88	0.68–1.14
Acute respiratory dysfunction	3015							
No		2959 (98.1)	0.79	0.71	0.63	0.264	1	
Yes		56 (1.9)	0.78	0.73	0.59		1.26	0.84–1.89
Acute cardiovascular dysfunction	3016							
No		2946 (97.7)	0.79	0.71	0.63	0.833	1	
Yes		70 (2.3)	0.77	0.75	0.65		0.96	0.64–1.44
ICU admission	3014							
No		2961 (98.2)	0.79	0.71	0.63	0.888	1	
Yes		53 (1.8)	0.75	0.71	0.62		1.03	0.66–1.63
Biliary tract	3012							
Not dilated		1973 (65.4)	0.77	0.69	0.59	<0.001	1	
Dilated		1039 (34.6)	0.82	0.76	0.69		0.76	0.66–0.87

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	N valid	N (%)	S3	S6	S12	p-value	Unadjusted HR	95% CI
Cholelithiasis	3015							
Single cholelithiasis		1504 (49.9)	0.80	0.74	0.66	<0.001	1	
Multiple cholelithiasis		1511 (50.1)	0.77	0.69	0.60		1.19	1.05–1.34
Duodenal diverticula^a	2144							
No		1922 (89.6)	0.80	0.73	0.65	0.550	1	
Yes		222 (10.4)	0.82	0.75	0.68		0.92	0.73–1.18
Pancreas divisum^a	2138							
No		2107 (98.6)	0.80	0.73	0.65	0.970	1	
Yes		31 (1.4)	0.90	0.82	0.69		1.01	0.56–1.84
Sphincterotomy	3016							
No		2237 (74.2)	0.77	0.68	0.59	<0.001	1	
Yes		779 (25.8)	0.85	0.79	0.74		0.60	0.51–0.70
Cholecystostomy	3013							
No		2770 (91.9)	0.79	0.71	0.63	0.080	1	
Yes		243 (8.1)	0.80	0.71	0.63		0.97	0.77–1.22
Median follow-up time (months)		5.3 [2.1–12.4]						

Note: N = 3016. Data presented as: n (%); median [25th percentile–75th percentile].

Abbreviations: CI, Confidence Interval; HR, Hazard Ratio; ICU, Intensive care unit.

^aDuodenal diverticula and pancreas divisum were considered only when computed axial tomography, magnetic resonance imaging, endoscopic ultrasound, or ERCP was performed.

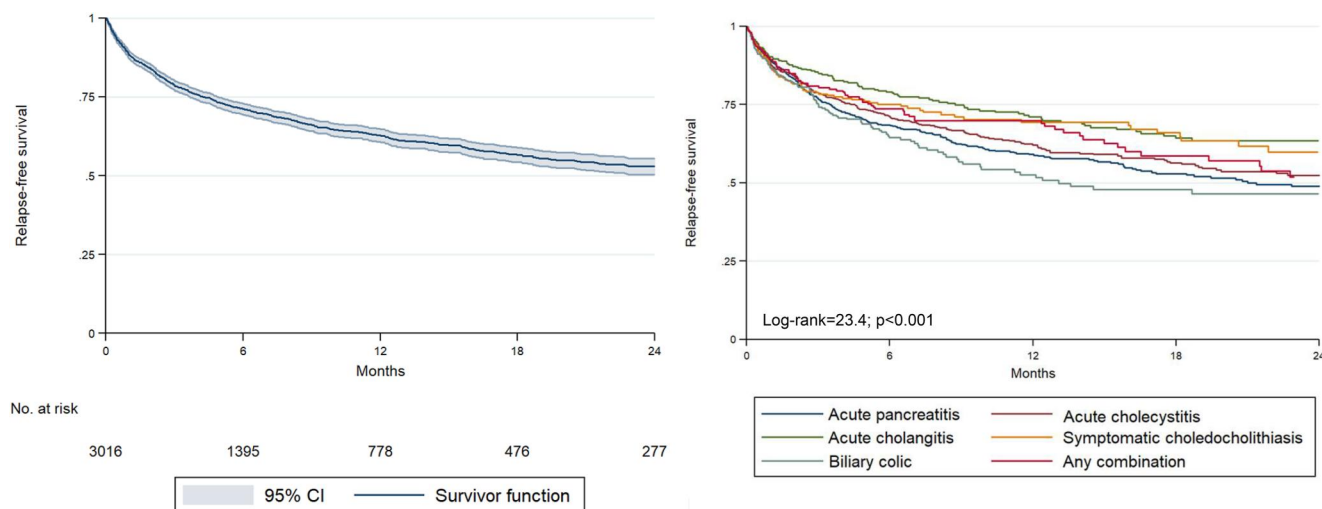


FIGURE 1 Kaplan-Meier survival curves for the probability of relapse during 24 months after the first episode of gallstone-related disease in the overall sample and according to the different types of gallstone disease.

performed at the index admission, involving over 3000 patients. Relapse-free survival was 0.79 at 3 months, 0.71 at 6 months, and 0.63 at 12 months, highlighting the need to promote early cholecystectomy. The prognostic factors independently associated with relapse were age, endoscopic sphincterotomy, presence of multiple cholelithiasis, leukocyte count, and blood ALT levels during admission.

Regarding age, the actual evidence is controversial. Some studies showed no increased risk with age in patients with AP.^{25,26} However, these studies were single-center, retrospective, with few patients, and in the case of Zhang et al.²⁶ took into account different etiologies of AP. Our study showed that older patients have a lower risk of relapse (older than 54 years HR = 0.57, 95% CI: 0.49–0.66). Similar findings were reported by Park et al.²⁷ in non-cholecystectomized

TABLE 2 Relapse-free survival at 3, 6, and 12 months according to analytical parameters.

Biomarker	Time	Units	N valid	N (%)	S3	S6	S12	p-value	Unadjusted HR	95% CI
AST (U/L)	At first 24/48h of admission	≤35	3016	712 (23.6)	0.79	0.72	0.61	0.445	1	
		>35		2304 (76.4)	0.79	0.71	0.63		0.94	0.82–1.09
	Highest value	≤35	3016	528 (17.5)	0.79	0.73	0.64	0.779	1	
		>35		2488 (82.5)	0.79	0.71	0.63		1.02	0.87–1.20
	At discharge	≤35	2852	1517 (53.2)	0.79	0.72	0.63	0.434	1	
		>35		1335 (46.8)	0.78	0.70	0.63		1.05	0.93–1.19
ALT (U/L)	At first 24/48h of admission	≤35	3016	685 (22.7)	0.80	0.73	0.65	0.494	1	
		>35		2331 (77.3)	0.78	0.71	0.62		1.05	0.91–1.22
	Highest value	≤35	2812	481 (15.9)	0.80	0.75	0.67	0.147	1	
		>35		2535 (84.1)	0.79	0.71	0.62		1.13	0.96–1.35
	At discharge	≤35	3016	1077 (35.7)	0.81	0.73	0.64	0.278	1	
		>35		1939 (64.3)	0.78	0.70	0.62		1.07	0.94–1.22
GGT (U/L)	At first 24/48h of admission	≤78	3016	616 (20.4)	0.81	0.73	0.64	0.373	1	
		>78		2400 (79.6)	0.78	0.71	0.62		1.07	0.92–1.25
	Highest value	≤78	3016	408 (13.5)	0.82	0.73	0.66	0.309	1	
		>78		2608 (86.5)	0.78	0.71	0.62		1.10	0.92–1.32
	At discharge	≤78	3016	607 (20.1)	0.81	0.72	0.64	0.499	1	
		>78		2409 (79.9)	0.78	0.71	0.62		1.05	0.90–1.23
ALP (U/L)	At first 24/48h of admission	≤150	3016	1663 (55.1)	0.78	0.71	0.63	0.943	1	
		>150		1353 (44.9)	0.78	0.71	0.63		1.00	0.80–1.13
	Highest value	≤150	3016	1186 (39.3)	0.78	0.71	0.63	0.493	1	
		>150		1830 (60.7)	0.79	0.72	0.63		0.96	0.84–1.09
	At discharge	≤150	3016	1797 (59.6)	0.79	0.71	0.63	0.845	1	
		>150		1219 (40.4)	0.79	0.71	0.62		1.01	0.89–1.15
Bilirubin (mg/dl)	At first 24/48h of admission	≤1.2	3016	1144 (37.9)	0.79	0.70	0.61	0.113	1	
		>1.2		1872 (62.1)	0.79	0.72	0.64		0.90	0.80–1.02
	Highest value	≤1.2	3016	1012 (33.6)	0.79	0.71	0.61	0.454	1	
		>1.2		2004 (66.4)	0.79	0.71	0.64		0.95	0.84–1.08
	At discharge	≤1.2	3016	2300 (76.3)	0.79	0.72	0.63	0.956	1	
		>1.2		716 (23.7)	0.78	0.69	0.63		1.00	0.86–1.15
Leukocytes (count/mm3)	At first 24/48h of admission	≤11,000	3016	1535 (50.9)	0.77	0.69	0.61	0.018	1	
		>11,000		1481 (49.1)	0.81	0.74	0.65		0.86	0.76–0.98
	Highest value	≤11,000	3016	1288 (42.7)	0.76	0.67	0.59	<0.001	1	
		>11,000		1728 (57.3)	0.81	0.75	0.66		0.78	0.69–0.88
	At discharge	≤11,000	3016	2668 (88.5)	0.79	0.71	0.62	0.655	1	
		>11,000		348 (11.5)	0.79	0.75	0.68		0.97	0.79–1.16
Neutrophils (count/mm3)	At first 24/48h of admission	≤8500	3016	1421 (47.1)	0.77	0.69	0.61	0.004	1	
		>8500		1595 (52.9)	0.80	0.73	0.65		0.88	0.78–0.99
	Highest value	≤8500	3016	1193 (39.6)	0.76	0.67	0.59	<0.001	1	
		>8500		1823 (60.4)	0.81	0.74	0.66		0.78	0.69–0.89

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

Biomarker	Time	Units	N valid	N (%)	S3	S6	S12	p-value	Unadjusted HR	95% CI
Lymphocytes (count/mm ³)	At discharge	≤8500	3016	2744 (91.0)	0.79	0.71	0.63	0.911	1	
		>8500		272 (9.0)	0.78	0.73	0.66		0.98	0.80–1.23
	At first 24/48h of admission	≤4500	3016	2989 (99.1)	0.79	0.71	0.63	0.865	1	
		>4500		27 (0.9)	0.76	0.69	0.69		0.94	0.45–1.98
	Highest value	≤4500	3016	2984 (98.9)	0.79	0.71	0.63	0.492	1	
		>4500		32 (1.1)	0.84	0.74	0.67		0.78	0.39–1.57
Hematocrit (%)	At discharge	≤4500	3016	3001 (99.5)	0.79	0.71	0.63	0.964	1	
		>4500		15 (0.5)	0.86	0.66	0.55		1.02	0.42–2.46
	At first 24/48h of admission	≤47 F/51 M	3016	2920 (96.8)	0.79	0.71	0.63	0.392	1	
		≤47 F/51 M		96 (3.2)	0.74	0.66	0.58		1.16	0.83–1.61
	Highest value	≤47 F/51 M	3016	2898 (96.1)	0.79	0.71	0.63	0.361	1	
		≤47 F/51 M		118 (3.9)	0.74	0.66	0.60		1.15	0.85–1.55
Urea (mg/L)	At discharge	≤47 F/51 M	3016	2993 (99.2)	0.79	0.71	0.63	0.023	1	
		≤47 F/51 M		23 (0.8)	0.53	0.47	0.47		1.96	1.08–3.55
	At first 24/48h of admission	≤54	3016	2319 (76.9)	0.78	0.70	0.62	0.008	1	
		>54		697 (23.1)	0.82	0.76	0.65		0.82	0.70–0.95
	Highest value	≤54	3016	2089 (69.3)	0.77	0.69	0.61	<0.001	1	
		>54		927 (30.7)	0.83	0.77	0.68		0.75	0.65–0.85
CRP (mg/L)	At discharge	≤54	3016	2602 (86.3)	0.78	0.71	0.62	0.060	1	
		>54		414 (13.7)	0.83	0.78	0.67		0.82	0.67–1.01
	At first 24/48h of admission	≤5	3016	537 (17.8)	0.75	0.68	0.58	0.019	1	
		>5		2479 (82.2)	0.80	0.72	0.64		0.83	0.71–0.97
	Highest value	≤5	3016	144 (4.8)	0.75	0.70	0.59	0.266	1	
		>5		2872 (95.2)	0.79	0.71	0.63		0.85	0.64–1.13
	At discharge	≤5	3016	361 (12.0)	0.76	0.67	0.59	0.122	1	
		>5		2655 (88.0)	0.79	0.72	0.63		0.87	0.72–1.04

Note: N = 3016. Data presented as: n (%).

Abbreviations: ALP, Alkaline Phosphatase; ALT, Alanine Aminotransferase; AST, Aspartate Aminotransferase; CI, Confidence Interval; CRP, C-Reactive protein; F, female; GGT, Gamma Glutamyl Transferase; HR, Hazard Ratio; M, male.

patients who had undergone endoscopic common bile duct stone removal. Additionally, Yadav et al.¹⁸ observed that younger patients had a higher risk of recurrent AP, and de Mestral et al.¹² showed similar results in patients with ACC discharged without cholecystectomy.

Sphincterotomy reduced the overall SGD recurrence rate (HR = 0.58, 95% CI: 0.49–0.68). This finding aligns with other studies. In a systematic review, van Geenen et al.²⁸ found a 5% recurrence rate for biliary AP with sphincterotomy versus 48%–57% in the conservative group. However, sphincterotomy had limited impact in preventing ACC or BC. McAlister et al.²⁹ show that 16% of patients with gallbladders left in situ after endoscopic sphincterotomy developed ACC or BC. Prior studies have noted that the number and

size of gallstones may influence the type of SGD. Moreover, biliary sludge and small gallstones (<5 mm) could be risk factors for AP.³⁰ In this study, we compared multiple versus any other type of gallstone (absent, sludge, or simple) as a recurrence factor. Multiple cholelithiasis was found to carry a slightly higher risk of recurrence (HR = 1.19; 95% CI: 1.05–1.34), contradicting the findings by Kim et al.³⁰ who found no association between the number of gallstones and the risk of AP relapse.

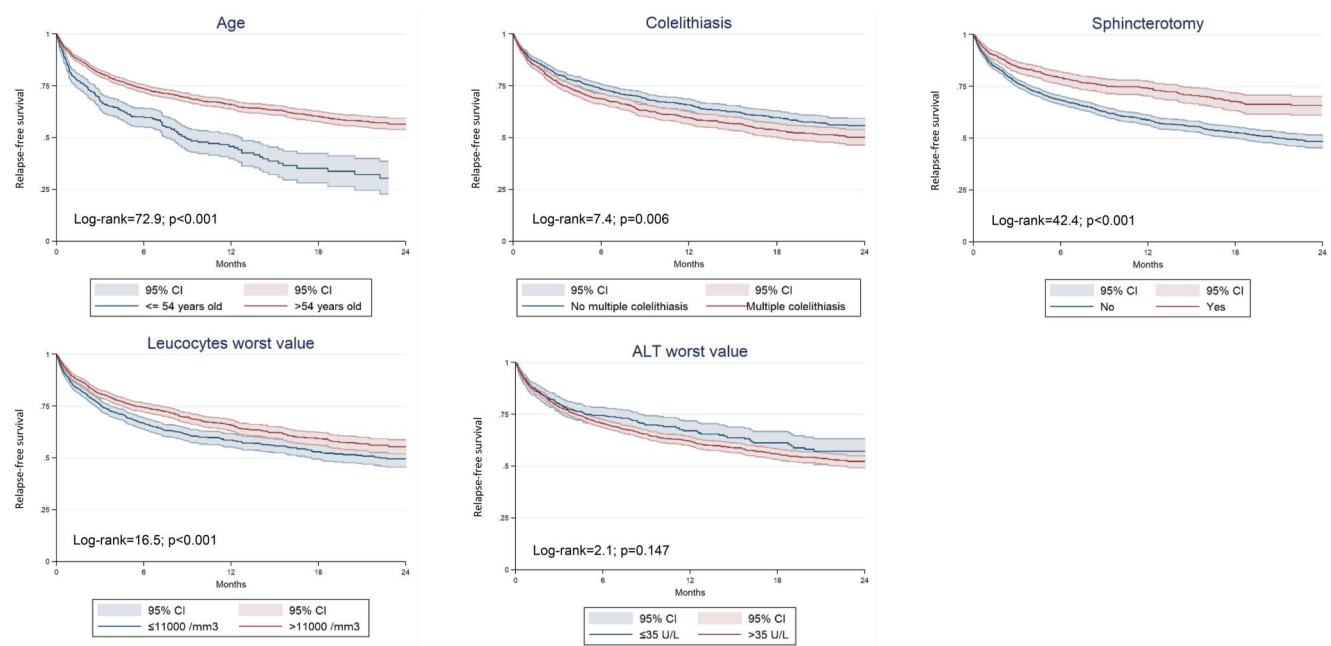
Higher blood levels of ALT and lower blood leukocyte count during admission were associated with a greater risk of relapses; ALT > 35 U/L (HR = 1.22; 95% CI: 1.02–1.46), leukocytes > 11,000/mm³ (HR = 0.79; 95% CI: 0.70–0.90) contradicting previous studies which showed no association between analytical values and

TABLE 3 Independent prognostic factors for the probability of relapse after the first episode of symptomatic gallstone disease.

	Model 1			Model 2		
	Adjusted HR	95% CI	p-value	Adjusted HR	95% CI	p-value
Age (years)						
≤54	1			1		
>54	0.56	0.48–0.64	<0.001	0.57	0.49–0.66	<0.001
Cholelithiasis						
No multiple cholelithiasis	1			1		
Multiple cholelithiasis	1.20	1.06–1.36	0.004	1.19	1.05–1.34	0.006
Sphincterotomy						
No	1			1		
Yes	0.60	0.52–0.71	<0.001	0.58	0.49–0.68	<0.001
ALT highest value (U/L)	-	-	-			
≤35				1		
>35				1.22	1.02–1.46	0.027
Leukocytes highest value (count/mm ³)	-	-	-			
≤11,000				1		
>11,000				0.79	0.70–0.90	<0.001

Note: Adjusted hazard ratio and corresponding statistical significance according to multivariable regression models. Variable not introduced in the model.

Abbreviations: ALT, Alanine Aminotransferase; CI, Confidence Interval; HR, Hazard Ratio.

**FIGURE 2** Kaplan-Meier survival curves for the probability of relapse during follow-up after discharge according to independent prognostic factors of multivariable analysis.

relapses.^{25,26,30} Elevated ALT might be linked to gallstone passage through bile ducts, as observed in AP, where ALT >150U/L suggests gallstone etiology.³¹

As for leukocytosis, there is no previous evidence. It could be hypothesized that the increased leukocyte count may be a sign of significant gallbladder inflammation, which could subsequently be

TABLE 4 Median time to first relapse and type of relapse according to each gallstone disease at index admission.

Index admission cause	Relapses		Type of relapse					
	N (%)	Median time to first relapse (months) ^a	AP	ACC	ACL	SC	BC	Comb
Acute pancreatitis	346 (33.9)	2.27 [0.79–5.09]	197 (56.9)	25 (7.2)	13 (3.8)	19 (5.5)	69 (19.9)	23 (6.6)
Acute cholecystitis	284 (27.8)	2.23 [0.69–5.77]	17 (6.0)	110 (38.7)	28 (9.9)	15 (5.3)	97 (34.2)	17 (6.0)
Acute cholangitis	107 (10.5)	2.92 [0.66–7.85]	6 (5.6)	27 (25.2)	31 (29.0)	11 (10.3)	27 (25.2)	5 (4.7)
Symptomatic choledocholithiasis	85 (8.3)	1.15 [0.46–4.20]	10 (11.8)	16 (18.8)	11 (12.9)	23 (27.1)	24 (28.2)	1 (1.2)
Biliary colic	118 (11.6)	2.62 [0.57–5.26]	18 (15.3)	21 (17.8)	4 (3.4)	5 (4.2)	68 (57.6)	2 (1.6)
Any combination	81 (7.9)	2.10 [0.66–6.59]	16 (19.8)	19 (23.5)	11 (13.6)	3 (3.7)	20 (24.7)	12 (14.7)
All	1021	2.17 [0.68–5.49]	264 (25.9)	218 (21.4)	98 (9.6)	76 (7.4)	305 (29.9)	60 (5.8)

Note: Data presented as: *n* (%); median [25th percentile–75th percentile].
Abbreviations: AP, Acute pancreatitis; ACC, Acute cholecystitis; ACL, Acute cholangitis; SC, Symptomatic choledocholithiasis; Comb, any combination of different symptomatic gallstone diseases.
^a*p*-value<0.001.

associated with some degree of fibrosis of the gallbladder wall with subsequent hypomotility and decreased risk of further gallstones leading to symptoms or complications, or, alternatively, it may be a manifestation of significant pancreatic inflammation leading subsequently to pancreatic scarring, decreasing the risk of further episodes of AP.

No other demographic or analytical variables were associated with recurrences. Necrotizing pancreatitis, local complications, pancreas divisum, or duodenal diverticula, previously suggested as risk factors, showed no association either.^{26,32–34}

An interesting finding was that bivariate analysis revealed an association between post-ERCP biliary stenting and increased recurrences. However, multivariate analysis did not corroborate this. This aligns with Sasani A et al.³⁵ recent randomized clinical trial, demonstrating higher recurrence (20.6% vs. 9.4%, *p* = 0.306) and complications (14.7% vs. 0%, *p* = 0.024) in stented patients waiting for cholecystectomy after complete choledochal cleaning by ERCP.

When analyzing each SGD independently, age and leukocyte count influenced recurrences in all SGDs. Endoscopic sphincterotomy had no impact on preventing ACC relapses, suggesting that local factors at the gallbladder and cystic duct are more relevant than the possibility of future common bile duct stones in such patients. Multiple cholelithiasis did not influence relapse in ACL and bc patients. Finally, higher blood levels of ALT influenced relapses in AP and bc, probably as a marker of common bile duct stones (Supplementary Tables 3–7).

Regarding relapse-free survival, our study, with a median follow-up time of 5.3 months, showed a higher relapse rate (0.79, 0.71, and 0.63 at 3, 6, and 12 months, respectively) compared with other reports (0.82–0.89)^{10,18,19} with median follow-ups ranging from 6 to 48 months. Differences may be attributed to our lower cholecystectomy rate (52.1%) and longer waiting time for cholecystectomy (4.2 months). Results from a Randomized Controlled Study by Da costa et al.¹⁰ showed a 17% relapse rate in AP patients undergoing

delayed cholecystectomy with a 6-month follow-up. However, all patients underwent cholecystectomy within a median of 27 days, with a corresponding decrease in the recurrence rate.

With regard to the recurrence pattern in the different SGDs, ACL and SC showed lower relapse rates compared with AP, ACC, or BC. However, these differences in the bivariate but not in the multivariable analysis were probably due to the influence of older age and higher sphincterotomy rates in ACL and SC.

The median time to first relapse was 2.2 months; it varied among different SGDs; SC had the shortest (1.2 months), while ACL had the longest (2.9 months). Previous studies reported contradictory results. Our findings were similar to those of Yadav et al.¹⁸ and de Mestral et al.¹² (in both studies the median time to relapse was 2.6 months since first recurrence) but differed from Da Costa et al.¹⁰ (median time 15 days (IQR 8–21)) possibly due to their shorter waiting time for cholecystectomy and shorter follow-up time.

In general, the most common relapse pattern was bc (29.8%), followed by AP (25.8%). Interestingly, the most common presentation of relapse in each SGD was consistent with the same disease that caused the index episode, except for SC where bc emerged as the most common relapse pattern, probably due to endoscopic sphincterotomy that prevented new SC episodes.

What stands out in Supplementary Table 3 is that there were no differences between the severity of the index admission and the first relapse episode except for AP. This also accords with earlier studies,²⁵ which showed that the severity of AP relapses was milder than the index episode.

Another important finding was that the majority of patients who suffered relapses only had one episode (56.5%); however, 43.5% suffered two (27.3%) or more (16.2%) episodes of recurrences until the end of follow-up.

Our study has several limitations inherent to its retrospective design. Only hospitalized cases as the first episodes of SGDs were included, resulting in a smaller number of recruited bc patients due to

its predominantly outpatient nature. Nevertheless, this study exhibits significant strengths, including a large representative sample size ($n = 3016$) and the ability to compare the relapse patterns and determining factors in the five types of SGDs.

In conclusion, we have comprehensively characterized the various recurrence patterns observed in different SGDs, providing patients and healthcare providers with valuable information on the timing, presentation, and likelihood of recurrence. Age, endoscopic sphincterotomy, presence of multiple cholelithiasis, leukocyte count and ALT during admission are predictors of relapse. These variables could be a useful tool to prioritize selected patients for cholecystectomy. Furthermore, they can be a valuable tool to determine which patients with a high surgical risk may benefit from less aggressive therapies such as endoscopic sphincterotomy.

AFFILIATIONS

¹Department of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

²Department of Gastroenterology, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Manresa, Spain

³IIS (Instituto de Investigación Sanitaria) Aragón, Zaragoza, Spain

⁴Department of Gastroenterology, Hospital General Universitario Dr.Balmis, Alicante, Spain

⁵ISABIAL (Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante), Alicante, Spain

⁶Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

⁷Department of Gastroenterology, Hospital de Galdakao, Bizkaia, Spain

⁸Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Bizkaia, Spain

⁹Research and Innovation Unit, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Manresa, Spain

¹⁰Central Catalonia Chronicity Research Group (C3RG), Centre for Health and Social Care Research (CESS), University of Vic-Central University of Catalonia (UVIC-UCC), Vic, Spain

¹¹Faculty of Medicine, University of Vic-Central University of Catalonia (UVIC-UCC), Vic, Spain

¹²Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain

¹³Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain

¹⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

¹⁵Universidad Miguel Hernández, Elche, Spain

¹⁶Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, Spain

¹⁷Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain

¹⁸Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, Spain

¹⁹Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

²⁰IIS (Instituto de Investigación Sanitaria)-Princesa, Madrid, Spain

²¹Department of Gastroenterology, Hospital Universitario San Pedro, Logroño, Spain

²²Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²³Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Unit, Hospital Universitario San Jorge, Huesca, Spain

²⁴Specialist in Family and Community Medicine. Hospital Universitario San Jorge, Huesca, Spain

²⁵Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Josep Trueta, Girona, Spain

²⁶Universidad de Alcalá, Madrid, Spain

²⁷IRYCIS (Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria), Madrid, Spain

²⁸Centro de Investigación Biomedica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

²⁹Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Donostia, Donostia, Spain

³⁰Department of Surgery, Hospital Regional de Alta Especialidad Del Bajío, León, México

³¹Department of Gastroenterology, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, México

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to express their gratitude for the grant awarded by the Spanish Association of Gastroenterology (AEG grupo joven 2021). We also wish to thank Sylva-Astrik Torossian for her assistance in language editing. The authors did not preregister the research with the analysis plan in an independent institutional registry.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

All the authors confirm no conflicts of interest to disclose.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Raúl Velamazán  <https://orcid.org/0000-0002-2238-4418>

Pablo López-Guillén  <https://orcid.org/0000-0002-9738-4068>

Samuel J. Martínez-Domínguez  <https://orcid.org/0000-0003-0857-8117>

Daniel Oyón  <https://orcid.org/0000-0001-8648-3944>

Javier Tejedor-Tejada  <https://orcid.org/0000-0002-3585-5733>

María Vaamonde Lorenzo  <https://orcid.org/0000-0002-3913-3412>

Enrique de-Madaria  <https://orcid.org/0000-0002-2412-9541>

REFERENCES

1. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;162(1):122–34. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.043>
2. Wadhwa V, Jobanputra Y, Garg SK, Patwardhan S, Mehta D, Sanaka MR. Nationwide trends of hospital admissions for acute cholecystitis in the United States. *Gastroenterol Rep*. 2017;5(1):36–42. <https://doi.org/10.1093/gastro/gow015>
3. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;28(2):16024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.24>

4. Morris-Stiff G, Sarvepalli S, Hu B, Gupta N, Lal P, Burke CA, et al. The natural history of asymptomatic gallstones: a longitudinal study and prediction model. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(2):319–27. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.04.010>
5. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Jensen ET, Kim HP, Egberg MD, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2021. *Gastroenterology*. 2022;162(2):621–44. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.017>
6. Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumsey B, Cortessis VK, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(6):1075–105. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.001>
7. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN. American gastroenterological association institute clinical guidelines committee. American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1096–101. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032>
8. Mayumi T, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):96–100. <https://doi.org/10.1002/jhbp.519>
9. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):55–72. <https://doi.org/10.1002/jhbp.516>
10. Da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10000):1261–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00274-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00274-3)
11. Moody N, Adiamah A, Yanni F, Gomez D. Meta-analysis of randomised clinical trials of early versus delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis. *Br J Surg*. 2019;106(11):1442–51. <https://doi.org/10.1002/bjs.11221>
12. De Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Nathens AB. A population-based analysis of the clinical course of 10,304 patients with acute cholecystitis, discharged without cholecystectomy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(1):26–31. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3182507646>
13. Garg SK, Bazerbachi F, Sarvepalli S, Majumder S, Vege SS. Why are we performing fewer cholecystectomies for mild acute biliary pancreatitis? Trends and predictors of cholecystectomy from the National Readmissions Database (2010–2014). *Gastroenterol Rep*. 2019;7(5):331–7. <https://doi.org/10.1093/gastro/goz037>
14. Van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaa-pherder AF, Nieuwenhuijs VB, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg*. 2012;255(5):860–6. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3182507646>
15. Somasekar K, Shankar PJ, Foster MHL, Lewis MH. Costs of waiting for gall bladder surgery. *Postgr Med J*. 2002;78(925):668–9. <https://doi.org/10.1136/pmj.78.925.668>
16. Palmisano S, Benvenuto C, Casagrande B, Dobrinja C, Piccinni G, de Manzini N. Long waiting lists and health care spending the example of cholecystectomy. *Ann Ital Chir*. 2015;86:327–32.
17. Ruhi-Williams P, Manasa M, Fazl Alizadeh R, Sullivan B, Kirby KA, Amin A, et al. Impact of COVID-19 pandemic on management and outcomes of acute cholecystitis at US academic centers. *J Am Coll Surg*. 2023;237(1):87–93. <https://doi.org/10.1097/xcs.0000000000000668>
18. Yadav D, Connell MO, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1096–103. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.126>
19. Magnúsdóttir BA, Baldursdóttir MB, Kalaitzakis E, Björnsson ES. Risk factors for chronic and recurrent pancreatitis after first attack of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(1):87–94. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1550670>
20. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
21. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;2013(1):41–54. <https://doi.org/10.1002/jhbp.515>
22. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):17–30. <https://doi.org/10.1002/jhbp.512>
23. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):613–9. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90133-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90133-8)
24. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(12):1503–10. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00048-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(95)00048-8)
25. Bejarano-González N, Romaguera-Monzonis A, García-Borobia FJ, García-Monforte N, Serra-Pla S, Rebasa-Cladera P, et al. Cómo afecta el retraso de la colecistectomía tras la pancreatitis aguda litiasica en la aparición de recidivas. Consecuencias de la falta de recursos. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:117–22.
26. Zhang W, Shan HC, Gu Y. Recurrent acute pancreatitis and its relative factors. *World J Gastroenterol*. 2005;11(19):3002–4. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i19.3002>
27. Park BK, Seo JH, Jeon HH, Choi JW, Won SY, Cho YS, et al. A nationwide population-based study of common bile duct stone recurrence after endoscopic stone removal in Korea. *J Gastroenterol*. 2018;53(5):670–8. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1419-x>
28. Van Geenen EJM, Van Der Peet DL, Mulder CJJ, Cuesta MA, Bruno MJ. Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy. *Surg Endosc*. 2009;23(5):950–6. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0339-0>
29. McAlister VC, Davenport E, Renouf E. Cholecystectomy deferral in patients with endoscopic sphincterotomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4(1):CD006233. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006233.pub2>
30. Kim SB, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Small gallstone size and delayed cholecystectomy increase the risk of recurrent pancreatobiliary complications after resolved acute biliary pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(3):777–83. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4428-3>
31. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1863–6.
32. Ali UA, Issa Y, Hagenaaers JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, et al. Dutch pancreatitis study group. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(5):738–46.
33. Zakko L, Gardner TB. Endoscopic management of recurrent acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(11):2167–70. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.069>
34. Chen L, Xia L, Lu Y, Bie L, Gong B. Influence of peripapillary diverticulum on the occurrence of pancreatobiliary diseases and outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(1):105–11. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000744>
35. Sasani A, Mandavdhare HS, Sharma V, Shah J, Patil A, Gupta P, et al. Role of biliary stent in recurrence of biliary stones and complications

after stone clearance in patients awaiting cholecystectomy: a randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2023;1(10):1864–70. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002471>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Velamazán R, López-Guillén P, Martínez-Domínguez SJ, Abad Baroja D, Oyón D, Arnau A, et al. Symptomatic gallstone disease: recurrence patterns and risk factors for relapse after first admission, the RELAPSTONE study. *United European Gastroenterol J*. 2024;1–13. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12544>