



## ORIGINAL

# Resultados de la modificación de un protocolo de manejo para la pancreatitis aguda en Medicina Intensiva



L. Amas Gómez<sup>a,\*</sup> y F. Zubia Olaskoaga<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Donostia, OSI Donostialdea, San Sebastián, Guipúzcoa, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Departamento de Medicina, Hospital Universitario Donostia, OSI Donostialdea, Euskal Herriko Unibertsitatea/Universidad del País Vasco (UPV-EHU), San Sebastián, Guipúzcoa, España

Recibido el 23 de febrero de 2018; aceptado el 14 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 30 de julio de 2018

### PALABRAS CLAVE

Pancreatitis aguda;  
Protocolo;  
Mortalidad;  
Conferencia de  
consenso;  
Evolución clínica

### Resumen

**Objetivo:** Conocer si la implantación de un protocolo para el manejo de la pancreatitis aguda (PA) en Medicina Intensiva (MI) redundó en la mejora de los resultados clínicos.

**Diseño:** Serie de casos, observacional, retrospectivo, con un diseño antes-después. Periodo de estudio: 1/01/2001-31/12/2016, dividido en 2 periodos (preprotocolo 2001-2007; posprotocolo 2008-2016).

**Ámbito:** Un servicio de MI con 48 camas y población de 700.000 habitantes.

**Participantes:** Pacientes ingresados en MI con PA. No hubo criterios de exclusión.

**Intervenciones:** Se aplicaron las recomendaciones propuestas en la 7.<sup>a</sup> Conferencia de Consenso (2007) de la SEMICYUC sobre la PA en el segundo periodo.

**Variables de interés principales:** Edad, sexo, APACHE II, SOFA, periodo a estudio, días previos al ingreso en MI, tipo de nutrición, cirugía, profilaxis antibiótica, mortalidad hospitalaria, estancia en MI, estancia hospitalaria, clasificación basada en determinantes.

**Resultados:** Doscientos ochenta y seis pacientes (94 preprotocolo, 192 posprotocolo), mortalidad hospitalaria de 66 casos (23,1%). La aplicación del protocolo supuso una disminución de la estancia hospitalaria previa al ingreso en MI, y de la profilaxis antibiótica, con un aumento del uso de nutrición enteral. Se evidenció un descenso de la mortalidad hospitalaria en el segundo periodo (35,1 vs. 17,18%,  $p = 0,001$ ), sin cambios significativos en la estancia en MI ni en la hospitalaria. En el análisis multivariante, la variable «periodo de tratamiento» mantuvo significación estadística respecto a la mortalidad hospitalaria (OR 0,34 en 2008-2016, IC 95% 0,15-0,74).

**Conclusiones:** El establecimiento de un protocolo podría estar relacionado con un descenso de la mortalidad de los pacientes ingresados en MI por PA.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [leyre\\_amas@hotmail.com](mailto:leyre_amas@hotmail.com) (L. Amas Gómez).

**KEYWORDS**

Acute pancreatitis;  
Clinical protocol;  
Mortality;  
Consensus  
conference;  
Clinical evolution

## Results of the modification of an acute pancreatitis management protocol in Intensive Care medicine

**Abstract**

**Objective:** To determine whether the implementation of a protocol for the management of patients with acute pancreatitis (AP) in an Intensive Care Unit (ICU) improves the clinical outcomes.

**Design:** A retrospective, before-after observational case series study was carried out.

**Study period:** 1 January 2001 to 31 December 2016, divided in 2 periods (pre-protocol 2001-2007, post-protocol 2008-2016).

**Scope:** An ICU with 48 beds and a recruitment population of 700,000 inhabitants.

**Participants:** AP patients admitted to the ICU, with no exclusion criteria.

**Interventions:** The recommendations proposed in the 7th Consensus Conference of the SEMICYUC on AP (5 September 2007) were applied in the second period.

**Main variables of interest:** Patient age, sex, APACHE II, SOFA, study period, pre-ICU hospital stay, nutrition, surgery, antibiotic prophylaxis, hospital mortality, ICU length of stay, hospital length of stay, determinant-based classification.

**Results:** The study comprised 286 patients (94 in the pre-protocol period, 192 in the post-protocol period), with a global in-hospital mortality rate of 23.1% (n=66). Application of the protocol decreased the pre-ICU hospital stay and the use of antibiotic prophylaxis, and increased the use of enteral nutrition. Hospital mortality decreased in the second period (35.1 vs. 17.18%;  $P = .001$ ), with no significant changes in ICU and hospital stays. In the multivariate logistic regression analysis, the variable period of treatment remained as a variable of statistical significance in terms of hospital mortality (OR 0.34 for the period 2008-2016, 95% CI 0.15-0.74).

**Conclusions:** The implementation of a protocol could result in decreased mortality among AP patients admitted to the ICU.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

**Introducción**

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad potencialmente grave, con una incidencia creciente<sup>1</sup>, que oscila entre los 50 y los 80 casos por cada 100.000 habitantes-año en Estados Unidos, por lo que se considera la enfermedad pancreática más frecuente tanto en niños como en adultos<sup>2</sup>. Más de la mitad de los casos en adultos están relacionados con la enfermedad biliar y el alcoholismo. Su curso clínico es variable, con un 80% de formas leves<sup>3,4</sup>. Sin embargo, los casos más graves, independientemente de la causa, pueden llegar a tener una mortalidad del 25-45%<sup>5</sup>.

Su mortalidad presenta 2 picos: uno inicial, por síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), severo en relación con el desarrollo de necrosis pancreática y fracaso multiorgánico, y otro tardío, por necrosis pancreática infectada y/o sepsis<sup>6,7</sup>. El reconocimiento precoz de los pacientes con fracaso multiorgánico es fundamental para guiar la reanimación e iniciar un tratamiento intensivo en una unidad de Medicina Intensiva (MI), reduciendo así la morbilidad<sup>8</sup>. De hecho, la estratificación temprana de la gravedad de la enfermedad mejora los resultados clínicos y reduce significativamente la duración de la estancia hospitalaria<sup>9</sup>.

En 2007 se celebró la 7.<sup>a</sup> Conferencia de Consenso de la SEMICYUC sobre la PA, en la que se establecieron recomendaciones para su manejo integral. Posteriormente, en el 2012, se propusieron algunas modificaciones en dichas recomendaciones<sup>10</sup>, entre las que cabe destacar:

- Estratificación temprana de las formas graves, con un seguimiento estricto clínico y analítico durante las primeras 48-96 h, e ingreso precoz en MI.
- Inicio de nutrición artificial precoz (en las primeras 72 h), utilizando, siempre que sea posible, nutrición enteral a través de sonda nasogástrica, nasoyeyunal o transpilórica<sup>11</sup>.
- No emplear antibioterapia profiláctica.
- Indicar el tratamiento quirúrgico fundamentalmente en la necrosis pancreática infectada o absceso, intentando posponer la cirugía hasta el día 21 de evolución, si es posible<sup>12</sup>.

En el presente estudio quisimos verificar si la aplicación de un protocolo basado en esta Conferencia de Consenso influyó en la evolución clínica de los pacientes ingresados por PA en un servicio de MI. Para ello planteamos realizar un análisis retrospectivo durante 16 años, antes y después de la implantación de un protocolo basado en estas recomendaciones.

El objetivo primario de este estudio es conocer si las recomendaciones propuestas en la 7.<sup>a</sup> Conferencia de Consenso de la SEMICYUC sobre la Pancreatitis aguda en Medicina Intensiva (09/05/2007), modificaron la mortalidad, estancia intra UCI y estancia hospitalaria de los pacientes ingresados por PA en un Servicio de Medicina Intensiva; mientras que el objetivo secundario es evaluar si dichas recomendaciones modificaron el manejo de estos pacientes en lo que respecta

al ingreso precoz en UCI, uso de nutrición enteral precoz, no administrar antibioterapia empírica, y posponer la cirugía hasta el día 21 de evolución si es posible.

## Pacientes y métodos

**Objetivos primarios:** reflejar si las recomendaciones propuestas en la 7.<sup>a</sup> Conferencia de Consenso de la SEMICYUC sobre la PA en MI (9/05/2007) modificaron la mortalidad hospitalaria, la estancia en MI y la estancia hospitalaria.

**Objetivos secundarios:** evaluar si las recomendaciones propuestas en la 7.<sup>a</sup> Conferencia de Consenso de la SEMICYUC sobre la PA en MI (9/05/2007) modificaron el manejo de estos pacientes.

**Diseño de estudio:** se trata de un estudio observacional, retrospectivo, con un diseño antes y después en lo que respecta a la 7.<sup>a</sup> Conferencia de Consenso de la SEMICYUC sobre la Pancreatitis aguda en Medicina Intensiva (09/05/2007).

**Población a estudio y ámbito de referencia:** se ha incluido a todos los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Donostia por PA, de forma consecutiva, sin que existan criterios de exclusión. Se trata de un servicio de Medicina Intensiva con 48 camas, que sirve de referencia a una población de 700.000 habitantes.

**Periodos de estudio:** se ha dividido el periodo de estudio, que va desde el 1 de Enero 2001 hasta 31 Diciembre 2016, en dos periodos. El primero de ellos sería el previo a la Conferencia de consenso, entre los años 2001 y 2007, y el segundo posterior a la Conferencia de Consenso, entre los años 2008 y 2016.

**Variables.** Se han recogido las siguientes variables en este estudio: variables de filiación (número de paciente, edad, sexo); periodo de tiempo a estudio (preconferencia de consenso o postconferencia de consenso); tiempos de ingreso (Días de ingreso hospital-ingreso UCI, Días de estancia en UCI, Días de estancia hospitalaria); etiología que provocó el cuadro (biliar, alcohólica, idiopática, post-CPRE, otras); grado afectación radiológica, medida mediante la escala de Balthazar; scores de gravedad, que incluyen SOFA y APACHE II en las primeras 24 horas, y escala de Ranson; necesidad de ventilación mecánica (VM) y terapias de reemplazo renal continuas (TRRC); presión intra-abdominal (PIA) máxima alcanzada durante la estancia en UCI; nutrición que se emplea en el paciente a las 48 horas del ingreso (ninguna, enteral, parenteral, mixta); complicaciones locales que desarrolla el paciente en su estancia hospitalaria (necrosis infectada, hemorragia intraabdominal, perforación de víscera hueca), necesidad de cirugía; fallecimiento y si se presenta, su causa (SIRS inicial, infección pancreática, infección nosocomial extrapancreática, otros); desarrollo de sepsis pancreática; desarrollo de sepsis extrapancreática; uso de antibioterapia empírica al ingreso, y gravedad medida mediante la Clasificación basada en Determinantes<sup>6</sup>.

## Definiciones aplicadas en este estudio

- Días ingreso hospital-ingreso MI: días que transcurrieron desde que el paciente ingresó en un centro hospitalario hasta que ingresó en el Servicio de MI.

- Periodo de protocolo de tratamiento: se establecieron 2 periodos, pre (2001-2007) y post (2007-2016) Conferencia de Consenso.

- Etiología:

- Alcohólica: consumo excesivo de alcohol (> 60 g/día) mantenido durante más de 5 años, sin otra causa definida de pancreatitis.
- Biliar: presencia de cálculos en la vía biliar, sin otra causa de pancreatitis.
- Poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica: pancreatitis que se inició en los 7 días siguientes a la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
- Otras: resto de causas de pancreatitis. Aquí se incluirían la pancreatitis postraumática, la posquirúrgica y la PA por hipertrigliceridemia, además de otras causas menos frecuentes.
- Idiopática: cuando no se cumplen los criterios del resto de las etiologías.

- APACHE II y SOFA: puntuación máxima obtenida mediante las escalas APACHE II y SOFA durante las primeras 24 h de ingreso en MI.

- Complicaciones locales<sup>13</sup>: desarrollo, en cualquier momento de su ingreso hospitalario, de necrosis infectada (definida por la presencia de gas en tejido [peri]pancreático, un resultado positivo en una tinción de Gram o en muestras obtenidas con punción-aspiración con aguja fina mediante técnicas de imagen, o en muestras obtenidas en quirófano o en muestras de drenajes), hemorragia intraabdominal (definida por la presencia de una colección líquida de densidad sangre por técnicas de imagen [TC, RMN], especialmente si se objetivó extravasación activa tras la administración de contraste o por la visualización directa de hemorragia en la cirugía) o perforación de víscera hueca (definida por visualización directa en la cirugía o por la presencia de alguno de estos hallazgos en las técnicas de imagen: neumoperitoneo, presencia de burbujas de gas agrupadas adyacentes a la pared intestinal de un asa, engrosamiento mural y pérdida de continuidad o discontinuidad en la pared del asa intestinal).

- Causa de fallecimiento: SRIS inicial (pacientes que fallecieron por fracaso orgánico originado por la PA en los 7 primeros días de ingreso hospitalario, sin que hubiera datos que indicasen infección en la región pancreática), infección pancreática (según la definición de necrosis infectada dada en el apartado de complicaciones locales), complicaciones locales (hemorragia intraabdominal o perforación de víscera hueca, según las definiciones previas [nótese que la causa de fallecimiento definida como «complicaciones locales» no recogió la infección pancreática, que por su trascendencia constituye una causa diferenciada<sup>6,7</sup>], infección nosocomial extrapancreática [aquella que apareció durante el ingreso hospitalario, que se manifestó transcurridas 72 h o más del ingreso del paciente en el hospital, y que en el momento de ingreso del paciente en el hospital no estaba presente ni en periodo de incubación]; en este apartado se incluyeron tanto la infección por catéter como la infección respiratoria [principalmente la neumonía asociada a VM]

y la infección urinaria. Para su definición se emplearon las definiciones utilizadas por el grupo de trabajo en Enfermedades Infecciosas y Sepsis de la SEMICYUC<sup>14,15</sup>. Uso de VM: definido como la necesidad de VM invasiva en cualquier momento durante la estancia en MI.

- Uso de TRRC: definido como el uso de TRRC por fracaso renal agudo en cualquier momento de su estancia en MI. En el primer periodo de protocolo (2001-2007) su uso no tuvo criterio definido y se inició según la decisión del médico responsable. En el segundo periodo de protocolo (2008-2016) se estableció como criterio el nivel *Failure* del RIFLE<sup>16</sup>, por cambios en los protocolos de nuestro servicio de MI para todos los pacientes.
- Medición de PIA: se realizó utilizando un catéter urinario, según las definiciones de la conferencia internacional de expertos en hipertensión intraabdominal y síndrome compartimental agudo<sup>17</sup>. Se registró el valor más elevado medido durante la estancia en MI.
- Necesidad de cirugía: definida por la Conferencia de Consenso de la SEMICYUC sobre PA de 2012<sup>10</sup>. Por protocolo de nuestro hospital, toda cirugía realizada sobre la celda pancreática por complicaciones de la PA exigió el ingreso previo del paciente en MI. Las principales indicaciones fueron: necrosis infectada o absceso pancreático que no pudo ser tratado con técnicas de drenaje menos invasivas (step-up), perforación de víscera hueca, hemorragia intraabdominal que no pudo ser tratada con técnicas endovasculares y síndrome compartimental abdominal que no pudo ser tratado con técnicas conservadoras.

El manejo de la necrosis estéril fue inicialmente conservador, salvo en los casos de más de 4 semanas de evolución y persistencia de afectación clínica del paciente.

Según el momento en el que se realizó, la cirugía se clasificó en precoz, si fue realizada en menos de 21 días desde el inicio de la sintomatología, y tardía, si fue realizada en más de 21 días desde el inicio de la sintomatología.

- Clasificación Basada en Determinantes<sup>4</sup>:

*Pancreatitis aguda leve*: se caracterizó por la ausencia tanto de necrosis (peri)pancreática como de fallo orgánico.

*Pancreatitis aguda moderada*: se caracterizó por la presencia de cualquier tipo de necrosis (peri)pancreática estéril o fallo orgánico transitorio.

*Pancreatitis aguda grave*: se caracterizó por la presencia de cualquier grado de necrosis (peri)pancreática infectada o fallo orgánico persistente.

*Pancreatitis aguda crítica*: se caracterizó por la presencia de necrosis (peri)pancreática infectada y fallo orgánico persistente.

## Análisis estadístico

Se creó una base de datos anonimizada que recogía toda la información de este estudio.

Se analizaron los datos según la metodología estadística correspondiente. Se estimaron las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas que siguen una distribución normal, se utilizó la media y la desviación estándar. Para las variables

cualitativas con una distribución no paramétrica, se emplearon la mediana y los percentiles p25-p75.

La comparación entre variables cuantitativas se llevó a cabo mediante la prueba T de Student y se empleó ANOVA para el contraste de medias. Cuando las variables no se distribuyeron normalmente se utilizó el test de Kruskal-Wallis o la U de Mann-Whitney. La comparación de proporciones se realizó mediante la prueba  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher.

Para determinar la influencia del protocolo aplicado y el periodo de ingreso, y con la idea de evitar factores de confusión, se realizó un análisis univariante para conocer cuáles fueron los factores que influyeron en la mortalidad. Posteriormente, aquellas variables con una  $p < 0,1$  se incluyeron en un análisis multivariante de regresión logística. Los valores perdidos de las variables no recogidas fueron tratados mediante imputación múltiple.

## Aspectos éticos y legales

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos del Área de Guipúzcoa. Se cumplió la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 994/1999, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal. Los datos de los pacientes fueron recogidos de forma anonimizada de la base de datos electrónica, mediante un código numérico. En ningún momento se registraron datos identificativos de los pacientes ni hubo forma de entrelazar su filiación y sus datos clínicos.

## Resultados

Se estudiaron 286 pacientes, 94 en el periodo 2001-2007 y 192 en el periodo 2008-2016, con una edad media de 59 años, con predominio de varones, que han presentado un PA de origen principalmente biliar, con una mortalidad hospitalaria global de 23,07%. En la [tabla 1](#) se muestran las características generales de los pacientes incluidos.

## Aplicación del protocolo

La introducción del protocolo para el manejo de la PA supuso una disminución de los días previos al ingreso en MI, un aumento del uso de nutrición enteral y una reducción del uso de nutrición parenteral, así como una reducción del uso de profilaxis antibiótica. Sin embargo, no hubo un aumento en la tasa de realización de cirugía tardía (31,4 vs. 26,4%, ns). En la [tabla 2](#) se detallan los resultados de la aplicación del protocolo.

## Evolución clínica según el periodo de estudio

Se observaron cambios entre ambos periodos en lo que respecta a las características de los pacientes, así como en el número de estos que fueron incluidos. En el segundo periodo, ingresó un mayor número de pacientes y se objetivó una disminución de la puntuación de Ranson, APACHE II y SOFA en las primeras 24 h, con un mayor grado de afectación radiológica en la escala de Balthazar. Asimismo, los

**Tabla 1** Distribución de las variables generales en la muestra, según periodo (2001-2007 vs. 2008-2016)

	Global	2001-2007	2008-2016	p
<i>n</i> (%)	286	94 (32,8)	192 (67,1)	
Sexo (varón), <i>n</i> (%)	193 (67,5)	62 (65,9)	131 (68,2)	ns
Edad (años), media $\pm$ DE	59,5 $\pm$ 15,3	58,3 $\pm$ 15,7	60,1 $\pm$ 15,2	ns
Etiología, <i>n</i> (%)				
Biliar	119 (41,3)	25 (26,6)	94 (48,4)	0,015
Idiopática	55 (19,2)	25 (26,6)	30 (15,6)	
Enólica	60 (21)	24 (25,5)	36 (18,7)	
Otras	52 (18,2)	20 (21,3)	32 (16,7)	
APACHE II, media $\pm$ DE	13,9 $\pm$ 6,2	15,5 $\pm$ 6,8	13,2 $\pm$ 5,7	0,003
SOFA, media $\pm$ DE	5,2 $\pm$ 3,4	7,1 $\pm$ 5,1	5,1 $\pm$ 3,3	0,03
Ranson, media $\pm$ DE	1,6 $\pm$ 1,1	1,9 $\pm$ 1,1	1,5 $\pm$ 0,9	0,002
Balthazar, media $\pm$ DE	6,6 $\pm$ 2,6	5,8 $\pm$ 2,5	7 $\pm$ 2,6	0,001
PIA máxima (mmHg), media $\pm$ DE	21,1 $\pm$ 6,9	25,6 $\pm$ 7,1	19,8 $\pm$ 6,3	0,003
Complicaciones locales, <i>n</i> (%)				
Perforación intestinal	18 (6,3)	5 (5,3)	13 (6,8)	ns
Hemorragia abdominal	22 (7,7)	10 (10,6)	12 (6,3)	
Necrosis infectada	112 (39,2)	31 (33,0)	81 (42,2)	
Uso de VM, <i>n</i> (%)	165 (57,7)	66 (69,4)	99 (51,6)	< 0,01
Uso de TRRC, <i>n</i> (%)	87 (30,4)	19 (20)	68 (35,4)	< 0,01
Clasificación Basada en Determinantes, <i>n</i> (%)				
Moderada	69 (24,1)	17 (18,1)	52 (27,1)	ns
Grave	107 (37,4)	39 (41,5)	68 (35,4)	
Crítica	110 (38,5)	38 (40,4)	72 (37,5)	

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; DE: desviación estándar; ns: no significativo; PIA máxima: presión intraabdominal máxima registrada durante su estancia en Medicina Intensiva; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; TRRC: técnicas de reemplazo renal continuo; VM: ventilación mecánica.

**Tabla 2** Distribución de las variables de protocolo de tratamiento según periodo (2001-2007 vs 2008-2016)

	2001-2007	2008-2016	p
Días ingreso hospitalario-ingreso MI, mediana (p25-p75)	2 (1-7)	1 (1-3)	0,033
Tipo de nutrición precoz (< 48 h), <i>n</i> (%)			
Parenteral	84 (89,5)	88 (45,9)	
Enteral	2 (2,1)	57 (29,7)	< 0,01
Mixta	0	7 (3,6)	
Ninguna	8 (8,5)	44 (22,9)	
Profilaxis antibiótica, <i>n</i> (%)	80 (85,1)	67 (34,8)	< 0,01
Intervención quirúrgica, <i>n</i> (%)	47 (50)	87 (45,3)	ns
Día de intervención, mediana (p25-p75)	17 (7-28)	10 (3-25)	0,015
Cirugía tardía (> 21 días), <i>n</i> (%)	30 (31,4)	52 (26,4)	ns

MI: Medicina Intensiva; ns: no significativo.

**Tabla 3** Distribución de las variables de evolución clínica según periodo (2001-2007 vs. 2008-2016)

	Global	2001-2007	2008-2016	p
<i>Estancia hospitalaria (días), mediana (p25-p75)</i>	31 (17-60)	34,5 (20-62)	30 (16-57)	ns
<i>Estancia MI (días), mediana (p25-p75)</i>	11 (5-24)	12 (5-25)	11 (5-23)	ns
<i>Mortalidad hospitalaria, n (%)</i>	66 (23,1)	33 (35,1)	33 (17,2)	0,001
<i>Causas de mortalidad, n (%)</i>				
SRIS inicial	4 (6,1)	4 (12,1)	0 (0)	0,12
Infección pancreática	19 (28,3)	10 (30,3)	9 (27,3)	
Complicaciones locales	27 (40,9)	9 (27,3)	18 (54,5)	
Infección extraabdominal	7 (10,6)	5 (15,2)	2 (6,1)	
Otras	9 (13,7)	5 (15,2)	4 (12,2)	
<i>Mortalidad hospitalaria según CBD, n (%)</i>				
Moderada	1 (1,1)	1 (5,9)	0 (0)	ns
Grave	28 (18,9)	15 (37)	13 (19,1)	0,043
Crítica	38 (33,9)	18 (47,4)	20 (27,8)	0,057

CBD: Clasificación Basada en Determinantes; MI: Medicina Interna; ns: no significativo; SRIS: síndrome de respuesta inflamatorio sistémico.

pacientes incluidos en el segundo periodo tuvieron un mayor porcentaje de PA de origen biliar, con una PIA máxima menor, un menor uso de VM y una mayor necesidad de TRRC.

En lo que respecta a los resultados clínicos, se evidenció un descenso de la mortalidad hospitalaria entre ambos periodos (35,1 vs. 17,18%,  $p=0,001$ ), con una variación a su vez en las causas de esta: una disminución de infecciones extraabdominales y SRIS inicial en el periodo 2008-2016, con un aumento de las complicaciones locales (perforación intestinal, hemorragia intraabdominal) y otras causas. Al realizar el análisis de mortalidad según categorías de la Clasificación Basada en Determinantes, se observó un descenso significativo en el subgrupo de las PA graves (37 vs. 19,1%) en este periodo 2008-2016. No se observaron cambios significativos en lo que respecta a la estancia en el Servicio de MI ni en la estancia hospitalaria. La [tabla 3](#) muestra los resultados de forma comparativa entre ambos periodos.

### Análisis univariante y multivariante de regresión logística

Como se describe en la metodología, se realizó primeramente un análisis univariante de los diferentes factores relacionados con la mortalidad, tanto cuantitativos como cualitativos ([tabla 4](#)). Las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la mortalidad fueron la edad, el APACHE II, la PIA, el SOFA, el Ranson, el periodo de protocolo, la etiología, el uso de VM y TRRC, y la gravedad según la Clasificación Basada en Determinantes.

En el siguiente paso, se realizó un análisis multivariante de regresión logística ([tabla 5](#)). Las variables que presentaron pérdidas fueron las siguientes: SOFA máxima en las primeras 24h (87 casos, 30,4%), PIA máxima durante su estancia en MI (216 casos, 75,5%), índice de masa corporal (19 casos, 6,64%), puntuación según la escala de Balthazar (6 casos, 2,10%), Ranson (37 casos, 12,93%). Los valores perdidos se trataron mediante imputación múltiple para evitar

la exclusión de casos, salvo la PIA, que debido a su alto porcentaje de pérdidas fue eliminado directamente del análisis multivariante.

El periodo de aplicación del protocolo mostró una relación estadísticamente significativa con la mortalidad, para el ingreso en el periodo 2008-2016 frente al periodo 2001-2007 ([tabla 5](#)). Otros factores que se relacionaron de forma estadísticamente significativa fueron la edad, el APACHE II, el uso de VM y la no realización de cirugía. La Clasificación Basada en Determinantes mostró una  $p=0,054$ , por lo que se consideró no significativo.

### Discusión

En este artículo se analizó la influencia clínica que pudiera tener la aplicación de un protocolo para el manejo de los pacientes con PA que ingresan en un servicio de MI, basado en la Conferencia de Consenso SEMICYUC de 2007<sup>10</sup>. Para ello se empleó una serie retrospectiva de 286 pacientes, con un alto porcentaje de formas graves y críticas según la Clasificación Basada en Determinantes<sup>4</sup>, lo que supone una de las series más grandes publicadas hasta la actualidad.

Las Recomendaciones de la Conferencia de Consenso describieron varios puntos de mejora para el manejo de los pacientes con PA en MI, como el uso de nutrición enteral precoz, el ingreso precoz en MI, el retraso en la cirugía y el cese de la profilaxis antibiótica. En este estudio el grado de cumplimentación de los objetivos fue importante en lo que respecta al ingreso precoz, el uso de nutrición enteral precoz<sup>18</sup> y el cese en el uso de la profilaxis antibiótica<sup>19,20</sup>, pero no en la realización de cirugía tardía, lo que supone un punto de mejora para nuestra unidad. La monitorización protocolizada de la PIA fue otra mejora incluida a partir del año 2012, a raíz del cambio en las Recomendaciones SEMICYUC de ese año<sup>10,21</sup>, ya que es conocida su influencia sobre el curso clínico de la PA<sup>22,23</sup>. Sin embargo, dado que la recogida de datos fue retrospectiva, hubo un alto porcentaje de casos en los que no se pudo registrar, y se decidió

**Tabla 4** Análisis univariante de variables cualitativas/cuantitativas respecto a la mortalidad hospitalaria

Variable	Vivos (n = 220)	Fallecidos (n = 66)	p
Edad (años), media $\pm$ DE	57,1 $\pm$ 15,6	67,6 $\pm$ 11,4	0,000
Sexo (varón), n (%)	154 (70)	39 (59,1)	ns
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ), media $\pm$ DE	29,1 $\pm$ 23,6	26,7 $\pm$ 5,2	ns
Periodo de protocolo, n (%)			
2001-2007	61 (27,7)	33 (50)	
2008-2016	159 (72,3)	33 (50)	0,001
Días hospital-MI, mediana (p25-p75)	2 (0-4)	1 (0,75-2)	ns
Etiología, n (%)			
Alcohólica	51 (23,2)	9 (13,6)	0,017
Biliar	94 (42,7)	24 (36,4)	
Hiperlipidemia	14 (6,4)	3 (4,5)	
Idiopática	32 (14,5)	23 (34,8)	
Post-CPRE	23 (10,5)	6 (9,1)	
Otras	6 (2,7)	1 (1,5)	
APACHE II máximo en primeras 24 h, media $\pm$ DE	12,3 $\pm$ 5,2	19,8 $\pm$ 6,2	0,000
SOFA máximo en primeras 24 h, media $\pm$ DE (valores perdidos = 87 casos)	4,7 $\pm$ 3,1	7,8 $\pm$ 4,0	0,000
Ranson, media $\pm$ DE	1,5 $\pm$ 1,0	2,1 $\pm$ 1,1	0,000
Puntos TC (Balthazar), media $\pm$ DE	6,5 $\pm$ 2,6	7,1 $\pm$ 2,7	ns
PIA máximo en primeras 24 h (mmHg), media $\pm$ DE (valores perdidos = 216 casos)	19,3 $\pm$ 6,4	24,7 $\pm$ 6,7	0,002
Cirugía, n (%)	97 (44,1)	37 (56,1)	ns
Día IQ, mediana (p25-p75)	15 (4,5-27)	8 (2-20)	ns
Uso de TRRC, n (%)	50 (22,7)	37 (56,1)	0,000
Uso de VM, n (%)	106 (48,2)	59 (89,4)	0,000
Nutrición en primeras 48 h, n (%)			
Parenteral	134 (60,9)	38 (57,6)	ns
Enteral	42 (19,1)	13 (19,7)	
Mixta	6 (2,7)	1 (1,5)	
Ninguna	38 (17,3)	14 (21,2)	
Complicaciones locales, n (%)			
Perforación intestinal	10 (4,5)	8 (12,1)	ns
Hemorragia intraabdominal	15 (6,8)	7 (10,6)	ns
Necrosis infectada	83 (37,7)	29 (43,9)	ns
Clasificación Basada en Determinantes, n (%)			
Moderada	68 (30,9)	1 (1,5)	
Grave	80 (36,4)	28 (42,4)	0,000
Crítica	72 (32,7)	37 (56,1)	

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; DE: desviación estándar; Día IQ: día de la intervención quirúrgica; MI: Medicina Intensiva; ns: no significativo; PIA: presión intraabdominal; Post-CPRE: poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; TC: tomografía computarizada; TRRC: terapias de reemplazo renal continuas; VM: ventilación mecánica.

no incluirlo como resultado de cambio en el manejo de los pacientes ni incluirlo en el análisis multivariante. El manejo mediante técnicas no invasivas o mínimamente invasivas de la necrosis pancreática infectada se inició el año 2013<sup>12</sup> y pudo haber influido en los resultados finales, pero no se estudió específicamente en este trabajo.

En lo que respecta a los resultados clínicos, se observaron cambios importantes entre los periodos 2001-2007 y 2008-2016: un aumento en el número de casos, con una reducción

en los marcadores de gravedad, y un descenso llamativo de la mortalidad hospitalaria, con cambios en sus causas. De forma llamativa, no hubo cambios significativos en lo que se refiere a la estancia en MI y la estancia hospitalaria entre ambos periodos. Es por ello que la interpretación de los datos debe hacerse con mucha precaución. Se registró una reducción relativa de la mortalidad del 50% entre ambos periodos de protocolo, con una mortalidad hospitalaria absoluta inferior al 20% en el segundo. Esta mortalidad fue

**Tabla 5** Análisis multivariante ajustado por mortalidad hospitalaria

Variable	B	EE	Wald	gl	OR (IC 95%)	p
Periodo 2008-2016	-1,069	0,396	7,275	1	0,34 (0,15-0,74)	0,007
APACHE II máximo en primeras 24 h	0,162	0,038	17,765	1	1,17 (1,09-1,267)	0,000
Intervención quirúrgica, no	-1,563	0,597	6,856	1		0,009
Uso de ventilación mecánica	1,984	0,670	8,765	1	7,27 (1,95-27,04)	0,003
Edad (años)	0,044	0,017	7,005	1	1,04 (1,01-1,07)	0,008
Clasificación Basada en Determinantes				2		0,054
Moderada			5,822	1		
Grave	1,116	1,132	0,973		3,05 (0,33-28,06)	0,324
Crítica	2,219	1,199	3,423		9,19 (0,87-96,52)	0,064

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; EE: error estándar; gl: grados de libertad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; VM: ventilación mecánica.

muy inferior a la descrita en otras series: por ejemplo, Bumbasirevic et al. describieron una mortalidad del 53,6% para pacientes con PA en MI<sup>5</sup>; un estudio multicéntrico reciente en 46 servicios de MI presentó una mortalidad del 28,7%<sup>13</sup>. Si se analizan las categorías de la Clasificación Basada en Determinantes, la reducción de la mortalidad fue significativa en el caso de las PA graves, y la mortalidad que presentaron los pacientes con PA grave y crítica en este estudio fue inferior a la recogida en otras series<sup>24-28</sup>. Con ello, parece que el descenso de la mortalidad no se debió únicamente a un mayor ingreso de formas más leves en el periodo 2008-2016, sino que pudiera estar también en relación con un mejor manejo de los pacientes.

Asimismo, se registraron cambios en la causa de mortalidad, ya que se redujo mucho tanto la debida a infección extraabdominal como por SRIS inicial, y aumentó la mortalidad por complicaciones locales (perforación intestinal, hemorragia intraabdominal). Creemos que el ingreso precoz, junto con la mejora en las medidas de soporte, pudo justificar la reducción de mortalidad por SRIS inicial, tal y como han descrito otros autores<sup>9,29-31</sup>. En lo que respecta a las complicaciones locales, no hubo cambios significativos en el porcentaje de pacientes que desarrollaron las mismas entre ambos periodos, ni en su mortalidad, siendo similar al descrito en otras series<sup>30-32</sup>. Sin embargo, hubo un aumento en el peso porcentual sobre la mortalidad global de los pacientes fallecidos por perforación intestinal y hemorragia intraabdominal. En ello pudo haber contribuido el descenso de la mortalidad por SRIS inicial e infección extraabdominal, y la dificultad de tratamiento que presentan estas complicaciones, además de su aparición tardía, en pacientes que ya mostraban una afectación orgánica importante, y necrosis infectada, previamente tratada en muchas ocasiones.

Dado que pudo haber factores de confusión que explicaran la reducción de la mortalidad entre ambos periodos, se llevó a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística, en el cual el periodo de tratamiento se mantuvo como variable, relacionado de forma significativa con la mortalidad hospitalaria. Este análisis multivariante presentó varias limitaciones, más tratándose de una recogida de datos retrospectiva. Los valores perdidos fueron escasos,

salvo para la variable SOFA, máxima en las primeras 24 h de estancia en MI, y fueron tratadas mediante imputación múltiple. Como se ha descrito previamente, la PIA máxima recogida fue excluida directamente por su alto porcentaje de casos perdidos, lo que pudo haber influido en el resultado final.

Además de la naturaleza retrospectiva del estudio y la influencia potencial de los valores perdidos, hubo otras limitaciones que hacen que los buenos resultados en la reducción de la mortalidad deban ser interpretados con mucha cautela. Como se ha indicado anteriormente, en el periodo de protocolo 2008-2016 se registró un cambio en el perfil clínico de los pacientes, con un mayor número de estos y una reducción de la gravedad medida mediante APACHE II, SOFA y Ranson, probablemente asociado a un ingreso más precoz. Además, hubo cambios en la etiología de estos pacientes, un menor uso de VM y un mayor uso de TRRC. El mayor uso de TRRC se debió a cambios generales de nuestro servicio de MI, al establecer como criterio de inicio de TRRC el criterio *Failure* del RIFLE. Existen estudios que evidencian que el uso de TRRC puede reducir la mortalidad de los casos de PA más graves, lo que pudo haber influido en nuestros resultados<sup>33,34</sup>. Por añadidura, el largo periodo de recogida de datos y su naturaleza unicéntrica hizo que otros cambios generales pudieran haber condicionado nuestros resultados, y no los hubiéramos estudiado, como las políticas de seguridad, o las campañas de reducción de infecciones nosocomiales<sup>35,36</sup>.

Resultaría interesante que la experiencia recogida en nuestro centro fuera corroborada en otros hospitales o fuera estudiada en series multicéntricas amplias, de forma prospectiva y en un menor periodo de tiempo, para ver si se consigue una mejoría en la evolución clínica de los pacientes con PA en MI.

## Conclusiones

La aplicación de un protocolo para el manejo de los pacientes con PA ingresados en MI, basado en la 7.ª Conferencia de Consenso de la SEMICYUC, tuvo como consecuencia un mejor abordaje de estos pacientes en lo que respecta a ingreso



precoz en MI, uso de nutrición enteral y cese en el uso de antibioterapia profiláctica, y pudo estar relacionado con un descenso de su mortalidad hospitalaria.

## Autoría

Tanto Leyre Amas como Felix Zubia han contribuido en la recogida, el análisis y la interpretación de los datos, el diseño del estudio y la redacción del artículo, habiendo ambos aprobado la versión final de este.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A Gabriel Txoperena y a Iñaki Arcega por su colaboración en la realización del análisis estadístico y en la corrección de la redacción del artículo.

## Bibliografía

- Bolado F, de-Madaria E. Novedades en el manejo de la pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39 Supl 1:102–8.
- Busireddy KK, AlObaidy M, Ramalho M, Kalubowila J, Baodong L, Santagostino I, et al. Pancreatitis-imaging approach. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5:252–70.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al., Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis–2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102–11.
- Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maravi-Poma E, Petrov MS, et al., Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: An international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012;256:875–80.
- Bumbasirevic V, Radenkovic D, Jankovic Z, Karamarkovic A, Jovanovic B, Milic N, et al. Severe acute pancreatitis: Overall and early versus late mortality in intensive care units. *Pancreas*. 2009;38:122–5.
- Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:813–20.
- Guo Q, Li A, Xia Q, Liu X, Tian B, Mai G, et al. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: A prospective study. *Ann Surg*. 2014;259:1201–7.
- Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144:1272–81.
- Dimagno MJ, Wamsteker EJ, Rizk RS, Spaete JP, Gupta S, Sahay T, et al. A combined paging alert and web-based instrument alters clinician behavior and shortens hospital length of stay in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:306–15.
- Maraví Poma E, Zubia Olaskoaga F, Petrov MS, Navarro Soto S, Laplaza Santos C, Morales Alava F, et al., Grupo de Trabajo CC - Recomendaciones PAPG 2012, GTEI-SEMICYUC. SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis. *Med Intensiva*. 2013;37:163–79.
- Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: A meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg*. 2008;143:1111–7.
- Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al., The Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1491–502.
- Zubia-Olaskoaga F, Maraví-Poma E, Urreta-Barallobre I, Ramírez-Puerta MR, Mourelo-Fariña M, Marcos-Neira MP, Epidemiology of Acute Pancreatitis in Intensive Care Medicine Study Group. Comparison between revised Atlanta classification and determinant-based classification for acute pancreatitis in Intensive Care Medicine. Why do not use a modified determinant-based classification? *Crit Care Med*. 2016;44:910–7.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS). Surveillance of Nosocomial Infections in Intensive Care Units. Protocol. Version 6.1. September 2004 [consultado 28 Jun 2018]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-HAI-ICU-protocol.pdf>
- Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiology and impact of nosocomial infections. *Med Intensiva*. 2010;34:256–67.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:R204–12.
- Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, de Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med*. 2006;32:1722–32.
- Bordejé Laguna L, Lorenzo Cárdenas C, Acosta Escribano J. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE. Pancreatitis aguda grave. *Med Intensiva*. 2011;35 Supl 1:33–7.
- Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Tratamiento antibiótico para la profilaxis de la infección de la necrosis pancreática en la pancreatitis aguda (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. Oxford: Update Software Ltd; 2008.
- Maraví Poma E, Jiménez Urrea I, Arana E, Macaya L, Escuchuri J, Lozano O, et al. Antibióticos y pancreatitis aguda grave en Medicina Intensiva. Estado actual. Recomendaciones de la 7.ª Conferencia de Consenso de la SEMICYUC. *Med Intensiva*. 2008;32:78–80.
- Maraví Poma E, Laplaza Santos C, Gorraiz López B, Albeniz Arbizu E, Zubia Olaskoaga F, Petrov MS, et al., Grupo Hoja de Ruta de la PAG en Intensivos. Hoja de ruta de los cuidados clínicos para la pancreatitis aguda: recomendaciones para el manejo anticipado multidisciplinar (*clinical pathways*). *Med Intensiva*. 2012;36:351–7.
- Smit M, Buddingh KT, Bosma B, Nieuwenhuijs VB, Hofker HS, Zijlstra JG. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal ischemia in patients with severe acute pancreatitis. *World J Surg*. 2016;40:1454–61.
- Marcos-Neira P, Zubia-Olaskoaga F, López-Cuenca S, Bordejé-Laguna L. Relationship between intra-abdominal hypertension, outcome and the revised Atlanta and determinant-based

- classifications in acute pancreatitis. *BJs Open*. 2018;1:175–81.
24. Tee YS, Fang HY, Kuo IM, Lin YS, Huang SF, Yu MC. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9654, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000009654>.
  25. Zubia-Olaskoaga F, Maraví-Poma E, Urreta-Barallobre I, Ramírez-Puerta MR, Mourelo-Fariña M, Marcos-Neira MP, et al., EPAMI study group. Development and validation of a multivariate prediction model for patients with acute pancreatitis in Intensive Care Medicine. *Pancreatology*. 2018;18:161–7.
  26. Ignatavicius P, Gulla A, Cernauskis K, Barauskas G, Dambrauskas Z. How severe is moderately severe acute pancreatitis? Clinical validation of revised 2012 Atlanta Classification. *World J Gastroenterol*. 2017;23:7785–90.
  27. Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, Yabes JG, Slivka A, Whitcomb DC, et al. Revised Atlanta and determinant-based classification: Application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1911–7.
  28. Choi JH, Kim MH, Cho DH, Oh D, Lee HW, Song TJ, et al. Revised Atlanta classification and determinant-based classification: Which one better at stratifying outcomes of patients with acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2017;17:194–200.
  29. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88:975–9.
  30. Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: Is it an early or a late event? *JOP*. 2005;6:438–44.
  31. Fu CY, Yeh CN, Hsu JT, Jan YY, Hwang TL. Timing of mortality in severe acute pancreatitis: Experience from 643 patients. *World J Gastroenterol*. 2007;13:1966–9.
  32. Shen X, Sun J, Zhang J, Ke L, Tong Z, Li G, et al. Risk Factors and outcome for massive intra-abdominal bleeding among patients with infected necrotizing pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1172.
  33. Cui HX, Xu JY, Li MQ. Efficacy of continuous renal replacement therapy in the treatment of severe acute pancreatitis associated acute respiratory distress syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:2523–6.
  34. Wu C, Wang X, Jiang T, Li W, Li N, Li J. Improved effect of continuous renal replacement therapy in metabolic status and body composition of early phase of acute pancreatitis. *Int J Artif Organs*. 2015;38:523–9.
  35. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia: The multimodal approach of the Spanish ICU ‘‘Pneumonia Zero’’ program. *Crit Care Med*. 2018;46:181–8.
  36. Álvarez-Lerma F, Oliva G, Ferrer JM, Riera A, Palomar M, Consell Assessor del Proyecto Bacteriemia Zero en Catalunya. Resultados de la aplicación del proyecto Bacteriemia Zero en Catalunya. *Med Clin (Barc)*. 2014;143 Supl 1:11–6.