

**COMPARACIÓN DE BIOMARCADORES,
BISAP, RANSON Y LACTATO EN
PREDICCIÓN DE PANCREATITIS AGUDA
GRAVE**



Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Francisco Valverde López

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Granada 2018

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Francisco Valverde López
ISBN: 978-84-9163-986-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/53589>

**COMPARACIÓN DE BIOMARCADORES, BISAP, RANSON Y LACTATO EN
PREDICCIÓN DE PANCREATITIS AGUDA GRAVE**

Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por el

Ldo. Francisco Valverde López

Dr. Eduardo Redondo Cerezo, Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, CERTIFICA:

Que Don FRANCISCO VALVERDE LÓPEZ, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo presentado, titulado COMPARACIÓN DE BISAP, RANSON, BIOMARCADORES Y LACTATO COMO PREDICTORES DE GRAVEDAD EN PANCREATITIS AGUDA, que constituye la memoria para optar al Grado de Doctor en Medicina. Revisado dicho trabajo, quedo conforme para su presentación y para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Fdo. Dr. Eduardo Redondo Cerezo

Granada, a 8 de Mayo de 2018

DIRECTOR

Dr. Eduardo Redondo Cerezo.

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo. Hospital
Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Agradecimientos/Acknowledgements

A mis padres y a mis hermanos, por ser un apoyo constante en mi vida, por haber estado cerca durante mi infancia, por hacerme saber que siempre estarán ahí y en definitiva, por haberme convertido en lo que soy hoy. Al resto de mi familia porque cada uno de ellos ha estado cerca en momentos especiales de mi vida y siempre los sentiré a mi lado.

A mis compañeros del Servicio de Aparato Digestivo del HUVN, adjuntos y residentes, porque ellos me han ayudado y enseñado a dar mis primeros pasos en la profesión y se han convertido en parte de mi familia.

A mis amigos de la facultad y la residencia, por haber tenido la suerte de conocerles, aprender de ellos y haberme proporcionado momentos inolvidables.

To Dr Wilcox, my reference in Pancreatology, for all his help, support and friendship, and to all the endoscopy team of the UAB Hospital, especially to Dr Ahmed, Dr Kyanam and Dr Sugandha, for their special deal in Birmingham and becoming good friends.

A Miriam, por estar a mi lado siempre, por tu comprensión, por tu apoyo, por tu sonrisa, por tu cariño y porque, en definitiva, eres lo que da sentido a todo lo que hago; gracias por ser como eres.

A Eduardo, mi director, la persona que me ha estimulado en este trabajo y en la profesión, quien ha sido desde el primer momento mi figura a seguir, referente, maestro y una inspiración, gracias por haberme acompañado en todos estos años y haberme inculcado el don de la curiosidad.

ÍNDICE

Página

Capítulo I: Introducción	11
Capítulo II: Hipótesis y objetivos	57
Capítulo III: Material y métodos	61
Capítulo IV: Resultados	69
Capítulo V: Discusión y conclusiones	85
Capítulo VI: Bibliografía	93

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO DE PANCREATITIS AGUDA

La Pancreatitis aguda consiste en una inflamación aguda del páncreas y constituye la principal causa de hospitalización en Gastroenterología en Estados Unidos según algunos estudios [1]. Su curso es heterogéneo y un amplio número de pacientes desarrolla una forma leve de la enfermedad que se resuelve de forma espontánea en unos tres o cinco días. En otros casos produce un fallo orgánico persistente (15-25%), lo cual puede conducir a la muerte en un porcentaje no desdeñable. De esta forma se establece un subgrupo de pacientes que puede ser manejado en una planta de hospitalización convencional dado el curso de su patología, y otro subgrupo que presentará fallo orgánico persistente y que englobará la mortalidad de esta enfermedad, precisando medidas terapéuticas más agresivas e incluso ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) [2]. La ausencia de un tratamiento específico para la enfermedad, a pesar de su alta incidencia, hace que una minuciosa vigilancia a fin de detectar precozmente aquellos casos graves y el tratamiento de las complicaciones sean las claves en el manejo de esta patología [3].

2. EPIDEMIOLOGÍA

Recientemente, un estudio ha analizado la demografía de la pancreatitis aguda en el panorama europeo, encontrando una incidencia que oscila entre 4.6-100 /100000 habitantes, evidenciando las cifras más altas en los países del este y norte Europeo [4]. A su vez, se ha demostrado una incidencia creciente a lo largo de los últimos años, así como un aumento en el número de casos de pancreatitis aguda grave, si bien, la mortalidad ajustada por fallo orgánico se ha reducido con respecto a años previos, lo que sugiere un mejor tratamiento de la enfermedad en las últimas décadas [5].

1. PATOGENIA

A pesar de la gran importancia de la pancreatitis aguda en el ámbito de la gastroenterología, la patogenia de la enfermedad no es del todo conocida. Hace más de un siglo, Chiari observó una activación de las enzimas pancreáticas en pacientes fallecidos por pancreatitis aguda, sugiriendo que la misma consistía en una autodigestión de la glándula por enzimas activadas precozmente [6]. Se describen una serie de cambios iniciales: activación intracinar de enzimas proteolíticas, cambios en la microcirculación y liberación de citoquinas por parte de leucocitos y macrófagos activados a nivel pancreático. De todos ellos, el pilar principal del proceso lo constituye la activación intracinar de enzimas proteolíticas, entre las que destaca el tripsinógeno. La activación del mismo en la glándula pancreática puede desencadenar por sí misma la aparición de pancreatitis aguda [7]. Estudios en modelos animales confirman que la activación intracinar del tripsinógeno es un desencadenante esencial para el daño precoz que se produce a nivel pancreático en este proceso. Tras dicha activación enzimática, y comenzado el proceso de autodigestión y destrucción glandular, la liberación de las enzimas

pancreáticas produce lesión en el endotelio vascular, el intersticio y las células acinares [8]. Se producen cambios en la microcirculación (vasoconstricción, estasis capilar e isquemia progresiva) que conllevan un aumento de la permeabilidad vascular con edematización glandular (pancreatitis edematosa o intersticial). El daño vascular puede desencadenar un fallo en la microcirculación local y amplificación del daño pancreático [9,10]. En fases iniciales se aprecia paralelamente una gran invasión de macrófagos y polimorfonucleares a nivel glandular, cuya activación desencadena una liberación de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, IL-1, IL-6 e IL-8) entre otras sustancias, aumentando por sí mismos la permeabilidad vascular e induciendo fenómenos de trombosis y hemorragia, situación que conduce a la necrosis pancreática [11-13]. Estos cambios en su conjunto pueden desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica mediada por enzimas pancreáticas activadas y citoquinas liberadas a la circulación sistémica desde el páncreas. Esta afectación sistémica puede traducirse en el síndrome de distrés respiratorio agudo, derrame pleural, insuficiencia renal, disfunción miocárdica y shock [14,15]. Los estudios sugieren que tras el daño acinar producido por la activación del tripsinógeno, la progresión de la inflamación es independiente de este hecho, indicando la evidencia actual que la activación del factor nuclear Kappa B (NFkB), puede ser el responsable de la progresión local y la inflamación sistémica, siendo estos dos factores claves en la patogenia de la enfermedad [8,16]. Así se ha postulado que la activación precoz del tripsinógeno podría corresponder con aproximadamente la mitad del daño pancreático, mientras que la activación del NFkB conduciría a la producción de mediadores inflamatorios que perpetúan la inflamación local

causando probablemente la otra mitad del daño pancreático. Tanto la producción inflamatoria acinar como la que ocurre por la migración de células inflamatorias parecen tener relación con la activación sistémica acontecida en la pancreatitis aguda [8] (Figura 1).

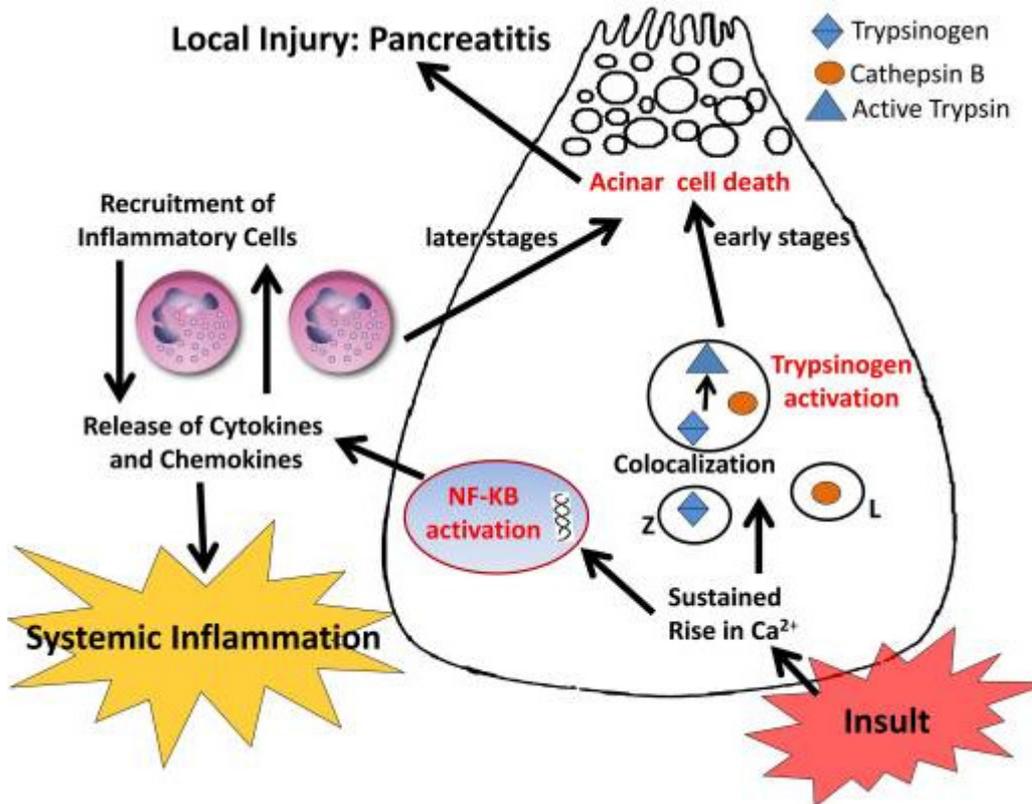


Figura 1. Esquema sobre la fisiopatología de la Pancreatitis aguda (Cortesía de Dawra et al). Nótese como los eventos principales en la fisiopatología de la pancreatitis aguda, la activación intracinar del tripsinógeno y la activación de NFκB son eventos independientes.

Una vez iniciado el proceso, diversos factores perpetúan el daño inflamatorio. De hecho, múltiples estudios han comentado el papel de los patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), moléculas intracelulares liberadas al compartimento extracelular que inducen una respuesta inmunitaria [17, 18]. Estas moléculas, se unen a una gran cantidad de receptores, entre los que podemos destacar los TLR (toll-like receptor) y juegan un papel esencial en la

defensa contra agentes microbiológicos pero también en el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Ciertos estudios sugieren que la variabilidad genética de las TLR condiciona una susceptibilidad individual para padecer un episodio grave en el contexto de una pancreatitis aguda, habiéndose detectado en un estudio una mayor predisposición a gravedad en ciertos polimorfismos en TLR 3 y TLR 6 [17]. Por otra parte, las histonas, unas proteínas esenciales en la regulación génica cuya liberación extracelular se produce tras el daño tisular y la muerte celular (Figura 2) pueden ser detectadas en sangre en casos de gran daño celular como puede ser el caso de una sepsis [19], habiéndose relacionado en estos casos con la aparición de fallo respiratorio y complicaciones cardíacas entre otras [20]. Los niveles de histonas han sido utilizadas recientemente como predictores de gravedad en pancreatitis aguda con buenos resultados [21]. Hallazgos como este ponen de manifiesto la relación entre los factores que se encargan de perpetuar la actividad inflamatoria y la gravedad de la pancreatitis aguda, así como su papel como predictores clínicos de gravedad. Es más, estos estudios abren la puerta a dianas terapéuticas específicas, dado que se demuestra que el papel patogénico de ciertas moléculas en la pancreatitis aguda y en la perpetuación del SIRS puede ser clave en el desarrollo de un episodio grave, y por tanto la actuación sobre las mismas en momentos precoces de la enfermedad podrían evitar un desenlace fatal.

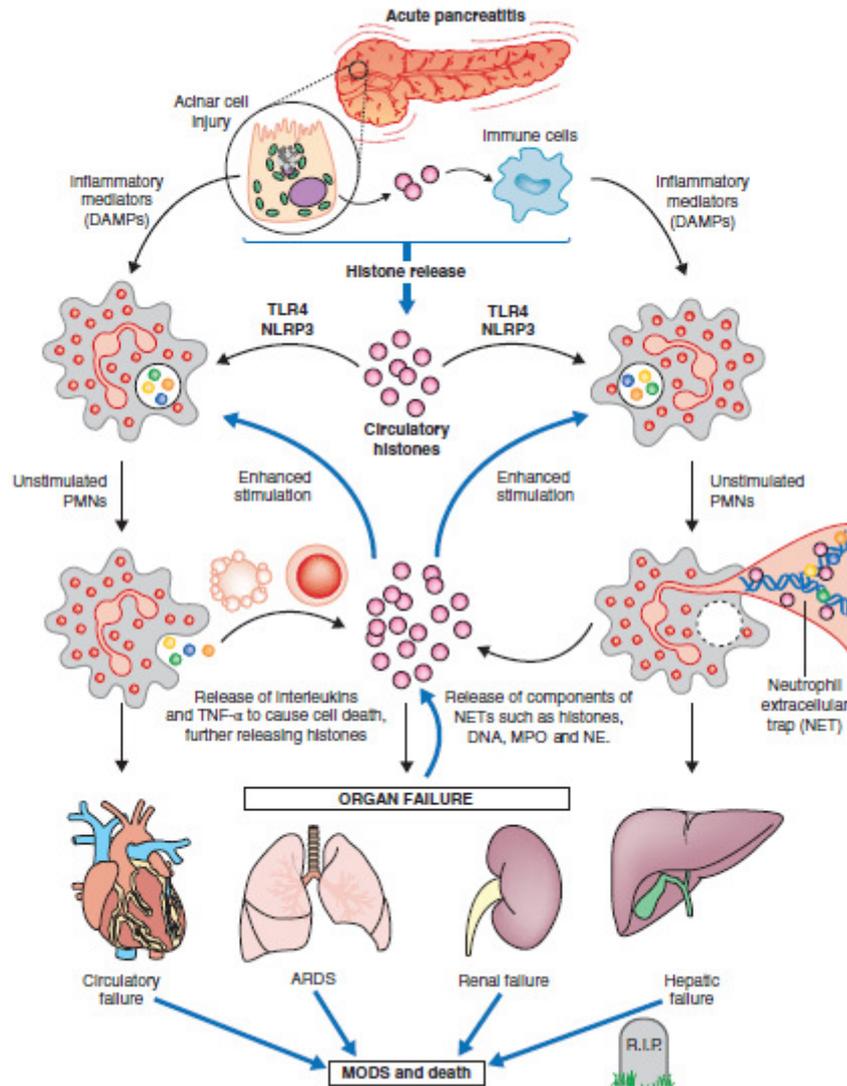


Figura 2. Esquema propuesto sobre el papel de las histonas en pancreatitis aguda, cortesía de Liu T et al. Tras el daño acinar inicial, se produce una liberación de DAMPs entre las que se incluyen las histonas. La liberación de histonas extracelulares y otros mediadores estimulan a otras células inmunológicas, induciendo así la liberación de más citoquinas proinflamatorias. Una vez que alcanzan la circulación sistémica, las histonas activan los neutrófilos (PMN) y facilitan las trampas extracelulares de neutrófilos (NET). La apoptosis de los PMN producirá una mayor liberación de histonas y mediadores inflamatorios, que a su vez perpetuarán el infiltrado de PMN, produciéndose en última instancia disfunción orgánica e incluso fallo multiorgánico (MODS). TLR, Toll-like receptor. NLRP, NOD-like receptor family. IL, interleucina. TNF, factor de necrosis tumoral. MPO, mieloperoxidasa. NE, elastasa de neutrófilo.

2. ETIOLOGÍA

Actualmente la etiología de la pancreatitis aguda puede ser fácilmente establecida en la mayoría de los pacientes, siendo las causas más comunes la litiasis biliar (40-70%) y el alcohol (25-35%) en la mayoría de países del mundo. Entre ambas, suponen más de dos terceras partes del total de episodios de pancreatitis aguda [22,23], sin embargo, es bien conocido que muchas otras situaciones pueden desencadenar el proceso.

i. Litiasis biliar

La litiasis biliar (incluyendo la microlitiasis) es la principal etiología de pancreatitis aguda en muchos países del mundo [22]. Se ha postulado que el mecanismo principal por el que la litiasis biliar puede producir pancreatitis aguda consiste en una obstrucción mecánica a nivel ampular, si bien el reflujo biliar hacia el conducto pancreático tras dicha obstrucción o el edema resultante del paso de la litiasis por la misma han sido barajados también como mecanismos patogénicos [24,25]. A pesar de la elevada incidencia de litiasis vesicular en la población occidental, el riesgo de estos pacientes de presentar pancreatitis aguda es bajo, estimándose que la incidencia de la misma en pacientes asintomáticos probablemente no supere el 2%. Se ha observado que a su vez que el riesgo es mayor en caso de litiasis de pequeño tamaño [26]. El barro biliar debe ser considerado como agente etiológico de pancreatitis aguda en paciente con elevación enzimática transitoria al inicio del episodio, pues se ha demostrado que la presencia del mismo puede esconder litiasis de menos de 5 mm [27].

ii. Alcohol

El abuso de alcohol fue propuesto en el año 1878 por Fredreich et al como un potencial agente productor de pancreatitis crónica intersticial [28]. Hoy en día, se reconoce el potencial papel del alcohol como productor no solo de daño crónico a nivel pancreático, sino también como desencadenante de pancreatitis aguda. En EEUU se considera que el 30% de los casos de pancreatitis aguda se deben al consumo crónico de alcohol [29], siendo esta cifras ligeramente diferente en diversos países europeos y superando incluso a la etiología biliar en algunos países como Hungría, en el que se ha evidenciado etiología alcohólica hasta en el 60.7% de los episodios de pancreatitis aguda en algunos estudios [22]. Actualmente, la guía de la ACG establece que para considerar el alcohol como agente etiológico de la pancreatitis aguda se precisa un consumo de más 50g al día durante al menos 5 años [2], ya que, al igual que ocurre en la etiología litiásica, la mayoría de pacientes que presentan un consumo abusivo no desarrollarán pancreatitis aguda (2-3% en pacientes con consumo > 60g durante 20-30 años, según Lankisch et al) [30]. Esto induce a pensar que otros factores deben facilitar que el consumo alcohólico abusivo desencadene un episodio de pancreatitis aguda, habiéndose planteado entre otros el tabaco [31], el patrón de consumo [32] o factores genéticos [33].

iii. Metabólicas

Las causas metabólicas constituyen una causa más infrecuente de pancreatitis aguda en occidente pero comporta un número no despreciable de casos, destacando entre ellos la hipertrigliceridemia, la cual se ha definido como causa de pancreatitis aguda entre un 1-4% de casos según algunos estudios [34]. Entre el 4-20% de los pacientes que presentan un episodio de pancreatitis aguda presentan elevación de los triglicéridos en sangre o suero lechoso, es

preciso niveles de triglicéridos séricos por encima de 1000mg/dL fuera del episodio agudo o al menos un mes posterior al episodio para considerar la hipertrigliceridemia como causa de la pancreatitis aguda según las guías de práctica clínica actuales [2,35]. Otras causas metabólicas que tradicionalmente se han considerado como agentes etiológicos de pancreatitis aguda son la hipercalcemia y el hiperparatiroidismo [36]. No obstante, en largas series de pacientes con hiperparatiroidismo, un reducido número de pacientes ha presentado pancreatitis aguda y en la mayoría de ellos existían otras causas potenciales de la misma, por lo que es obligado valorar con cautela estas circunstancias como posibles agentes etiológicos de pancreatitis aguda [2,37]

iv. Medicamentos

Múltiples medicamentos se han relacionado con la aparición de pancreatitis aguda, indicándose que aproximadamente el 1.4% de los casos de se debe a medicamentos [38], si bien establecer la relación causal entre ambos acontecimientos resulta complejo. Badalov et al realizaron un análisis sobre la evidencia disponible y establecieron 5 categorías (Ia, Ib, II, III y IV) de fármacos basándose en el número de casos reportados, el tiempo de latencia y la habilidad para excluir otras causas entre otros [39]. De entre los múltiples fármacos relacionados, podemos destacar la Furosemida y los IECAs, la hidroclorotiazida, los anticonceptivos orales, el ácido valproico, las estatinas, la azatioprina y ciertos antiretrovirales usados para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como la didanosina [40].

v. Infecciosas y tóxicas

Varios estudios han establecido el papel de ciertos agentes infecciosos como agentes productores de pancreatitis aguda, destacando el estudio de Parenti et al en el cual se establecen criterios diagnósticos rigurosos para valorar la relación entre los microorganismos y la inflamación pancreática [41]. Entre ellos destacamos infecciones virales por el virus de la parotiditis, coxsackie, hepatitis B, citomegalovirus (CMV), virus herpes simple tipo 2 (VHS), VIH y varicela-zóster. El mismo estudio cita entre los agentes bacterianos el mycoplasma, salmonella typhi, leptospira y legionella. Otros agentes relacionados son aspergillus, toxoplasma, criptosporidium y ascaris. Del mismo modo, es conocido que la infección por VIH es un proceso que predispone a la inflamación inespecífica de la glándula pancreática por microorganismos oportunistas [42-44], si bien la mayoría de estos pacientes no presentan clínica de pancreatitis aguda.

vi. Pos-CPRE

Actualmente, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) constituye un procedimiento esencial para el manejo de los trastornos biliopancreáticos, estimándose que se realizan alrededor de 700.000 CPREs al año en EEUU [1]. La pancreatitis aguda es la complicación más común de la CPRE y supone un coste estimado de 199.500.000\$ anuales en EEUU [45]. No obstante, recientemente se han publicado los datos epidemiológicos obtenidos por Kochar et al sobre pancreatitis aguda posCPRE mediante una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados en la literatura actual [46]. En este estudio, se encontró una incidencia del 9.7%, llegando hasta un

14.7% en los grupos de alto riesgo. La mayoría de las pancreatitis aguda analizadas en esta revisión fueron leves y la mortalidad total fue del 0.7%, similar tanto en el grupo de alto riesgo como el grupo de bajo riesgo [47]. Entre los factores de riesgo para presentar pancreatitis aguda posCPRE podemos encontrar la sospecha clínica de disfunción del esfínter de Oddi, historia previa de pancreatitis aguda posCPRE, edad inferior a 50 años, sexo femenino o más de dos episodios de pancreatitis aguda, si bien encontramos también que ciertos factores relacionados con la técnica también constituyen factores de riesgo. Llama la atención que la presencia de pancreatitis crónica, supone un papel protector para el desarrollo de pancreatitis aguda posCPRE, probablemente en relación a la reducida función exocrina en un páncreas atrófico [48].

vii. Factores genéticos en pancreatitis aguda.

La glándula pancreática puede recibir múltiples noxas que pueden presentar un origen externo (trauma o agentes infecciosos) y más frecuentemente un origen interno (daño del conducto pancreático por dificultad en el drenaje del mismo, exposición al alcohol, hipercalcemia...). La susceptibilidad individual a la activación o a la incapacidad de inactivación de la tripsina puede presentar influencia genética, del mismo modo que la extensión de la respuesta inflamatoria también puede presentar cierta variedad individual según factores genéticos, dando lugar a formas más o menos graves de la enfermedad (Tabla 1) [17,49]. Aunque aún queda mucho por conocer acerca de la genética de la pancreatitis aguda, se han evidenciado genes con gran importancia en el proceso. De entre ellos destacan el gen del tripsinogeno catiónico (PRSS1) [50], el gen de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)

[51] y el gen inhibidor de la secreción pancreática de tripsina (SPINK1) con gran importancia en el desarrollo de pancreatitis crónica [52].

Factores genéticos implicados en la patogénesis de la Pancreatitis aguda

Factores de susceptibilidad genética

- Asociadas a células acinares: Mutaciones PRSS1 (R112H, N29I) y polimorfismos SPINK1 (N34S, P55S).
- Asociadas al ducto: Mutaciones CFTR y mutaciones de la homeostasis del calcio
- Otras: Polimorfismos UGT1A

Factores genéticos modificantes de la enfermedad

- Citoquinas proinflamatorias: Polimorfismos de MCP-1 (alelo -2518 G), TNF- α (alelo TNF2), IL-1RA (IL-1RN), CD14 (alelo -260C), IL-8.
- Citoquinas antiinflamatorias: Polimorfismo IL-10 (alelo -1082G)
- Otros: Polimorfismos GST (GSTT-1A), HSP70

CFTR, gen de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; GST, glutation- S-transferasa; HSP, heart-shock-protein; IL, interleukina; IL-1RA, IL 1 antagonista del receptor; MCP, proteína quimiotáctica de monocitos 1; PRSS1, proteasa de serina 1 (tripsinogeno cationico); SPINK1 inhibidor de la proteasa de serina Kazal tipo 1; TNF- α , factor de necrosis tumoral α ; UGT, UDP glucoroniltransferasa.

Extraído de The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. 2nd edition.

Berger et al.

Tabla 1. Factores genéticos implicados en la patogenia de la pancreatitis aguda.

viii. Miscelánea

A. Traumática

La afectación traumática del páncreas es rara dada su localización retroperitoneal, no obstante, en ocasiones puede observarse desde leves contusiones hasta graves lesiones por aplastamiento con ruptura del conducto pancreático y ascitis pancreática. Normalmente se precisa un alto índice de sospecha para el diagnóstico de pancreatitis traumática dado el cuadro general subyacente al traumatismo que suele acontecer en estos casos [53].

B. Vascular

Si bien la isquemia pancreática supone una causa muy rara de pancreatitis aguda clínicamente significativa, se han observado casos de la misma a causa de vasculitis (lupus eritematoso sistémico y poliarteritis nodosa) [54], ateroembolismos de colesterol [55], hipotensión intraoperatoria [56] y shock hemorrágico [57].

C. Anomalías congénitas

Hasta un 10% de la población occidental presenta variantes anatómicas congénitas del páncreas, siendo la mayoría de ellas silentes y sin traducción clínica aparente [58]. El hallazgo de las mismas durante el estudio de una pancreatitis aguda de origen idiopático supone un interrogante al clínico que afronta la situación [59]. De entre las múltiples anomalías anatómicas posibles, destaca el Pancreas divisum. Se trata de una ausencia de fusión entre el páncreas ventral y dorsal durante el segundo mes del desarrollo embrionario, dando lugar a dos conductos pancreáticos diferente y no

comunicantes entre sí [60]. Se ha estipulado que el mecanismo por el cual el páncreas divisum puede relacionarse con la aparición de pancreatitis aguda consistiría bien en la obstrucción a nivel de la unión del sistema ductal, de la papila menor (dado el reducido calibre de la misma) o bien por ectasia ductal localizada a nivel del proceso uncinado [61]. No obstante, actualmente, la asociación de esta anomalía anatómica con la pancreatitis aguda es controvertida, con series a favor y en contra de dicha asociación [62,63]. Recientemente, Bertin C et al. ha publicado un estudio en el cual la frecuencia de páncreas divisum no era estadísticamente superior en individuos con pancreatitis aguda idiopática en comparación con los individuos sanos, cuestionando de esta forma la asociación entre páncreas divisum y pancreatitis aguda [64]. Otras anomalías que se ha asociado con pancreatitis aguda son el páncreas anular [65], el coledococelo [66] los quistes de duplicación entérica o las anomalías de la unión biliopancreática [67,68].

D. Tabaco

El tabaco se ha visto relacionado como factor de riesgo de pancreatitis aguda no litiasica, en relación principalmente con la duración del hábito tabáquico. A su vez, se ha observado que el cese del consumo de forma precoz reduce el riesgo de nuevos episodios a cifras comparables con los no fumadores [69].

E. Obstrucción mecánica ampular no litiasica.

Otras formas de obstrucción mecánica a nivel ampular diferentes a las litiasis pueden ser desencadenantes de pancreatitis aguda, habiéndose

descrito casos a causa de ascariasis biliar [70], divertículos periampulares [71] o tumores pancreáticos y periampulares [72,73]. Se ha sugerido a su vez que pólipos de colesterol podrían producir obstrucción mecánica transitoria y desencadenar episodios de pancreatitis aguda recurrente. [74]

F. Autoinmune

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una forma de pancreatitis crónica que se caracteriza principalmente por una frecuente elevación de IgG4 y una buena respuesta al tratamiento con corticoides. Se conocen dos tipos con diferencias clínicas, serológicas e histológicas. Clínicamente cualquiera de los dos subtipos puede presentarse como un episodio de pancreatitis aguda, si bien la presentación más habitual en la PAI es la ictericia obstructiva por masa pancreática [75].

ix. Idiopática

A pesar de un adecuado estudio etiológico inicial, en un 10-30% de los casos no se encuentra agente desencadenante en pacientes con episodios repetidos de pancreatitis aguda. En muchos de estos casos, un estudio ulterior con técnicas avanzadas como la colangio-resonancia magnética nuclear (Colangio RMN), ultrasonografía endoscópica (USE) o CPRE ponen de manifiesto microlitiasis o en ocasiones anomalías congénitas a nivel biliopancreático (cuyo papel como agentes etiológicos ya ha sido discutido). Cuando un minucioso estudio ha sido realizado y aun así no se evidencia la causa subyacente, el cuadro debería de ser catalogado como “verdadera” pancreatitis aguda recurrente idiopática [76].

3. CLINICA

La clínica típica de pancreatitis aguda consiste en dolor epigástrico o hipocondrio izquierdo, generalmente de carácter constante, con irradiación a espalda, tórax o flancos, generalmente de gran intensidad, si bien existe una importante variabilidad interindividual [2]. Hasta el 90% de los pacientes presentan náuseas y vómitos que pueden durar horas [3]. En función de la gravedad del cuadro, se puede evidenciar disnea (en pacientes que desarrollan complicaciones respiratorias como derrame pleural, síndrome de distres respiratorio del adulto o inflamación diafragmática) en incluso entre un 5 - 10% de los casos de pancreatitis aguda grave se presentan sin dolor únicamente con un cuadro de hipotensión (generalmente pacientes críticos o durante un posoperatorio) [77].

En la evaluación inicial del paciente es esencial la toma de constantes y la valoración del estado general del paciente, dado que durante un episodio de pancreatitis aguda pueden aparecer fiebre, taquipnea, hipoxemia e hipotensión, signos que indican una mayor gravedad del cuadro [78]. A la exploración, podemos encontrar desde sensibilidad a la palpación a nivel de epigastrio hasta un intenso dolor que incluso puede ser difuso. No es raro encontrar ruidos abolidos y distensión abdominal a consecuencia de un íleo secundario a la inflamación pancreática [79]. La presencia de ictericia debe alertarnos sobre la presencia de coledocolitiasis obstructiva, si bien también puede estar relacionada con la presencia de edema de la cabeza pancreática en el contexto de la inflamación aguda [80]. Hallazgos características son los signos de Cullen y de Grey Turner (coloración equimótica a nivel perumbilical y flancos respectivamente), los cuales sugieren la presencia de sangrado retroperitoneal en el contexto de una pancreatitis necrotizante [81].

4. DIAGNÓSTICO

Las guías de práctica clínica actuales estipulan que un diagnóstico de pancreatitis aguda debe realizarse en todo aquel paciente que presente 2 de 3 de los siguientes criterios [2,82]:

- Dolor abdominal típico.
- Elevación de la amilasa/lipasa sérica al menos por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Hallazgos características en prueba de imagen.

No obstante, debemos hacer ciertas puntualizaciones con respecto al papel de los parámetros de laboratorio y las técnicas de imagen.

- Parámetros de Laboratorio

La amilasa sérica a menudo se eleva en las primeras horas del cuadro, volviendo a sus valores normales a los 3-5 días. Además en pacientes con pancreatitis aguda a causa de alcohol o hipertrigliceridemia, los valores de amilasa pueden ser normales y por contra, también podemos encontrar niveles elevados de amilasa en casos de macroamilasemia, insuficiencia renal, patología de las glándulas salivares y cuadros de abdomen agudo (apendicitis, colecistitis, úlcera péptica o patología ginecológica) [81].

La lipasa sérica parece ser más específica que la amilasa y se mantiene elevada durante más tiempo, si bien también puede elevarse en casos de enfermedad renal, apendicitis o colecistitis [83,84].

- Pruebas de Imagen

La guía de práctica clínica realizada por el grupo de trabajo de la International Association of Pancreatology y la American Pancreatic

Association (IAP/APA) establecen principalmente 3 escenarios para la realización de una tomografía axial computerizada (TAC) en el curso de una pancreatitis aguda [82].

- Dudas diagnósticas.
- Confirmación de la gravedad basada en predictores clínicos de PAG.
- No respuesta al tratamiento conservador o empeoramiento clínico

Salvo en el primer caso, no se recomienda la realización de un TAC abdominal con contraste intravenoso hasta pasadas 72-96 horas dado que la extensión de la necrosis pancreática o peripancreática puede no ser evidente hasta pasado este tiempo [85]. A pesar de dichas recomendaciones, es bien conocido que los scores basados en los hallazgos obtenidos en el TAC no han demostrado superioridad con respecto a otros relacionados con parámetros clínicos y de laboratorio y a menudo el hallazgo de necrosis pancreática no modifica el tratamiento inicial del paciente [86]. Así, el papel del TAC abdominal con contraste radica en la detección de complicaciones locales de la pancreatitis aguda, ya que las mismas pueden producir en ocasiones deterioro clínico inexplicable en el paciente o indicar la necesidad intervención endoscópica o quirúrgica [2,82]. En pacientes con nefropatía o alergia a los contrastes yodados, se ha visto que la RMN con contraste con gadolinio minimiza la nefrotoxicidad, es comparable al TAC con contraste intravenoso en la evaluación de la necrosis pancreática, con la ventaja adicional de detectar cálculos de hasta 3mm en el árbol biliar en el caso de la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), gracias a la cual también se puede evidenciar una eventual desconexión del ducto

pancreático (síndrome del ducto pancreático desconectado), si bien la disponibilidad de esta técnica es mucho menor que la de la TAC con contraste, lo cual limita su uso [87].

Con respecto a la ecografía abdominal, se trata de una técnica útil para la detección de litiasis biliar y por tanto esencial para el estudio etiológico. Sin embargo, su papel en el diagnóstico y seguimiento durante el episodio de pancreatitis aguda es mucho más limitado que el de la TAC con contraste intravenoso [88].

5. CLASIFICACIÓN DE PANCREATITIS AGUDA

Dadas las diferencias en el curso de la enfermedad en cada paciente, es necesaria la realización de una precisa clasificación conceptual en la pancreatitis aguda que pueda ser utilizada de forma uniforme a nivel mundial. Así, en el Simposio de Atlanta en 1992 se estableció un consenso global para la elaboración de la misma [89]. Aunque esta clasificación ha sido de gran utilidad, el mejor conocimiento de la patogenia del fallo orgánico, la pancreatitis necrotizante y las consecuencias de los mismos hicieron necesaria la actualización de dicha clasificación, dando lugar en 2012 a una revisión de la misma en la cual se establecieron los conceptos en relación a pancreatitis aguda que utilizamos en la actualidad [90]. Este consenso internacional establece 2 tipos de pancreatitis aguda:

A. Edematosa-intersticial: supone la mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda, en los que aparece un ensanchamiento de la glándula pancreática a causa del edema inflamatorio. A la visualización por TAC se observa un realce homogéneo de la glándula con cambios

inflamatorios de la grasa peripancreática e incluso podemos observar colecciones de líquido peripancreático. Normalmente, los síntomas de los pacientes que presentan esta forma de pancreatitis se resuelven en la primera semana.

B. Necrotizante: en torno a un 5-10% de los pacientes presentan esta forma de la enfermedad. Consiste en la aparición de necrosis del parénquima pancreático, del tejido peripancreático o de ambos. La alteración en la perfusión pancreática y los signos de necrosis se desarrollan en varios días, explicando por qué un TAC precoz puede infraestimar el alcance y extensión final de la necrosis pancreática o peripancreática [84,86]. La historia natural de los pacientes con necrosis pancreática o peripancreática es variable en función entre otros de la persistencia, desaparición o infección de la misma a lo largo del tiempo.

Por otro lado, el consenso establece los conceptos de complicaciones y fallo orgánico.

C. Definición de fallo orgánico (FO): Viene determinado por fallo a nivel del sistema cardiovascular, respiratorio o renal, siendo valorado como un score de 2 o más en la escala modificada de Marshall (Tabla 2) [91]. Se trata de un sistema fácilmente aplicable tanto en el debut de la enfermedad como en días sucesivos. En función de la duración del mismo distinguimos entre FO transitorio (< 48h) persistente (>48h). Si afecta a más de un órgano hablamos de fallo multiorgánico (FMO).

D. Definición de complicaciones locales: deben sospecharse ante la persistencia o recurrencia del dolor abdominal, ante un nuevo aumento de la actividad enzimática pancreática, nueva disfunción orgánica y

desarrollo de signos de sepsis (fiebre y leucocitosis). Por sí solas, no definen la gravedad de la PA. Son las siguientes:

- *Colección peripancreática aguda*: líquido peripancreático asociado a pancreatitis edematosa intersticial sin necrosis, no encapsulada y sin pared inflamatoria organizada, apareciendo por lo general en las primeras 4 semanas.
- *Pseudoquiste pancreático*: colección encapsulada con pared inflamatoria organizada, pero sin necrosis (o con mínima necrosis), que suele aparecer tras 4 semanas del debut de la PA.
- *Colección necrótica aguda*: contiene tanto líquido como zonas de necrosis, en el seno de una pancreatitis aguda necrotizante, sin pared inflamatoria organizada
- *Necrosis encapsulada (Walled-off necrosis/WON)*: colección con zonas de necrosis y con pared inflamatoria organizada encapsulada, desarrollada generalmente tras 4 semanas del inicio de una pancreatitis aguda necrotizante.
- *Necrosis Infeccionada*: se sospecha por la presencia de gas en la TAC con contraste o por un deterioro clínico en un paciente con pancreatitis necrotizante. Se confirma por cultivo o tinción de Gram de muestra obtenida por PAAF.
- Otras: obstrucción del vaciamiento gástrico, trombosis venosa esplénica y portal, necrosis colónica.

E. Definición de complicaciones sistémicas: exacerbación de un proceso crónico preexistente como enfermedad coronaria o enfermedad pulmonar crónica.

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301–400	201–300	101–200	≤101
Renal*					
(serum creatinine, μmol/l)	≤134	134–169	170–310	311–439	>439
(serum creatinine, mg/dl)	<1.4	1.4–1.8	1.9–3.6	3.6–4.9	>4.9
Cardiovascular (systolic blood pressure, mm Hg)†	>90	<90, fluid responsive	<90, not fluid responsive	<90, pH<7.3	<90, pH<7.2
For non-ventilated patients, the FiO ₂ can be estimated from below:					
Supplemental oxygen (l/min)	FiO ₂ (%)				
Room air	21				
2	25				
4	30				
6–8	40				
9–10	50				

Tabla 2. Score de Marshall modificado para la definición de Fallo orgánico. (Gut 2013)

Por otro lado se establecen a su vez las fases de la pancreatitis aguda con dos picos de mortalidad [92,93]:

a. Fase temprana: generalmente comprendida en la primera semana pero puede extenderse a la segunda. Durante esta fase se producen alteraciones sistémicas derivadas del daño pancreático local que desencadena una cascada inflamatoria dando lugar a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) [94]. Durante esta fase, la gravedad viene determinada por la persistencia del FO, no por las complicaciones locales [95].

b. Fase Tardía: se caracteriza por la persistencia de signos sistémicos de inflamación o por la presencia de complicaciones locales, las cuales en este caso tienen implicación directa en el manejo. Por definición, ocurre sólo en pacientes con pancreatitis aguda moderadamente grave o grave y, si bien las complicaciones locales cobran importancia en esta fase, la persistencia de FO continúa siendo el principal determinante de gravedad [90].

De esta forma, se sientan las bases para establecer los distintos niveles de gravedad, definiéndose 3 grupos en función de la presencia y duración de fallo orgánico y de complicaciones locales [90].

a. Pancreatitis Aguda Leve: ausencia de fallo orgánico y de complicaciones locales o sistémicas. Generalmente los pacientes pueden ser dados de alta durante la fase temprana, no requieren la realización de pruebas de imagen pancreáticas y la mortalidad es muy rara [90].

b. Pancreatitis Aguda Moderadamente Grave: presencia de fallo orgánico transitorio (< de 48h) o complicaciones locales o sistémicas. Comprende un heterogéneo grupo de pacientes dentro de los cuales algunos podrán ser dados de alta de forma precoz sin necesidad de intervención mientras que otros pueden requerir procedimientos especializados. La mortalidad en esta fase es aún mucho menor que en aquellos con pancreatitis aguda grave [96].

c. Pancreatitis Aguda Grave: caracterizada por la presencia de fallo orgánico persistente (>48h). Los pacientes que presentan FO persistente normalmente desarrollan una o más complicaciones locales. La mortalidad de este subgrupo de pacientes puede llegar hasta el 30%, mayor aun en caso de necrosis infectada de forma concomitante [97].

8. PREDICTORES DE GRAVEDAD

Actualmente, dada la elevada mortalidad observada en pacientes con pancreatitis aguda grave y el magnífico pronóstico de los pacientes con pancreatitis aguda leve, es de vital importancia encontrar factores que nos ayuden a predecir el curso de la enfermedad de la forma más precoz y precisa posible [98-101]. A pesar de ello, y tras más de dos décadas de modelos basados principalmente en los criterios morfológicos, la tendencia actual consiste en incluir aquellas variables sistémicas relacionadas con la aparición o desarrollo del fallo orgánico, dado el mayor conocimiento obtenido acerca del

mismo y sus repercusiones sobre el pronóstico del paciente [102,103]. Un modelo de predicción ideal debería de reunir las siguientes características:

- A. **Sencillo**: cualquier score pronóstico o variable de predicción debe ser fácilmente ejecutable en cualquier momento de la historia de la enfermedad, garantizando así su uso por parte de los clínicos a cualquier nivel (servicio de urgencias, planta de hospitalización o unidad de cuidados intensivos)
- B. **Preciso**: debe de presentar buenas cifras de sensibilidad y especificidad a la hora de determinar el desarrollo de pancreatitis aguda grave y mortalidad principalmente.
- C. **Ejecutable en el momento del ingreso o en las primeras 24h** de evolución de la enfermedad: el manejo inicial de la pancreatitis aguda exige un tratamiento inmediato en aquellos pacientes que presentan formas graves de la misma [2].

En general, los modelos de predicción en pancreatitis aguda se valen de 3 tipos de variables: clínicas, parámetros de laboratorio e imagen. [85,98,99]. Dichos parámetros de forma individual también presentan un importante papel predictor. En adelante valoraremos la capacidad de estas variables a la hora de predecir gravedad en pancreatitis aguda, teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios citados a continuación son previos a la clasificación de Atlanta revisada de 2012, ya que la mayoría de la evidencia en cuanto a predicción de gravedad data de artículos previos a este consenso. Por tanto, el valor de los mismos sobre la predicción en base a los conceptos actuales debería ser reevaluado en muchos casos.

A. Edad y comorbilidades: la edad avanzada es un claro factor pronóstico desfavorable en el curso de una pancreatitis aguda como demuestran múltiples estudios [99,104]. A mayor edad, mayor riesgo de comorbilidades como enfermedad cardiovascular o renal pero además, la edad ha sido establecida como un factor de riesgo independiente a eventos adversos en la pancreatitis aguda por ciertos estudios, aunque no se ha llegado a establecer un punto de corte exacto [105,106]. Ciertos estudios han observado como la presencia de comorbilidades suponen un factor de riesgo para presentar complicaciones y muerte pero a su vez no contemplan su uso como un método eficaz para predecir gravedad [105]. De entre las comorbilidades analizadas hasta hoy, quizás sea la obesidad (entendida como un índice de masa corporal mayor de 30) la que más protagonismo tenga, habiendo demostrado ser un factor de riesgo independiente para para el desarrollo de complicaciones sistémicas y de mortalidad [107]

B. Signos clínicos

Ciertos signos clínicos y hallazgos exploratorios se asocian con un peor pronóstico, como pueden ser la presencia de fiebre, shock, fallo respiratorio, anuria, íleo paralítico o la presencia de un síndrome compartimental [98,108]. La presencia de fallo orgánico y lo que es más importante, su persistencia y deterioro, se relaciona con altas tasas de morbilidad [94], por ello, en la actualidad, tras la nueva clasificación de Atlanta en 2012, el fallo orgánico no se considera un predictor si no que por sí mismo, define la gravedad del episodio de pancreatitis aguda [90]. La presencia de síndrome compartimental (definido como una presión

intrabdominal [PIA] por encima de 25 mmHg) se ha relacionado con una mayor gravedad en pacientes con pancreatitis necrotizante [109].

C. Parámetros de laboratorio

En general podemos distinguir dentro de los parámetros de laboratorio aquellos que se usan de rutina en la práctica clínica diaria como puede ser el hematocrito, la urea o su variante el nitrógeno ureico en sangre (BUN) o la creatinina y aquellas otras moléculas en general menos accesibles como las citoquinas o péptidos activadores de proteasas pancreáticas entre otras.

- Hematocrito (Hto): varios estudios postulan que una elevación del Hto por encima del 44% se correlaciona con fallo orgánico y necrosis infectada [110,111].
- Creatinina: supone un parámetro básico para la evaluación del curso de pancreatitis aguda, ya que su elevación por encima de 1.9mg/dL a pesar de una adecuada hidratación define el fallo renal según la clasificación de Atlanta 2012 [90].
- BUN: en papel del BUN en predicción de eventos indeseables en el curso de un episodio de pancreatitis aguda ha sido ampliamente estudiado [112]. Recientemente un estudio ha demostrado su papel como predictor de gravedad medido a las 24 horas del ingreso en combinación con el valor del hematocrito en el momento de la llegada del paciente a urgencias [113]. Todo ello, junto a su disponibilidad y sencillez lo convierten en un parámetro atractivo como predictor de eventos indeseables en pancreatitis aguda.

- Glucosa: la elevación de la glucosa ha demostrado correlacionarse en algunos estudios con la presencia de complicaciones sistémicas [114], fallo orgánico [115] y muerte [116], estableciéndose varios puntos de corte en el rango de 150mg/dL y 250mg/dL y mostrándose similar a otros parámetros de laboratorio rutinarios.
- Proteína C–reactiva (PCR): hoy día, es considerado por muchos autores como el “gold standard” de los parámetros de laboratorio, con el cual deben ser comparado en los estudios clínicos [115, 117, 118]. Ciertos estudios han evidenciado como su elevación por encima de 150mg/dL en las primeras 48 horas de la enfermedad presenta una precisión de hasta el 70-80% a la hora de distinguir un episodio leve de uno grave [119,120]. No obstante, como contrapartida, su pico sistémico se alcanza a las 72-96 horas tras el inicio del cuadro (debido a su retraso en la inducción), lo cual lo hace poco útil en el momento del ingreso como predictor de gravedad [121]. Debido a su limitado uso en los momentos más iniciales de la enfermedad se trata de un marcador subóptimo.
- Procalcitonina: descrita por primera vez en 1993 [122], se trata de una molécula con un alto grado de correlación con la presencia de infección bacteriana, fúngica y sepsis [123]. Muchos estudios han tevaluado su papel en términos de predicción de necrosis infectada con buenos resultados [124-126] y recientemente un estudio en el que se utilizan los conceptos de la clasificación de

Atlanta revisada en 2012, evidenció que la Procalcitonina fue el mejor predictor de pancreatitis aguda grave en comparación con la PCR y diversos scores en una población asiática [127].

- Citoquinas y quimiocinas: si bien se tratan de parámetros no disponibles en la práctica clínica rutinaria de cualquier centro hospitalario dado su elevado coste, algunas moléculas merecen una mención especial:
 - Interleucina 6 (IL-6): se trata de un parámetro que generalmente se eleva unas 24-36 horas antes que la PCR, existiendo un amplio número de estudio clínicos que establecen su relación con episodios graves y fallo orgánico [128,129].
 - Interleucina-8 (IL-8): de forma similar a la IL-6, la IL-8 ha demostrado un papel importante en términos de predicción de pancreatitis aguda grave [130,131].
- Elastasa de neutrófilos: su elevación constituye un marcador precoz en el curso de episodios graves de pancreatitis pero los estudios muestran resultados contradictorios, de tal modo que su papel probablemente no sea superior al de otras moléculas rutinarias [132-134].

D. Scores pronósticos

Un score pronóstico constituye una herramienta que aúna una serie de parámetros de diferente índole, que previamente hayan demostrado correlacionarse con un evento concreto, para aumentar la precisión de los mismos al utilizarlos de forma combinada. Los scores pronósticos

han sido utilizados desde hace tiempo en patologías muy variadas y algunos de ellos forman parte de la práctica clínica diaria de muchos facultativos (Child-pugh, Meld score [135]...) habiendo demostrado su eficacia en muchos campos y constituyendo en ocasiones herramientas básicas para la toma de decisiones. No es de extrañar, dada la relevancia de la pancreatitis aguda dentro del campo de la gastroenterología [1] y teniendo en cuenta la gran variabilidad en términos de supervivencia entre unos pacientes y otros en este proceso [90,95,97], que se hayan desarrollado múltiples formulaciones de este tipo para dicha patología. A continuación, valoraremos las más importantes y la utilidad de las mismas en términos de predicción.

- Ranson: es el primer score desarrollado para predicción de gravedad en pancreatitis aguda, diseñado por el autor con el mismo nombre en 1970, [98]. Se trata de un score que puntúa 11 variables de laboratorio: 5 al ingreso y 6 a las 48 horas. En caso de etiología biliar, únicamente se valoran 10 variables (figura 3) [136]. Como desventajas, destacar que el score precisa 48 horas para ser completado, con lo cual no es útil en el momento del ingreso del paciente y se trata de un score difícil de calcular. Un metanálisis publicado en 1999 ya hablaba del pobre papel predictor de este score, indicando que no presentaba ventajas con respecto al "ojo clínico" en las primeras horas de observación [137]. Por otro lado, estudios posteriores no descartan su uso como herramienta útil [138-140].

Criterion†	All Causes	Biliary Origin
On Hospital Admission		
Age, y	>55	>70
White blood cell count, × 10 ⁹ /L	>16	>18
Serum glucose level, mmol/L (mg/dL)	>11.1 (>200)	>11.1 (>220)
Serum LDH level, U/L	>350	>400
Serum AST level, U/L	>250	>250
Within 48 Hours of Hospital Admission		
Hematocrit decrease	>0.1	>0.1
BUN level increase, mmol/L (mg/dL)	>1.8 (>5)	>0.7 (>2)
Serum calcium level, mmol/L (mg/dL)	<2 (<8)	<2 (<8)
PaO ₂ , mm Hg	<60	...
Base deficit, mmol/L	>4	>5
Estimated fluid sequestration, L	>6	>4

Figura 3. Criterios de Ranson. BUN, nitrógeno ureico en sangre; LDH, lactato deshidrogenasa; PaO₂, presión parcial de oxígeno; AST, aspartato aminotransferasa.

- Glasgow-Imrie modificado: se tratade un score que consiste en 8 variables que deben ser valoradas en las primeras 48 horas (figura 4), tomando el valor más alto de las mismas en este periodo [141]. Al igual que en los scores previos, no hay estudios que demuestren la superioridad de éste con respecto a otros scores de forma definitiva [142,143]. Aunque precisa 48 horas para su cálculo, es más sencillo que el Ranson.

<i>Criterios de Glasgow de pronóstico de gravedad para la pancreatitis aguda, antes de las primeras 48 horas del ingreso</i>	
Leucocitos	>15.000/mm ³
Calcio sérico	<8 mg/dl
Glucemia	>180 mg/dl
Albúmina	<3,2 g/L
BUN	>45 mg/dl
LDH	>600 UI/L
PaO ₂	<60 mm Hg
GOT o GPT	>200 UI/L

Figura 4. Score de Glasgow-Imrie Modificados. BUN, nitrógeno ureico en sangre; LDH, lactato deshidrogenasa; PaO₂, presión parcial de oxígeno; GOT, glutamato-oxalacetato transaminasa; GPT transaminasa glutámico-pirúvica

- APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Examination): se trata de un score consistente en 35 variables fisiológicas, originado para la evaluación de pacientes críticos con el nombre de APACHE a principio de la década de los 80 y modificado posteriormente en su versión actual [144,145]. Consta de 12 variables fisiológicas además de puntos adicionales en función de las comorbilidades del paciente, indicando gravedad un score ≥ 8 [146]. Puede ser utilizado en las primeras 24h del ingreso y en cualquier momento en el curso de la enfermedad, con lo que modificaciones sucesivas en la puntuación APACHE-II, pueden dar una idea sobre el curso de la enfermedad [147]. Desde entonces, múltiples estudios han analizado y comparado su capacidad predictiva con la de otros scores pronósticos, con resultados dispares, pero en general, sin diferencias significativas entre ellos en términos de predicción de pancreatitis aguda grave [139,140,148]. La principal desventaja de este score es la dificultad en la ejecución del mismo (Figura 5).

APACHE II.

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
T° rectal (°C)	≥40.9	39-40.9			36-38.4		32-33.9	30-31.9	≤30
Presión arterial media	≥159	130-159	110-129		70-109		50-69		≤50
Frecuencia cardíaca	≥179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	≤40
Frecuencia respiratoria	≥49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Oxigenación: Si FiO ₂ ≥ 0,5 (AaDO ₂) Si FiO ₂ < 0,5 (paO ₂)	≥499		200-349		<200 >70	61-70		56-60	<56
pH arterial	≥7.69								<7.15
Na plasmático (mmol/l)	≥179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤111
K plasmático (mmol/l)	≥6.9	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4		2.5-2.9		<2.5
Creatinina* (mg/dl)	≥3.4	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrito (%)	≥59.9		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (x 1000)	≥39.9		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
Edad	Puntuación	Enfermedad crónica		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤44	0	Posoperatorio programado	2						
45-54	2	Posoperatorio urgente o médico	5	Total Puntos APACHE II (A + B + C + D)					
55-64	3	Enfermedad crónica <i>Hepática:</i> cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático <i>Cardiovascular:</i> disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA) <i>Respiratorio:</i> EPOC grave, con hipercapnia, eritrocitosis o hipertensión arterial pulmonar <i>Renal:</i> diálisis crónica <i>Inmunocomprometido:</i> tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas							

*Creatinina: doble puntuación si FRA

Figura 5. APACHE II.

- BISAP (bedside index for severity in acute pancreatitis): en 2008, una publicación en *Gut* revela un estudio realizado por un grupo de expertos en el que se analizaron una serie de variables que influían en la mortalidad hospitalaria durante un episodio de pancreatitis aguda. Se analizaron 17992 casos de 212 hospitales, desarrollándose un score pronóstico que posteriormente fue validado en 18256 casos de 177 hospitales. Así nació el score BISAP cuyos resultados fueron similares en el presente estudio al APACHE II (AUC de 0.82 y 0.83 respectivamente en predicción de mortalidad [149]. Se trata de un score que mide 5 variables, fácilmente realizable a la llegada del paciente a urgencias y en momentos posteriores del curso de la enfermedad dado que únicamente tiene en cuenta variables clínicas y de laboratorio básicos, así como la presencia de derrame pleural que puede ser valorado por una radiografía simple de tórax (Figura 6). Un estudio posterior por el

mismo grupo estableció que una puntuación BISAP de 3 constituye el punto de corte óptimo para su ejecución, demostrando en una cohorte de 397 pacientes que en aquellos con BISAP ≥ 3 la mortalidad era del 18% mientras que en BISAP < 3 era únicamente del 1% ($p < 0.0001$). Dicho estudio también evidencia una mayor probabilidad de necrosis pancreática y fallo orgánico persistente usando el mismo punto de corte [150]. Los estudios ulteriores que han comparado el score de BISAP con otros no han demostrado diferencias significativas, de nuevo apuntando que se trata de un buen predictor de gravedad pero con resultados subóptimos [139,148] si bien muchos de ellos corresponden a estudios asiáticos [151-153] y evaluados con los criterios antiguos de Atlanta [152,153].

PARAMETROS DEL SCORE BISAP
1. BUN > 25 mg/dl
2. Deterioro del estado mental (Escala de coma de Glasgow < 15)
3. SIRS: Definido como 2 o más de los siguientes:
a. Temperatura < 36°C ó > 38°C
b. Frecuencia Respiratoria > 20 x min o PaCO ₂ < 32 mmHg
c. Frecuencia Cardiaca > 90 x min
d. Leucocitos < 4000 ó > 12000 cel/mm ³ o bastonados > 10%
4. Edad > 60 años
5. Efusión Pleural

Figura 6. Score BISAP. BUN, nitrógeno ureico en sangre; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

- Scores basados en pruebas de imagen: actualmente continúa siendo una práctica clínica habitual en muchos centros la realización de una TAC abdominal durante las primeras 24 horas de evolución de la

enfermedad, no solo con fines diagnósticos sino también con la idea de valorar la gravedad del episodio [154]. Balthazar et al desarrollaron el primer score pronóstico basado en pruebas de imagen en el año 1985, a partir de los datos otorgados por una TAC sin contraste [155]. A pesar de la capacidad de la TAC para la detección de necrosis pancreática, la utilidad de la misma en los momentos iniciales de la enfermedad no ha demostrado mejorar el manejo de la patología, demostrándose estos índices similares a los scores clínicos en términos de predicción, pero a costa de exposición a radiación ionizante, por lo que en la actualidad, no se recomienda la realización de una TAC abdominal salvo ante la presencia de dudas diagnósticas al ingreso o en caso de no mejoría clínica tras un manejo conservador [2,139,148,154]

- SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica): el bajo valor predictivo positivo que presentan los scores previamente descritos dada la baja probabilidad pre-test inherente a los eventos indeseables en pancreatitis aguda (fallo orgánico persistente o mortalidad entre otros) han conducido a las guías de práctica clínica actuales a recomendar el uso de la evaluación continuada del SIRS en los primeros días de evolución del paciente como método de predicción de gravedad [2,82,156]. La persistencia del SIRS durante más de 48 horas se ha asociado a fallo multiorgánico y mortalidad en pancreatitis aguda [157]. Sin embargo, la presencia transitoria de SIRS conlleva una mortalidad significativamente inferior a aquellos casos en los que el mismo perdura más de 48 horas (8% vs 25%)

[158]. Si bien la valoración continuada del SIRS durante los primeros días de evolución de la enfermedad es la estrategia recomendada por las guías de práctica clínica por su precisión y su facilidad de ejecución, su valoración aislada supone una herramienta subóptima para el triage del paciente en el momento inicial de la enfermedad. Por otro lado, la valoración del SIRS persistente junto con la monitorización del BUN y el Hto constituyen una herramienta básica en el manejo y monitorización en pancreatitis aguda según las recomendaciones de las guías de práctica clínica [82].

- JSS (Japanese Severity Score): En 2002, Ogawa et al publicaron un estudio en el que valoraron retrospectivamente 192 pacientes de una base de datos nacional. El resultado fue el desarrollo del Japanese Severity Score en el que se usan 18 variables para valorar la gravedad del episodio [159]. Este score ampliamente utilizado en Japón dada su correlación entre el estadio de la pancreatitis aguda y la mortalidad de la misma, fue sometido a una simplificación en 2009 quedando con únicamente 9 variables. De esta forma, una pancreatitis aguda sería considerada como como grave si 3 o más de estas variables son positivas [160].
- HAPS: se trata de un score muy sencillo en el que se valora únicamente la presencia de rebote o defensa a la palpación, normalidad de hematocrito y creatinina en los primeros 30 minutos tras la llegada del paciente a urgencias. El uso de este score se enfocó en la idea de detectar con la mayor precisión posible qué pacientes no presentaran un episodio grave y por

tanto no precisarán ingreso en UCI. En el estudio realizado para su validación se evidenció una precisión del 98% para la detección de pancreatitis aguda leve cuando las tres variables se cumplían [161].

9. TRATAMIENTO

A pesar de su frecuencia e importancia clínica, y aunque múltiples estudios se han realizado al respecto, no existe a día de hoy un tratamiento médico específico para la pancreatitis aguda [3,162]. No obstante, existen una serie de medidas básicas en el manejo de esta patología gracias a las cuales la supervivencia ajustada por fallo orgánico es hoy mayor que en décadas anteriores [5]. Los pilares básicos del tratamiento actualmente se basan en el tratamiento de soporte y manejo de las complicaciones.

A. Fluidoterapia

Actualmente la hidratación agresiva de forma precoz supone la medida inicial básica en el tratamiento de la pancreatitis, habiendo demostrado su eficacia en múltiples estudios y siendo probablemente el tratamiento que más importancia tenga en el pronóstico del paciente en los momentos iniciales de la enfermedad [163,164]. Sus ventajas vienen determinada por la importante hipovolemia que acontece en este cuadro clínico desde momentos iniciales del mismo, entre otras causas por la presencia de vómitos, reducción de la ingesta por el dolor o secuestro de líquidos en tercer espacio [2]. Una vez desencadenado el proceso de autodigestión, la gran cascada inflamatoria que acontece en el seno la respuesta sistémica conduce a un empeoramiento hemodinámico, suponiendo de esta forma la fluidoterapia una medida esencial a nivel micro y macrocirculatorio en

prevención de complicaciones entre las que destacan el fallo orgánico y necrosis pancreática [164].

Aunque escasos estudios prospectivos han evaluado el mejor método para monitorizar la respuesta a la sueroterapia, actualmente se considera que el Hto y sobre todo el BUN o la creatinina podrían ser buenos marcadores en este escenario [165-167]. Sin embargo, parámetros clínicos como el mantenimiento de una frecuencia cardiaca menor de 120 latidos por minuto, presión arterial media entre 65 y 85 mmHg y un débito urinario mayor de 0.5-1ml/kg/h son también de gran utilidad [82]. Es importante mencionar que la precocidad en la instauración de una fluidoterapia agresiva es básica, debiendo iniciarse y mantenerse la misma en las primeras 6-12 horas de la enfermedad [168,169]. Un estudio multicéntrico evidenció un descenso en la necesidad de intervención terapéutica en los pacientes en los que se aplicó una fluidoterapia agresiva (>1000ml) desde el ingreso en el servicio de urgencias hasta 4 horas después del diagnóstico [170].

En cuanto a la composición de la fluidoterapia, un estudio reciente, prospectivo y aleatorizado, demostró que la hidratación con Ringer lactato parece ser más beneficiosa que la solución salina estándar (0.9%), al evidenciar una menor aparición de SIRS en los pacientes en los que se aplicó la primera [165]. A falta de estudios que demuestren un descenso en mortalidad o desarrollo de pancreatitis aguda grave, de momento parece razonable la utilización de Ringer Lactato a la vista de estos resultados y dado su coste.

Por último, el ritmo de administración es una variable a tener en cuenta en términos de manejo de fluidoterapia. Aunque la evidencia es escasa, ciertos

estudios demuestran que un ritmo de administración en torno a 5-10ml/kg/h es adecuado en las primeras horas, y aun superior en pacientes graves (10-15ml/kg/h), en las cuales se evidencio un mayor índice de complicaciones y mortalidad [171]. La guía de la IAP/APA recomienda mantener este ritmo hasta alcanzar las metas antes descritas (en términos de frecuencia cardiaca, presión arterial media y débito urinario, así como mantenimiento de Hto entre 35-44% entre los medios de monitorización no invasivos) como pautas de resucitación inicial [82]. Estas pautas deben de ser individualizadas, puesto que en pacientes con ciertas comorbilidades cardiacas y renales, o simplemente en pacientes con edad avanzada, pueden desarrollarse complicaciones significativas a consecuencia de la sobrecarga hídrica, destacando el edema agudo de pulmón o el síndrome compartimental [172].

B. Manejo del dolor

Actualmente el manejo del dolor es una prioridad básica en el manejo del paciente con pancreatitis aguda. Sin embargo, la evidencia acerca del uso de la analgesia en pancreatitis aguda es escasa, por lo que actualmente, se decide seguir las pautas redactadas por las guías de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio del dolor [173].

C. Nutrición

El aspecto nutricional resulta clave en el manejo de la pancreatitis aguda. En casos leves, una reintroducción precoz de la alimentación por vía oral con una dieta blanda, baja en grasas y baja en residuos parece segura [174,175]. El momento ideal en el que iniciar dicha alimentación es aún controvertido si bien la guía de la IAP/APA recomienda que una vez que se

estén reduciendo tanto el dolor abdominal y los parámetros de inflamación, y sin necesidad de esperar a la resolución completa, una dieta por vía oral sólida, sin necesidad de escalonamiento desde una dieta líquida, es segura y parece reducir la estancia hospitalaria [82,176]. Por otro lado, el uso de la nutrición enteral, tanto por vía nasogástrica como nasoyeyunal [82,177], sobre la nutrición parenteral en pacientes con pancreatitis aguda grave, relegando esta última únicamente a aquellos casos en los que la vía enteral no está disponible, no sea tolerada o no permita la consecución de los requerimientos calóricos básicos [2].

D. Papel de la CPRE en pancreatitis aguda.

Actualmente, se establece que la presencia de una colangitis aguda en el seno de un episodio agudo de pancreatitis requiere la realización de una CPRE urgente tan pronto como sea posible, preferiblemente en las primeras 24 horas de enfermedad, pues dicha práctica ha demostrado una reducción de la mortalidad y morbilidad [178,179]. En ausencia de obstrucción biliar o colangitis aguda, la realización de una CPRE rutinaria no está indicada según las guías de práctica clínica actuales [2,82].

E. Antibioterapia

La presencia de infecciones en el curso de un episodio de pancreatitis aguda es una situación relativamente frecuente, indicando algunos estudios que hasta el 24% de los pacientes pueden presentar infecciones extrapancreáticas tales como neumonía, infecciones del tracto urinario o bacteriemias, las cuales pueden hasta doblar la mortalidad del episodio [180-182]. Es por ello esencial la toma de hemocultivos e inicio de antibioterapia empírica en esta situación, valorando detener el tratamiento antibiótico en

caso de negatividad de los mismos [2] en prevención de infecciones fúngicas [183] o colitis por *Clostridium difficile* [184]. Es importante mantener un alto nivel de sospecha clínica frente a un episodio de sepsis, dado que la presencia de fiebre, taquicardia, taquipnea o leucocitosis pueden aparecer a consecuencia del propio SIRS que acontece en el seno de una pancreatitis aguda [2]. Teniendo en cuenta las infecciones pancreáticas, es conocido que la necrosis infectada es una entidad con altos índices de mortalidad (14-69%) [3]. Actualmente las principales guías de práctica clínica no recomiendan el uso rutinario de antibióticos en la prevención de infección en casos de necrosis estéril [2,82,185-187]. Curiosamente, en 1995, un ensayo clínico aleatorizado y controlado encontró un descenso en la mortalidad y la morbilidad de pacientes con pancreatitis aguda grave según escala de Glasgow o Balthazar en aquellos pacientes en los que se realizó una descontaminación intestinal selectiva, principalmente a costa de una reducción en la infección pancreática por microorganismos gram negativos. Dados los resultados de este ensayo, futuros estudios deberían dirigirse en esta dirección [188]. Llama la atención que el uso de probióticos no sólo no es beneficioso si no que ha demostrado un aumento de mortalidad en un ensayo clínico de gran calidad, controlado y aleatorizado, con análisis por intención de tratar [189]. Sin duda la indicación principal de antibioterapia es la necrosis infectada, la cual por sí mismas puede llegar a solucionar la infección en algo más de la mitad de los casos [190-192] con escasas cifras de mortalidad [193] y evitando en ciertas ocasiones la necesidad de intervención endoscópica, percutánea o quirúrgica.

F. Manejo de la necrosis pancreática y necrosis infectada

El manejo de la necrosis pancreática y la necrosis infectada ha presenciado un cambio conceptual en los últimos años. Actualmente, el abordaje conservador basado en antibioterapia debe reservarse para aquellos pacientes relativamente estables en los cuales debe realizarse una monitorización estrecha para proceder a un abordaje mínimamente invasivo en caso de deterioro clínico significativo o ante la ausencia de mejoría [2]. Independientemente del abordaje que se realice, los abordajes mínimamente invasivos requieren que la necrosis pancreática esté organizada, lo cual suele suceder a las 4 semanas de evolución [90,194,195]. La IAP/APA establece como indicación de necrosectomía o drenaje las siguientes [82]:

- Sospecha o conocimiento de necrosis infectada con deterioro clínico preferiblemente cuando la pared esté organizada
- En ausencia de confirmación de necrosis infectada, la presencia de un fallo orgánico durante varias semanas tras el desarrollo de pancreatitis aguda, preferiblemente cuando la pared esté organizada.
- Síndrome compartimental.
- Sangrado agudo.
- Isquemia intestinal.
- Obstrucción al vaciamiento gástrico, intestinal u obstrucción biliar por el efecto masa de la necrosis encapsulada (> 4-8 semanas del debut de la pancreatitis aguda).
- Síntomas persistentes en caso de necrosis encapsulada sin signos de infección (>8 semanas tras el debut de la pancreatitis aguda).

- Síndrome del ducto desconectado con síntomas persistentes (dolor u obstrucción por ejemplo) a causa de colecciones necróticas sin signos de infección (arbitrariamente >8 semanas tras el debut de la pancreatitis).

G. Manejo en UCI

Dados los datos expuestos, no es extrañar que un porcentaje no desdeñable de casos de pancreatitis aguda requieran ingreso en una unidad de cuidados intensivos. De hecho, la guía de la IAP/APA establece que los pacientes con pancreatitis aguda que presenten una o más de las siguientes parámetros definidos por la guía de la Society of Critical Care Medicine deberían ser ingresados en una UCI [82,196]

- Frecuencia cardiaca < 40 ó > 150 latidos por minuto.
- Tensión arterial sistólica < 80mmHg o tensión arterial media < 60 ó TAD >120mmHg.
- Frecuencia Respiratoria > 35 respiraciones por minuto.
- Na sérico < 110mmol/l o > 170mmol/l
- K sérico < 2 mmol/l o > 7mmol/l
- PaO₂ < 50mmHg
- pH < 7.1 ó > 7.7
- Glucosa > 800mg/dl
- Ca sérico > 15mg/dl
- Anuria
- Coma

Además, todo aquél paciente con pancreatitis aguda grave según la clasificación de Atlanta revisada en 2012 [90] debería ser manejado en una unidad de cuidados intensivos. Este documento enfatiza que aquellos

pacientes que en los momentos iniciales de la enfermedad presenten un alto riesgo de rápido deterioro clínico (SIRS persistente, obsesos, ancianos, los que precisen altas cantidades de volumen durante la resucitación y los pacientes con pancreatitis aguda moderadamente grave) deberían ser valorados para ingreso en una unidad de cuidados intermedios si está disponible. No se recomienda la valoración de biomarcadores aislados como triaje para ingreso en UCI.

La estancia en UCI permite una monitorización óptima de estos pacientes, con posibilidad de fluidoterapia agresiva y reconocimiento precoz de las complicaciones locales y del fallo orgánico [82].

H. Otras complicaciones.

Se pueden desarrollar muchas complicaciones en el curso de una pancreatitis aguda, las cuales comentaremos a continuación.

a) Síndrome compartimental: situación definida por un aumento de la presión intrabdominal (PIA) > de 20mmHg de forma persistente con la aparición de un fallo orgánico. Dicha condición no puede diagnosticarse mediante la exploración física y requiere monitorización de la presión intrabdominal a través de la vejiga urinaria [197]. Por otro lado, la hipertensión intrabdominal se define como el aumento de la PIA por encima de 12 mmHg, siendo esta situación frecuente en el seno de una pancreatitis aguda grave [198]. El tratamiento del síndrome compartimental requiere en primera instancia intervenciones médicas para reducir la PIA, mediante la disminución del volumen en el interior de la víscera hueca (colocación de sonda nasogástrica, procinéticos y sonda rectal, pudiendo utilizarse la descompresión endoscópica si es

necesario), control del volumen intra y extravascular tratando de evitar la sobrecarga de volumen mediante el uso de diuréticos y el control de la expansión de la pared abdominal (uso de analgesia y sedación para disminuir el tono muscular). La descompresión quirúrgica debería utilizarse tras un consenso multidisciplinar en aquellos pacientes que presentan una PIA > 25mmHg de forma persistente y refractaria a medidas médicas en pacientes con fallo orgánico de nueva aparición. Si bien se prefiere un abordaje percutáneo en primera instancia en casos de presentar abundante líquido abdominal, en ausencia de mejoría inmediata y sostenida debería realizarse cirugía abierta [82,197].

- b) Síndrome del ducto desconectado: situación que puede dar lugar a derrame pleural, ascitis o una colección peripancreática. En casos de disrupción focal, la colocación de un stent vía CPRE puede ser suficiente para resolver el problema [199] pero en ocasiones el daño puede ser difuso, a consecuencia de una extensa área de necrosis, en cuyo caso el tratamiento debe ser discutido de forma multidisciplinar [200].
- c) Trombosis de la vena esplénica: se ha evidenciado hasta en un 20% de los pacientes que presentan pancreatitis aguda y precisan una prueba de imagen. El riesgo de varices gástricas es menor del 5% por lo que la esplenectomía no está recomendada [201]. Generalmente puede abordarse de forma conservadora, precisando anticoagulación en caso de presentar un gran coágulo que se extienda a la vena porta o mesentérica superior que resulte en descompensación hepática o compromiso del flujo intestinal [202].

d) Pseudoaneurisma: si bien es una complicación rara, este hallazgo se ha evidenciado hasta en el 10% de los pacientes con necrosis encapsulada [203]. El sangrado masivo procedente de la ruptura del mismo puede tener un desenlace fatal, siendo la embolización mediante angiografía el tratamiento de elección en la actualidad [203,204]. Su detección es especialmente importante antes de un drenaje transgástrico, ya que de estar presente, es necesaria una embolización del mismo antes de realización del acto endoscópico para prevenir un eventual sangrado masivo durante el procedimiento [205].

I. Prevención de nuevos episodios.

Dada la alta incidencia de la enfermedad en nuestro medio [4], es básico tratar de evitar la aparición de nuevos episodios en pacientes susceptibles. De esta forma es importante conocer la etiología del cuadro, ya que la actuación posterior en términos de prevención de nuevos episodios variará en función de la misma. En el caso de pancreatitis aguda biliar, es preciso realizar una colecistectomía finalizado el episodio, que en el caso de los pacientes con un episodio leve debería llevarse a cabo antes del alta [2], dado el elevado número de reingresos por patología biliar en estos pacientes durante los primeros meses tras el episodio [206]. En los casos de pancreatitis aguda necrotizante, el momento de realización de la colecistectomía es más controvertido, y en general, se prefiere diferir hasta que disminuya la inflamación para minimizar el riesgo de infección [2]. En pacientes que no sean candidatos a colecistectomía por la presencia de comorbilidades, se ha demostrado que la realización de una esfinterotomía por CPRE puede ser una estrategia eficaz para disminuir el riesgo de nuevo

episodio de pancreatitis aguda, pero no el de colecistitis [3]. Entre los casos de pancreatitis aguda pos CPRE, actualmente es conocido que la colocación de un stent plástico en el conducto pancreático principal de forma profiláctica en aquellos pacientes con alto riesgo, ha resultado una estrategia adecuada en la prevención de episodios pancreatitis aguda [207]. Así mismo, el uso de indometacina vía rectal pre o pos procedimiento también ha disminuido significativamente el riesgo de pancreatitis [208-210].

CAPÍTULO II.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Según la clasificación de Atlanta revisada en 2012, una pancreatitis aguda se considera grave en el caso de presentar fallo orgánico persistente durante más de 48 horas, encontrando en este grupo de pacientes la gran mayoría de defunciones en esta patología [90,97]. Esta situación exige un tratamiento precoz con fluidoterapia intensiva, monitorización estrecha del paciente e incluso ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Por ello, a menudo esta demora de 48 horas no es admisible [2]. Por otro lado, en muchos pacientes que presentan un fallo orgánico, este será menor de 48 horas, catalogándose el cuadro como una pancreatitis aguda moderadamente grave, situación que apenas se asocia a mortalidad en el episodio [90]. De esto se deduce la importancia de discriminar en momentos precoces de la enfermedad, qué pacientes presentarán un fallo orgánico durante más de 48 horas.

Múltiples estudios han analizado el papel de los diferentes scores pronósticos y de los marcadores de laboratorio como herramientas para predecir el desarrollo de pancreatitis aguda grave o mortalidad, pero la mayoría de ellos han sido realizados con conceptos antiguos (Atlanta 1992) [136-138,141-143,149] y en población asiática [139,140, 151] o norteamericana [148,150], evidenciando resultados subóptimos y muy heterogéneos. Además, pocos de ellos han evaluado la capacidad de estos predictores en términos de ingreso en UCI.

Si bien, múltiples parámetros han sido analizados en estudios previos, el lactato, un marcador ampliamente utilizado como predictor de condiciones graves en otros contextos clínicos, no ha sido estudiado en pancreatitis como predictor de gravedad.

De confirmarse la utilidad de estos parámetros, podrían ser utilizados para ayudar a determinar qué pacientes van a presentar un episodio de pancreatitis aguda grave desde el momento de su llegada a urgencias y así establecer un tratamiento agresivo y monitorización estrecha incluso en una unidad de cuidados intensivos si se precisara.

2 HIPÓTESIS.

El score BISAP, un score sencillo de realizar en el mismo momento de la llegada del paciente a urgencias, y el lactato, parámetro de laboratorio muy utilizado en medicina de urgencias como marcador de gravedad, se comportan como predictores de pancreatitis aguda grave, definida por la clasificación de Atlanta revisada en 2012, así como de mortalidad e ingreso en UCI.

3 OBJETIVOS.

- Evaluar la capacidad del score BISAP, Ranson y los principales parámetros de laboratorio utilizados de rutina en la evaluación inicial de pancreatitis aguda (BUN, creatinina y PCR) para predicción de pancreatitis aguda grave, mortalidad e ingreso en UCI en una cohorte europea, según los conceptos establecidos en la revisión de la clasificación de Atlanta en 2012.
- Evaluar la capacidad del lactato en términos de predicción de pancreatitis aguda grave, mortalidad e ingreso en UCI.

- Comparar la capacidad de predicción de pancreatitis aguda grave, mortalidad e ingreso en UCI de BISAP con Ranson, BUN, creatinina, PCR y lactato.
- Establecer el mejor punto de corte del score BISAP, Ranson, BUN, creatinina, PCR y lactato para optimizar su capacidad clínica en términos de predicción de pancreatitis aguda grave, mortalidad e ingreso en UCI.
- Analizar potenciales factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda grave.

CAPÍTULO III

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Para la consecución de los objetivos previamente mencionados realizamos un estudio longitudinal prospectivo a partir una base de datos recogida de población hospitalaria procedente del área de influencia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

2. ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se realizó en sujetos ingresados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves procedentes principalmente del área norte de la provincia de Granada.

3. PERÍODO DE ESTUDIO

El reclutamiento de los sujetos se realizó en el periodo correspondiente entre Junio de 2010 y Junio de 2012, realizándose previamente al inicio del mismo una sesión general en el servicio de Digestivo del hospital universitario Virgen de las Nieves para coordinar a los facultativos implicados y unificar el sistema de recogida de datos.

4. PARTICIPACIÓN Y SUJETOS DE ESTUDIO.

La muestra del estudio, un total de 269 sujetos, se recogió en base a los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes que ingresen en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves diagnosticados de pancreatitis aguda según los criterios diagnósticos

establecidos por las principales guías internacionales sobre el manejo de la enfermedad [2,82], es decir, dos de los siguientes:

- Dolor abdominal compatible con el cuadro.
 - Elevación de amilasa/lipasa > más de 5 veces el valor superior de la normalidad
 - Prueba de imagen compatible (TAC y/o Ecografía abdominal).
- Ser mayor de 18 años

Por el contrario se excluyeron del estudio aquellos pacientes que presentaron más de un episodio de pancreatitis aguda durante el estudio y a aquellos que se negaron a firmar el consentimiento informado para la inclusión. Los pacientes se reclutaron de forma consecutiva desde junio de 2010 hasta junio de 2012, evaluando a los mismos según la práctica clínica habitual. Todos los pacientes fueron informados de las características del estudio y se recogió el consentimiento informado. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta el alta hospitalaria o el fallecimiento. El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

5. VARIABLES DEL ESTUDIO

i. Variables dependientes

Como variables dependientes fueron analizadas, la clasificación de la gravedad, según la clasificación de Atlanta modificada en 2012 [90] diferenciándose 3 grados: leve, moderadamente grave y grave. La pertenencia a estos grupos se define por la presencia o ausencia de fallo orgánico definido por el score de Marshall modificado y la persistencia del mismo durante más de 48 horas (Tabla 2), así como la presencia de complicaciones locales. Dado que la mortalidad en pancreatitis aguda se

agrupa casi exclusivamente en el grupo de pancreatitis aguda grave [96,97], con fines comparativos, agrupamos los grupos leve y moderadamente grave en una misma categoría y la comparamos con el grupo grave. El ingreso en UCI según práctica clínica habitual y la mortalidad son el resto de variables dependientes analizadas.

ii. Variables independientes

Podríamos agruparlas en 4 grupos:

A) **Clínicas y epidemiológicas:** edad, sexo, antecedentes personales completos incluyendo comorbilidades, fármacos, especialmente los relacionados con el desarrollo de pancreatitis, alergias, antecedentes familiares de pancreatitis y etiología del cuadro actual.

B) **Analíticas:** recogidas en dos momentos de la historia de la enfermedad, al ingreso y en 48 horas.

a. Al ingreso:

- Hemograma completo: hemoglobina, hematocrito, leucocitos y fórmula, plaquetas
- Bioquímica: Amilasa, glucosa, sodio, potasio, ALT, AST, GGT, calcio, PCR, LDH, bilirrubina total, urea, BUN y creatinina
- Gasometría venosa: pH, lactato, presión parcial de oxígeno (pO₂), presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂), y bicarbonato (HCO₃).

b. A las 48 horas

- Hemograma completo: igual que al ingreso.
- Bioquímica: igual que al ingreso pero añadiendo triglicéridos, colesterol, ácido úrico y lipasa.

C) **Pruebas de imagen:** a todos los pacientes se les realizó una radiografía de tórax al ingreso y una ecografía abdominal en las primeras 48-72 horas. Únicamente se realizó una TAC al ingreso en caso de dudas diagnósticas. A posteriori, en aquellos pacientes que presentaron una pancreatitis aguda grave según criterios de Atlanta revisada, o en aquellos que no mejoraron en los primeros días tras un tratamiento conservador fueron sometidos a una TAC abdominal para evaluación de complicaciones locales, según estipulan las guías de práctica clínica [82].

D) **Scores pronósticos:** ante la dificultad en la realización de ciertos scores pronósticos, decidimos únicamente valorar el BISAP, un score sencillo de realizar en el momento inicial de la enfermedad, y Ranson, el primer score desarrollado en pancreatitis aguda y ampliamente estudiado en esta materia.

iii. Metodología de obtención de variables.

Mediante la anamnesis y exploración física se obtuvieron las variables demográficas y clínicas a través del facultativo de guardia especialista en Aparato Digestivo que valoró al paciente en urgencias. Se recogieron en el momento del ingreso los parámetros analíticos extraídos de rutina y el BISAP. Los datos recogidos en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario se utilizaron para el cálculo del Ranson. Datos adicionales de pruebas de imagen y etiología del cuadro fueron igualmente recogidos a lo largo del seguimiento del paciente según práctica clínica habitual.

Las variables analíticas y de imagen fueron obtenidas según práctica clínica habitual en los momentos descritos en apartado anterior.

6. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa PAWS Statistics 17.0 (SPSS Inc, Chicago, ILL).

- i. Evaluación de la distribución de las variables continuas y pruebas de inferencia.

Para las variables continuas, la normalidad se estableció por distintos métodos, aplicando el test estadístico de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors siendo la hipótesis nula consistente con que la variable siga una distribución normal, rechazándose en caso de que la significación de la prueba bilateral sea inferior al nivel de significación, fijado previamente como del 95% ($\alpha=0.05$). No obstante, ante toda variable se determinó también la normalidad según las tres condiciones habituales de la misma: un análisis del porcentaje de valores comprendidos entre la media y tres desviaciones estándar, una asimetría con valor absoluto menor de dos veces su error estándar, y en tercer lugar cuando se constataba que la distribución era mesocúrtica (curtosis en valor absoluto menos de 2 veces su valor estándar).

- ii. Análisis univariante:

Se realizó, para la comparación de medias en variables normales, mediante el test de la t de Student para muestras independientes. En caso de variables que no cumplieren criterios de normalidad, se realizó mediante el test de la U de Mann-Whitney. En las variables cualitativas se empleó la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando en alguna de las casillas de la tabla dos por dos había un valor menor a 5. En los casos de variables con más de dos valores ordenables lógicamente, empleamos el test de chi-cuadrado de tendencia

lineal. La significación establecida para optar por la hipótesis alternativa fue en todos los casos menor a 0,05.

iii. Análisis multivariante

Para el análisis de los predictores de mortalidad, pancreatitis aguda grave e ingreso en UCI, se realizó un análisis multivariante de regresión logística binaria por pasos hacia atrás, introduciendo en primer lugar todas las variables significativas a partir del análisis univariante y eliminando progresivamente las que carecían de significación estadística. Se excluyeron a su vez aquellas variables con error estándar muy elevado. Una vez creado el modelo, estudiamos la interacción entre variables que pudieran influir sobre el modelo final mediante la introducción del producto de las mismas.

iv. Realización y comparación de curvas ROC (receiver operating characteristics)

Se calcularon las curvas ROC y el área bajo la curva (AUC) de las principales variables analíticas reconocidas como predictoras de pancreatitis aguda grave según la literatura (PCR, BUN y creatinina) tanto al ingreso como a las 48 horas utilizando un intervalo de confianza del 95%. A su vez, se calcularon las curvas para el lactato, BISAP y Ranson. Las curvas ROC aportan un gráfico en el que se representa la relación entre la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) y la tasa de falsos positivos (1-especificidad) y a partir del AUC se establece un parámetro que expresa el potencial diagnóstico o, en este caso, predictor. Tanto las curvas ROC como el AUC fueron analizadas para los 3 eventos de interés (pancreatitis aguda grave, mortalidad e ingreso en UCI). Una vez calculadas, se establecieron los puntos de corte a partir de los cuales se obtenía mayores cifras de sensibilidad y especificidad y se valoraron los valores predictivos positivos y valores predictivos negativos. Se consideró

como buen predictor todo aquel que presentara una $AUC > 0.5$ en el límite inferior del intervalo de confianza al 95%. Por último, se compararon las mismas utilizando la metodología de DeLong et al [211].

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN Y VARIABLES ANALIZADAS

Características de la población

A. Sexo

Del total de la muestra, 127 individuos fueron varones (46.9%) y 142 mujeres (53.1%). La distribución de la población según el sexo se muestra en la figura 7

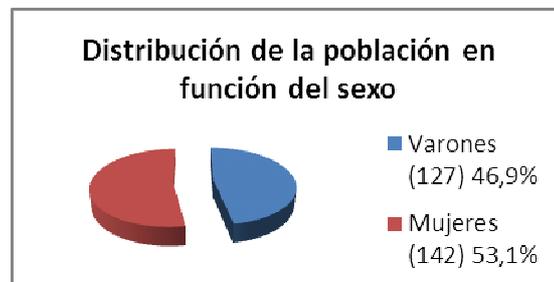


Figura 7. Distribución de la población en función del sexo.

B. Edad

Al analizar la edad de los pacientes (Figura 8) y aplicando el test de normalidad de Kolmogorv-Smirnov y Shapiro-Wilk con la corrección de Lilliefords se obtuvieron valores $P < 0.0001$, con lo cual se acepta la hipótesis alternativa, comportándose la edad en nuestra como una variable que no sigue una distribución normal.

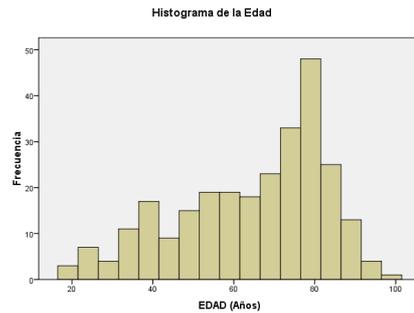


Figura 8. Histograma de la edad.

Cuando se compararon la edad media de las mujeres (65.7 ± 17.95) con la de los hombres (63.31 ± 18.44) no se observaron diferencias estadísticamente significativas

C. Índice de masa corporal (IMC)

Los datos en forma de frecuencias se muestran en la figura 9. Al realizar el estudio de normalidad por la metodología descrita, se observó que el IMC no sigue una distribución normal en nuestra muestra. Al comparar las diferencias entre ambos sexos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.26$)

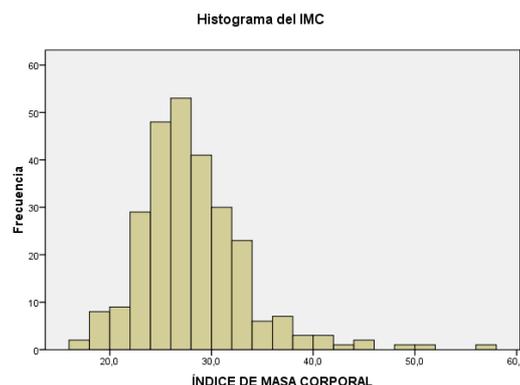


Figura 9. Histograma IMC

Variables de la población según sexos.

Los resultados de las variables analíticas de nuestra muestra en hombres y mujeres, extraídas al ingreso y a las 48 horas se describen en la tabla 3. Se

encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en el hematocrito al ingreso y a las 48 horas, el porcentaje de neutrófilos a las 48 horas, la PCR a las 48 horas y la creatinina al ingreso y a las 48 horas. No se evidenciaron diferencias entre sexos en el resto de las variables analíticas analizadas.

	Total	Hombres	Mujeres	P
	(media±DS)	(media±DS)	(media±DS)	
N	269	127	142	
Hematocrito (%)	42.3 ± 5.62	40.59 ± 5.83	44.22 ± 4.72	<0.0001
Hematocrito 48h (%)	39.29 ± 5.38	41.15 ± 5.51	37.62 ± 4.69	<0.0001
Leucocitos x 10⁹/L	13129 ± 8501	13754 ± 11139	12570 ± 5080	n.s.
Leucocitos 48h, x 10⁹ /L	11313 ± 11504	12056 ± 14736	10648 ± 7521	n.s.
Neutrófilos (%)	82.1 ± 10.11	82.79 ± 9.91	81.58 ± 10.30	n.s.
Neutrófilos 48h (%)	76.22 ± 12.14	77.45 ± 12.15	75.12 ± 12.06	0.04
Glucosa (mg/dL)	154 ± 67	155 ± 65	154 ± 69	n.s.
ALT (UI/L)	160 ± 195	146 ± 163	174 ± 220	n.s.
AST (UI/L)	185 ± 239	148 ± 171	219 ± 284	n.s.
Amilasa (UI/L)	1621 ± 1319	1442 ± 1058	1781 ± 1501	n.s.
Lipasa (UI/L)	480 ± 636	463 ± 604	497 ± 665	n.s.
Triglicéridos (mg/dL)	109 ± 105	107 ± 89	111 ± 119	n.s.
PCR (mg/L)	55.5 ± 99.1	53.6 ± 67.7	49.92 ± 77.68	n.s.
PCR 48h (mg/L)	127.43 ± 74.5	140.47 ± 117.1	113.1 ± 124.4	0.001
Calcio, (mg/dL)	9.57 ± 7.36	9.60 ± 7.67	9.54 ± 7.10	n.s.
Calcio 48h (mg/dL)	8.36 ± 0.69	8.38 ± 0.65	8.34 ± 0.73	n.s.
Creatinina (mg/dL)	1.06 ± 0.54	1.13 ± 0.47	1.00 ± 0.59	<0.0001
Creatinina 48h (mg/dL)	1.04 ± 0.69	1.12 ± 0.66	0.98 ± 0.71	<0.0001
Lactato (mEq/L)	2.06 ± 0.97	2.10 ± 0.93	2.07 ± 1.04	n.s.
Fibrinógeno (mg/dL)	466 ± 149	475 ± 164	458 ± 135	n.s.
BUN (mg/dL)	19.91 ± 10.88	19.8 ± 11.46	20.22 ± 11.43	n.s.
BUN 48h (mg/dL)	17.86 ± 12.69	18.98 ± 13.6	17.16 ± 13.5	n.s.

Tabla 3. Parámetros de laboratorio según sexo.

Con respecto a las comorbilidades (tabla 4), evidenciamos que la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica es más frecuente en hombres que en

mujeres de forma significativa ($p < 0.0001$) mientras que la hipertensión es más frecuente en mujeres también con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.01$), no encontrando diferencias entre sexos en el resto de comorbilidades estudiadas.

	Total	Hombres	Mujeres	P
Comorbilidades				
Diabetes	54	24	30	n.s
EPOC	14	14	0	<0.0001
Insuficiencia Cardíaca	15	6	9	n.s
Hipertensión arterial	115	44	71	0.01
Insuficiencia renal	13	5	8	n.s

Table 4. Comorbilidades según sexo

Al analizar los scores (tabla 5) no existieron diferencias significativas entre sexos con respecto al Ranson ($p = 0.44$), ni el BISAP.

	Total (media±DS)	Hombres (media±DS)	Mujeres (media±DS)	P
Scores				
RANSON	2.63 ± 1.42	2.54 ± 1.39	2.71 ± 1.45	n.s
BISAP	1.24 ± 1.01	1.19 ± 0.99	1.28 ± 1.03	n.s

Table 5. Scores pronósticos según sexo

Comparación de las variables independientes en función de la gravedad según Atlanta 2012

En este punto, compararemos las variables estudiadas en nuestra población con los distintos grupos de gravedad medida por la clasificación de Atlanta 2012. Con fines comparativos agruparemos las categorías leve y moderadamente grave en una categoría común, comparándola con la categoría

grave, dado que esta última es la que agrupa la mortalidad de la patología. Los resultados se exponen en las tablas 6 y 7.

	Total (media ± ds)	Leve Moderadamente Grave (media ± ds)	Grave (media ± ds)	P
N	269	252	17	
Edad, (media±DS)	64,58 ± 18.2	63.9 ± 18.08	73.9 ± 18.2	0.014
IMC	28.2 ± 5.3	28.2 ± 5.4	27.1 ± 4.8	n.s.
Sexo, n (%)	127 (49.9%)	118	9	n.s.
BISAP	1.24 ± 1.01	1.12 ± 0.91	2.94 ± 0.90	<0.001
RANSON	2.6 ± 1.4	2.4 ± 1.3	4.7 ± 1.5	<0.0001
Comorbilidades				
Diabetes	54	49	5	n.s.
EPOC	14	14	0	n.s.
Insuficiencia Cardíaca	15	10	5	0.001
Hipertensión Arterial	115	105	10	n.s.
Insuficiencia Renal	13	10	3	0.041
Muerte	8	0	8	<0.001
Ingreso en UCI	10	1	9	<0.001
Estancia hospitalaria	9.6 ± 9.55	8.79 ± 7.46	21.53 ± 22.16	<0.0001

Tabla 6. Comparación de variables epidemiológicas, comorbilidades, scores pronósticos y eventos indeseables en función de la gravedad.

	Total (mean±SD)	Leve-		P
		Moderadamente grave	Grave	
N	269	252	17	
Hematocrito (%)	42.3 ± 5.62	42.26 ± 5.8	43 ± 6.33	n.s.
Hematocrito 48h (%)	39.29 ± 5.38	39.26 ± 5.21	38.10 ± 7.57	n.s.
Leucocitos x 10⁹/L	13129 ± 8501	12981 ± 8633	15321 ± 5988	n.s.
Leucocitos 48h, x 10⁹ /L	11313 ± 11504	11149 ± 11779	13741 ± 5788	n.s.
Neutrofilos (%)	82.1 ± 10.11	81.77 ± 10.22	87.8 ± 6.31	0.001
Neutrofilos 48h (%)	76.22 ± 12.14	75.48 ± 12.04	87.25 ± 6.05	<0.001
Glucosa (mg/dL)	154 ± 67	152 ± 68	197 ± 79	0.007
ALT (IU/L)	160 ± 195	162 ± 200	130 ± 104	n.s.
AST (IU/L)	185 ± 239	188 ± 245	147 ± 122	n.s.
Amilasa (IU/L)	1621 ± 1319	1614 ± 1325	1714 ± 1269	n.s.
Lipasa (IU/L)	480 ± 636	477 ± 642	549 ± 529	n.s.
Trigliceridos (mg/dL)	109 ± 105	104 ± 95	186 ± 201	n.s.
PCR (mg/L)	55.5 ± 99.1	52.8 ± 99.3	95.7 ± 88.6	n.s.
PCR 48h (mg/L)	127.9 ± 121.8	115.5 ± 110.1	309.5 ± 143.8	<0.001
Calcio, (mg/dL)	9.57 ± 7.36	9.63 ± 7.60	8.70 ± 1.17	n.s.
Calcio 48h (mg/dL)	8.36 ± 0.69	8.4 ± 0.63	7.87 ± 1.22	n.s.
Creatinina (mg/dL)	1.39 ± 5.38	1.08 ± 0.43	1.97 ± 1.03	<0.001
Creatinina 48h (mg/dL)	1.04 ± 0.69	0.93 ± 0.45	2.79 ± 1.18	<0.001
Lactato (mEq/L)	2.08 ± 0.98	2.02 ± 0.95	3.06 ± 1.06	<0.001
Fibrinogeno (mg/dL)	466 ± 149	462 ± 146	528 ± 189	0.088
BUN (mg/dL)	20.01 ± 11.43	18.77 ± 9.06	38.40 ± 22.72	0.003
BUN 48h (mg/dL)	18.02 ± 13.55	15.88 ± 10.02	49.60 ± 19.26	<0.001

Tabla 7. Comparación de variables analíticas según gravedad.

A. Variables epidemiológicas y comorbilidades.

Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con pancreatitis aguda grave y el grupo de pacientes con pancreatitis

aguda leve/moderadamente grave en función de la edad ($p=0.014$), pero no en relación con el sexo o IMC. Con respecto a las comorbilidades se observó que el antecedente de insuficiencia cardiaca y de insuficiencia renal es más frecuente en el grupo de pacientes con pancreatitis aguda grave de forma estadísticamente significativa ($p = 0.01$ y $p = 0.04$ respectivamente), sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a la presencia de EPOC, diabetes o hipertensión arterial.

B. Scores pronósticos en función de la gravedad.

Tanto el BISAP como el RANSON presentaron puntuaciones significativamente superiores en el grupo de pancreatitis aguda grave con respecto al grupo de pancreatitis aguda leve/moderadamente grave. Los resultados se muestran en la figura 10.

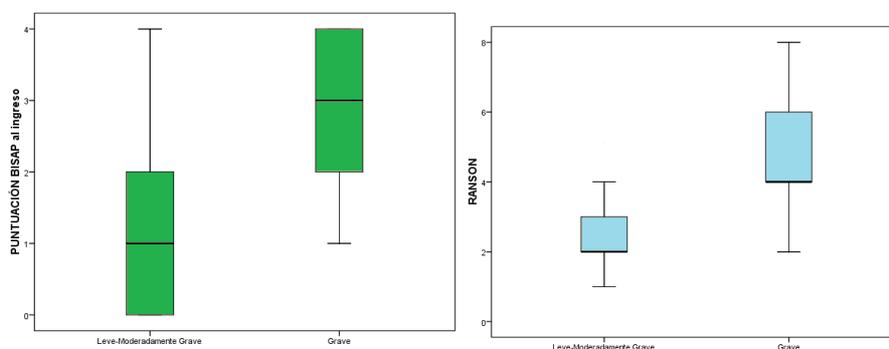
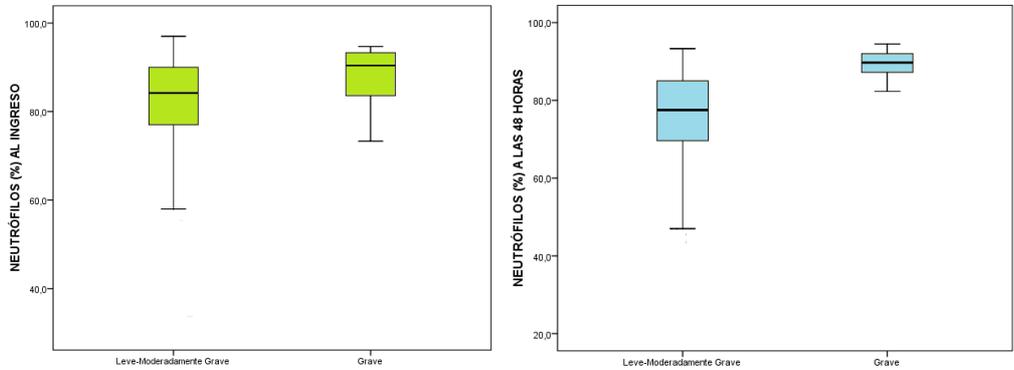


Figura 10. Puntuación BISAP (izquierda) y Ranson (derecha) en función de la gravedad según Atlanta 2012

C. Parámetros de laboratorio en función de la gravedad

Con respecto a las variables analíticas, se evidenció que el porcentaje de neutrófilos al ingreso y las 48 horas, la glucosa al ingreso, la PCR a las 48 horas, el BUN al ingreso y a las 48 horas y la creatinina al ingreso y a las 48 horas fueron estadísticamente superiores en el grupo de pancreatitis aguda grave. El valor medio del fibrinógeno si bien no presenta diferencias

estadísticamente significativas entre ambos grupos es muy próximo a la significación ($p = 0.08$). Las diferencias de los valores estadísticamente significativos se muestran en las figuras 11-15.



Fig

ura 11. Neutrófilos (%) al ingreso (izquierda) y a las 48 horas (derecha) en función de la gravedad según Atlanta 2012

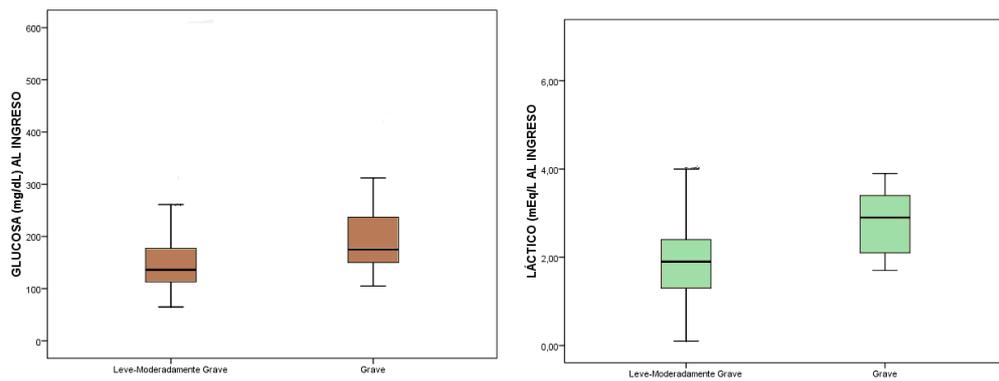


Figura 12. Glucosa (mg/dL) al ingreso (izquierda) y láctico (mEq/L) al ingreso (derecha) en función de la gravedad según Atlanta 2012.

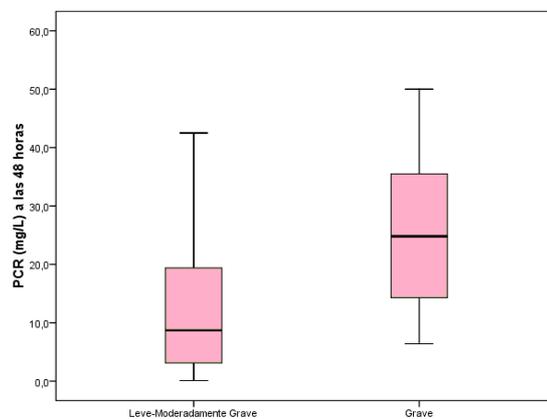


Figura 13. PCR (mg/L) a las 48 horas en función de gravedad según Atlanta 2012.

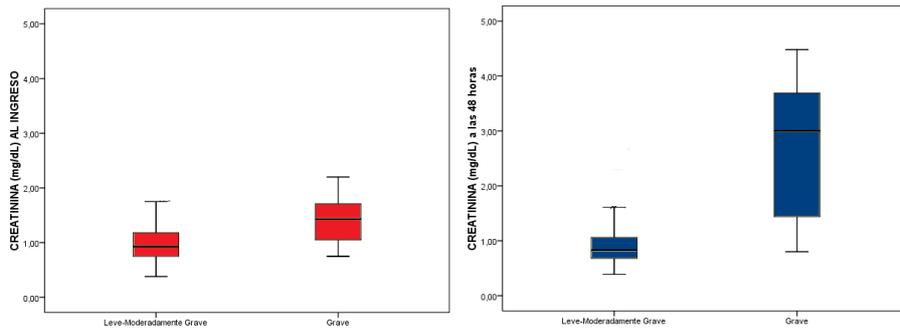


Figura 14. Creatinina (mg/dL) al ingreso (izquierda) y a las 48 horas (derecha) en función de la gravedad según Atlanta 2012

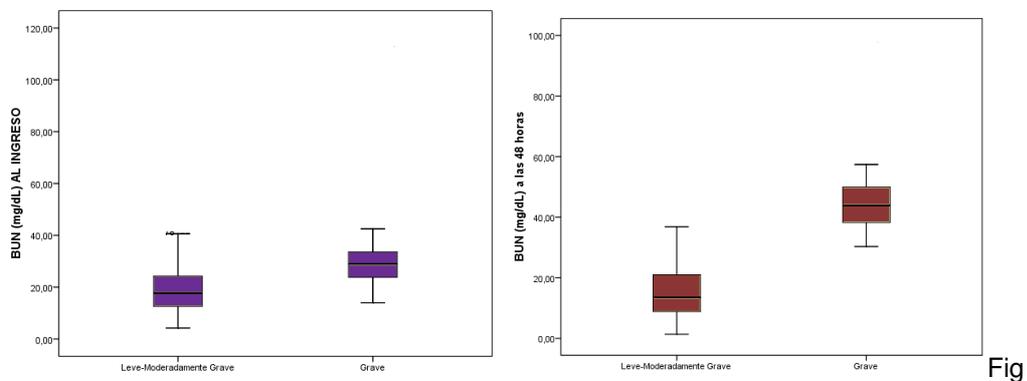


Figura 15. BUN (mg/dL) al ingreso (izquierda) y a las 48 horas (derecha) en función de la gravedad según Atlanta 2012.

Análisis de la precisión diagnóstica y curvas ROC de los parámetros de laboratorio y scores pronósticos.

Con el objeto de determinar la capacidad de predicción de los diferentes parámetros de laboratorio y scores pronósticos, calculamos las curvas ROC para predicción de los eventos a estudio (desarrollo de pancreatitis aguda grave, mortalidad e ingreso en UCI). A su vez, se establecieron los puntos de corte óptimos para cada ítem en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos.

Los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y valores predictivos negativos de los parámetros de laboratorio en la predicción de pancreatitis aguda grave, mortalidad e ingreso en UCI se muestran en las tablas 8,9 y 10. Las curvas ROC de los parámetros de laboratorio y scores para la predicción de pancreatitis aguda grave, mortalidad e ingreso en UCI se muestran en las figuras 16-19. Utilizando la metodología de DeLong y colaboradores [211], no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas a la hora de comparar las curvas ROC de los diferentes parámetros de laboratorio al ingreso en la predicción de pancreatitis aguda grave, sin embargo, el lactato sí se mostró superior a la PCR al ingreso con respecto a la predicción de mortalidad e ingreso en UCI.

A las 48 horas, observamos que el AUC del BUN y la creatinina fueron significativamente superiores que la PCR a las 48 horas y el Ranson en la predicción de pancreatitis aguda grave, pero no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la predicción de ingreso en UCI ni mortalidad.

Con respecto a los scores, se observó que el AUC del BISAP al ingreso es significativamente mejor que la PCR al ingreso para la predicción de todos los eventos estudiados (mortalidad, ingreso en UCI y pancreatitis aguda grave) sin evidenciar otras diferencias estadísticamente significativas. El Ranson, es igualmente significativamente superior que la PCR al ingreso en todos los eventos, si bien el primero necesita 48 horas para ser recogido en su totalidad.

Todos los parámetros analizados se comportaron como buenos predictores de pancreatitis aguda grave, ingreso en UCI y muerte, a excepción de la PCR al ingreso que, si bien se mostró como un buen predictor de pancreatitis aguda grave, no llega a ser un buen predictor de muerte e ingreso en UCI.

<i>Pancreatitis Aguda Grave</i>	<i>Puntos de corte</i>	<i>AUC (95% IC)</i>	<i>Sensibilidad (95% IC)</i>	<i>Especificidad (95% IC)</i>	<i>VPP (95% IC)</i>	<i>VPN (95% IC)</i>
Lactico	> 2.8mEq/L	0.79 (0.71-0.88)	58.8% (36%-78.4%)	83.3% (78.2%-87.4%)	19.2% (10.8%-31.9%)	96.8% (93.5%-98.4%)
Creatinina	> 1.4mg/Dl	0.82 (0.71-0.93)	64.7% (41.3%-82.7%)	86.1% (81.3%-89.8%)	23.9% (13.9%-37.9%)	97.3% (94.3%-98.8%)
BUN	> 28 mg/dL	0.83 (0.73-0.93)	64.7% (41.3%-82.7%)	86.9% (82.2%-90.5%)	25% (14.6%-39.4%)	97.3% (94.3%-98.8%)
PCR	> 47mg/L	0.72 (0.60-0.83)	70.6% (46.9%-86.7%)	69.7% (63.8%-75.1%)	13.6% (8%-22.3%)	97.2% (93.7%-98.8%)
Creatinina 48h	> 2mg/dL	0.93 (0.87-0.99)	70.6% (46.9%-86.7%)	97.2% (94.4%-98.6%)	63.2% (41%-80.9%)	98% (95.4%-99.1%)
BUN 48h	> 30mg/dL	0.96 (0.92-0.99)	94.1% (73%-99%)	91.3% (87.1%-94.2%)	42.1% (27.9%-57.8%)	99.6% (97.6%-99.9%)
PCR 48h	> 270mg/L	0.86 (0.78-0.94)	58.8% (36%-78.4%)	90% (85.7%-93.1%)	28.6% (16.3%-45.1%)	97% (93.9%-98.5%)
BISAP	≥3	0.9 (0.83-0.97)	70.6% (46.9%-86.7%)	93.3% (89.5%-95.7%)	41.4% (25%-59.3%)	97.9% (95.3%-99.1%)
RANSON	≥4	0.85 (0.76-0.95)	88.2% (65.7%-96.7%)	79% (73.5%-83.5%)	22.1% (13.8%-33.3%)	99% (96.4%-99.7%)

Tabla 8. AUC, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y valores predictivos negativos de los parámetros de laboratorio y scores en términos de predicción de pancreatitis aguda grave.

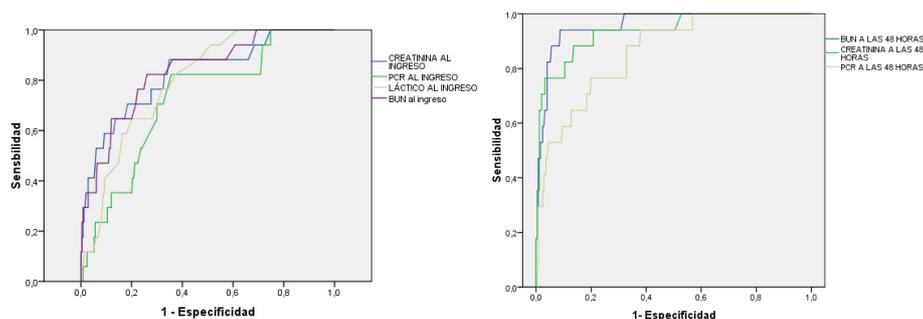


Figura 16. Curvas ROC de los parámetros de laboratorio al ingreso (izquierda) y a las 48 horas (derecha) para la predicción de pancreatitis aguda grave.

Mortalidad	Puntos de corte	AUC (95% IC)	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPV (95% IC)	VPN (95% IC)
Lactato	> 2.8mEq/L	0.87 (0.78-0.96)	87.5% (52.9%-97.2%)	82.7% (77.6%-86.8%)	13.5% (6.7%-25.3%)	99.5% (97.4%-99.9%)
Creatinina	> 1.4mg/dL	0.85 (0.70-0.99)	75% (40.9%-92.9%)	84.7% (79.8%-88.5%)	13% (6.1%-25.7%)	99.1% (96.8%-99.8%)
BUN	> 28 mg/dL	0.83 (0.68-0.98)	75% (40.9%-92.9%)	85.4% (80.6%-89.2%)	13.6% (6.4%-26.7%)	99.1% (96.8%-99.8%)
PCR	CRP > 47mg/L	0.62 (0.41-0.82)	62.5% (30.6%-86.3%)	68.1% (62.2%-73.4%)	5.7% (2.5%-12.6%)	98.3% (95.2%-99.4%)
Creatinina 48h	> 2mg/dL	0.95 (0.90-0.99)	62.5% (30.6%-86.3%)	94.6% (91.2%-96.8%)	26.3% (11.8%-48.8%)	98.8% (96.5%-99.6%)
BUN 48h	> 30mg/dL	0.97 (0.95-0.99)	100% (67.6%-100%)	88.5% (84.1%-91.8%)	21.1% (11.1%-36.3%)	100% (98.4%-100%)
PCR 48h	> 270mg/L	0.96 (0.94-0.99)	100% (67.6%-100%)	89.6% (85.3%-92.7%)	22.9% (12.1%-39%)	100% (98.5%-100%)
BISAP	≥3	0.97 (0.95-0.99)	100% (67.6%-100%)	92% (88%-94.7%)	27.6% (14.7%-45.7%)	100% (98.4%-100%)
RANSON	≥4	0.94 (0.89-0.99)	100% (67.6%-100%)	77% (71.5%-81.7%)	11.8% (6.1%-21.5%)	100% (98.1%-100%)

Tabla 9. AUC, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y valores predictivos negativos de los parámetros de laboratorio y scores en términos de predicción de mortalidad.

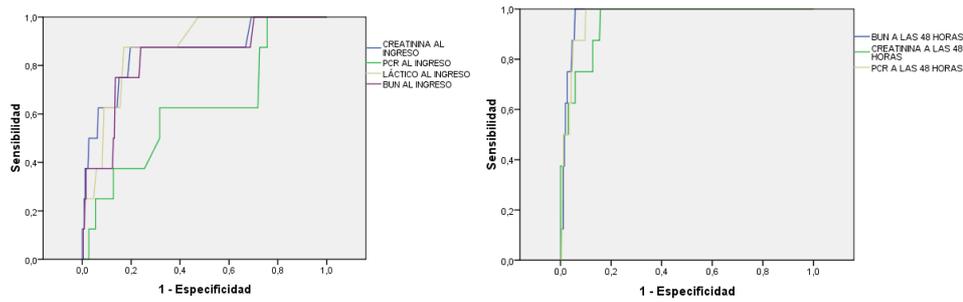


Figura 17. Curvas ROC de los parámetros de laboratorio al ingreso (izquierda) y a las 48 horas (derecha) para predicción de mortalidad.

Ingreso en UCI	Puntos de corte	AUC (95% IC)	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95% IC)	VPN (95% IC)
Lactato	> 2.8mEq/L	0.77 (0.67-0.87)	58.3% (32%-80.7%)	81.8% (76.6%-86%)	13% (6.4%-24.4%)	97.7% (94.4%-99%)
Creatinina	> 1.4mg/dL	0.72 (0.57-0.87)	50% (23.7%-76.3%)	84.2% (79.2%-88.1%)	10.9% (4.7%-23%)	97.8% (94.9%-99%)
BUN	> 28 mg/dL	0.73 (0.59-0.86)	50% (23.7%-76.3%)	84.9% (80.1%-88.8%)	11.4% (5%-24%)	97.8% (94.9%-99%)
PCR	> 47mg/L	0.58 (0.43-0.74)	60% (31.3%-83.2%)	68.2% (62.3%-73.6%)	6.8% (3.2%-14.1%)	97.8% (94.4%-99.1%)
Creatinina 48h	> 2mg/dL	0.96 (0.92-0.99)	80% (49%-94.3%)	95.8% (92.6%-97.6%)	42.1% (23.1%-63.7%)	99.2% (97.1%-99.8%)
BUN 48h	> 30mg/dL	0.95 (0.93-0.98)	100% (72.2%-100%)	89.2% (84.8%-92.4%)	26.3% (15%-42%)	100% (100%)
PCR 48h	> 270mg/L	0.78 (0.59-0.96)	60% (31.3%-83.2%)	88.7% (84.3%-92%)	17.1% (8.1%-32.7%)	98.3% (95.7%-99.3%)
BISAP	≥3	0.89 (0.79-0.99)	80% (49%-94.3%)	91.9% (87.9%-94.6%)	27.6% (14.7%-45.7%)	99.2% (97%-99.8%)
RANSON	≥4	0.92 (0.87-0.97)	100% (72.2%-100%)	77.6% (72.1%-82.3%)	14.7% (8.2%-25%)	100% (100%)

Table 10. AUC, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y valores predictivos negativos de los parámetros de laboratorio y scores en términos de predicción de ingreso en UCI.

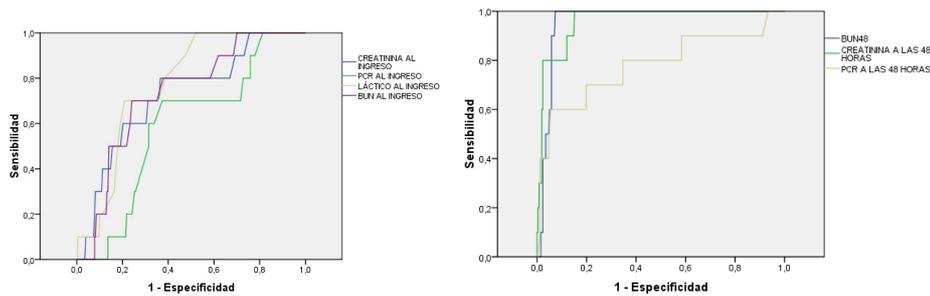


Figura 18. Curvas ROC de los parámetros de laboratorio al ingreso (izquierda) y a las 48 horas (derecha) para predicción de ingreso en UCI.

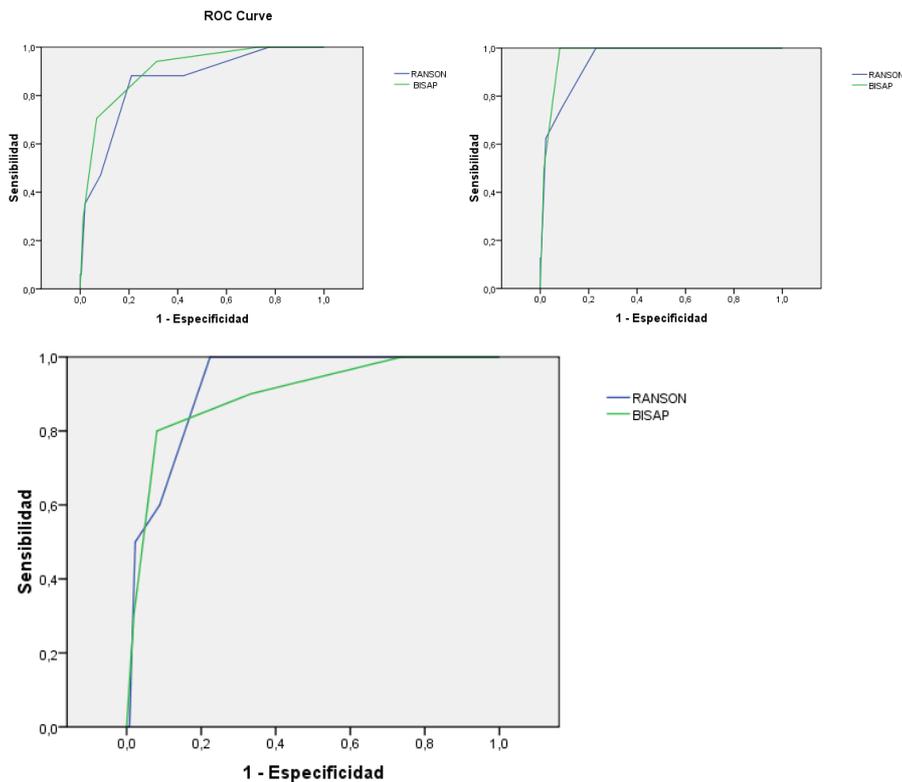


Figura 19. Curvas ROC de los scores para predicción de pancreatitis aguda grave (arriba izquierda), mortalidad (arriba derecha) e ingreso en UCI (abajo).

Análisis multivariante

A partir de las variables asociadas con la presencia de pancreatitis aguda grave al ingreso en el estudio univariante y teniendo en cuenta las posibles asociaciones entre dichas variables en base a la naturaleza de las mismas, se realizaron estudios posteriores con modelos multivariantes. Las variables analizadas en el modelo multivariante fueron: edad superior a 50 años,

neutrófilos al ingreso, láctico al ingreso, antecedentes de insuficiencia cardíaca, antecedente de insuficiencia renal, glucosa a ingreso, PCR al ingreso, BISAP y Ranson, estos últimos con diferentes puntos de corte. Tras el análisis, únicamente entraron a formar parte del modelo el láctico al ingreso, en antecedente de insuficiencia cardíaca y el BISAP > 2, con un coeficiente de determinación $R^2 = 0.46$ (Tabla 10).

Variable	P	OR (IC al 95%)
Láctico	0.008	2.041 (1.20-3.46)
BISAP ≥ 2	<0.0001	21.2 (6.015-73.62)
Antecedente de insuficiencia cardíaca	0.009	0.11 (0.02-0.5)
Tabla 10. Análisis multivariante		

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En nuestro estudio, en el que se utilizan los conceptos actualizados de la clasificación de Atlanta 2012 para la definición de gravedad en una cohorte europea, observamos como el BISAP se comporta como la mejor de todas las variables analizadas al ingreso para la predicción pancreatitis aguda grave, ingreso en UCI y mortalidad al ingreso, con unos valores predictivos positivos de 41.4% para predicción de pancreatitis aguda grave, 27.6% para mortalidad y 27.6% para ingreso en UCI utilizando un BISAP ≥ 3 como punto de corte. Estos resultados sugieren que casi un tercio de los pacientes con BISAP ≥ 3 precisarán ingreso en UCI o morirán. Por otro lado, el score de Ranson se muestra como un método menos útil para la predicción de pancreatitis aguda grave, a pesar de su alta sensibilidad, dado que este precisa 48 horas para ser completado. Además, observamos que un marcador aislado como BUN medido a las 48 horas tras el ingreso presenta una AUC estadísticamente superior que el Ranson a la hora de predecir pancreatitis aguda grave a pesar de la complejidad de este último, comportándose el primero como el parámetro con valores predictivos positivos más altos en nuestra muestra para todos los eventos estudiados. Así, nuestro estudio observa que ciertos parámetros de laboratorio analizados a las 48 horas tras el ingreso presentan una AUC mayor que el Ranson para la predicción de gravedad, mortalidad o ingreso en UCI y son mucho más sencillos y accesibles que el score, por lo que recomendamos

su empleo en lugar del Ranson. Además, nuestro estudio presenta por primera vez el lactato, un parámetro de laboratorio de extracción rutinaria en multitud de patologías en servicios de urgencias, como predictor de eventos indeseables en pancreatitis aguda desde el momento de ingreso, especialmente para predicción de mortalidad, en el que evidenciamos una excelente AUC (0.87) utilizando un punto de corte de 2.8 mEq/L, si bien, dada la baja prevalencia del citado evento en nuestra muestra, el valor predictivo positivo es de solo el 13.5%. Hemos objetivado como el lactato presenta una AUC significativamente mayor que la PCR al ingreso en la predicción de mortalidad e ingreso en UCI, de tal modo que podría tratarse de una excelente herramienta para la construcción de futuros scores.

En el análisis univariante, se observó cómo el antecedente de insuficiencia cardíaca y de insuficiencia renal eran estadísticamente superiores en el grupo de pacientes con pancreatitis aguda grave con respecto al grupo de pacientes con pancreatitis leve/moderadamente grave si bien en el resto de comorbilidades analizadas (diabetes, EPOC e hipertensión arterial) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas. Con respecto al resto de parámetros de laboratorio analizados en el análisis univariante, observamos que el porcentaje de neutrófilos al ingreso y a las 48 horas, la glucosa, la PCR a las 48 horas, la creatinina al ingreso y a las 48 horas, el BUN al ingreso y a las 48 horas y el lactato al ingreso, fueron significativamente más elevados en el grupo con pancreatitis aguda grave que en el grupo de pancreatitis aguda leve/moderadamente grave. El fibrinógeno, si bien no alcanza la diferencia estadísticamente significativa en nuestra muestra ($p = 0.08$), se encuentra muy próximo a la misma. Tras la realización del análisis multivariante a partir de las

variables identificadas en el estudio univariante, evidenciamos que únicamente el lactato, el antecedente de insuficiencia cardíaca y el BISAP (especialmente con un punto de corte BISAP ≥ 2) fueron factores independientes para la aparición de un episodio de pancreatitis aguda grave.

La pancreatitis aguda supone una enfermedad altamente prevalente y con un curso muy heterogéneo que comprende desde la curación espontánea en tres a cinco días, hasta el desarrollo de fallo orgánico persistente en aproximadamente un 15-25% de los casos según algunas series. Este subgrupo de pacientes, catalogado como pancreatitis aguda grave según la clasificación de Atlanta 2012, concentra casi la totalidad de la mortalidad acontecida en esta enfermedad y, generalmente, el curso grave de la enfermedad aparece en los primeros días, siendo a veces fulminante, por lo que es esencial detectar qué pacientes presentan alto riesgo de desarrollar fallo orgánico persistente para aportar terapias más agresivas, e incluso una monitorización intensiva en UCI [2,97]. Recientemente, un estudio ha demostrado un aumento del número de hospitalizaciones a consecuencia de pancreatitis aguda y a su vez, un aumento del número de casos de pancreatitis aguda grave, sin embargo, se ha observado un descenso en la mortalidad al ajustar por fallo orgánico, lo que sugiere un mejor manejo en esta patología en la última década [5]. Queda patente por tanto la imperiosa necesidad de detectar los casos graves en los momentos iniciales de la historia natural de la enfermedad, e incluso anticiparse a la persistencia del fallo orgánico para disminuir la mortalidad en estos pacientes [2,82,212]. En este punto, la guía japonesa para el manejo de la pancreatitis aguda, incluye en sus recomendaciones el uso de un score para predicción de gravedad [212].

El score BISAP es una herramienta fácil de utilizar, a menudo con datos que se toman de forma sistemática en la totalidad de los pacientes que acude por pancreatitis aguda desde el servicio de urgencias, y que aporta información importante que puede modificar el manejo inicial de los pacientes o ser utilizado como herramienta de triaje para UCI [149,150]. Desde su validación, múltiples estudios han evaluado su utilidad como predictor de eventos indeseables en pancreatitis aguda [213], si bien, la mayoría de ellos han sido realizados en países asiáticos [151-153,214-216] o en los Estados Unidos [148-150, 165]. Es más, no todos estos estudios utilizan la clasificación actualizada de Atlanta en 2012 [149, 152, 153, 216]. Nuestro estudio analiza el comportamiento del BISAP en la predicción de pancreatitis aguda grave, pero también en términos de predicción de mortalidad e ingreso en UCI en una cohorte europea y utilizando los criterios de Atlanta 2012. Recientemente, un metanálisis que incluye 1972 pacientes [213] observó una sensibilidad y especificidad globales del 64.82% y del 83.632% respectivamente con un AUC de 0.77. Otro metanálisis aun mayor [217] (38950 pacientes de 4 países diferentes, ninguno de ellos europeo) evidenció una sensibilidad y especificidad globales del 51% y 91% respectivamente, con un AUC de 0.87. En ambos metanálisis se evidenció una heterogeneidad significativa entre los estudios, con diferentes prevalencias de pancreatitis aguda grave e incluso incluyendo artículos que definían gravedad con la clasificación de Atlanta de 1992 y 2012. En nuestro estudio, evidenciamos tasas de sensibilidad y especificidad del 70.6 y 90.3% respectivamente, ambas mayores que en los trabajos descritos, con una AUC de 0.90. No obstante, dado que los eventos que hemos analizados (mortalidad, pancreatitis aguda grave e ingreso en UCI) son poco prevalentes, encontramos

unos valores predictivos positivos bajos en casi todos los parámetros estudiados e igualmente unos elevados valores predictivos negativos. Aun así, consideramos que aporta una interesante información inicial y objetiva acerca del riesgo y pronóstico de los pacientes en el momento del ingreso, de tal modo que aquellos pacientes con BISAP ≥ 3 presentan un importante riesgo de desarrollar pancreatitis aguda grave y por tanto la aparición de un fallo orgánico en este subgrupo debe ser evaluada con especial atención, e incluso valorar minuciosamente el ingreso en UCI.

El score de Ranson por otro lado, es el primer score desarrollado para la predicción de gravedad en pancreatitis aguda [136], si bien, la importancia del mismo actualmente es muy limitada, dado que precisa 48 horas para ser completado y por tanto en el momento del ingreso aporta escasa información pronóstica. Es más, nuestro estudio demuestra que una vez pasadas 48 horas, parámetros analíticos como el BUN son herramientas más útiles y sencillas que el Ranson para predicción de eventos indeseables.

Los parámetros de laboratorio constituyen un método de una gran utilidad en predicción y monitorización del curso de la pancreatitis aguda puesto que son herramientas ampliamente disponibles en cualquier hospital y en cualquier momento de la historia natural de la enfermedad [112, 218-220]. Si bien existen parámetros clásicamente estudiados en pancreatitis aguda [218], nosotros analizamos el papel del lactato, demostrando unos resultados similares al BUN o la creatinina al ingreso, e incluso mejores que la PCR en la predicción de mortalidad e ingreso en UCI. Es más, en el análisis multivariante realizado resulta como parámetro independiente para la predicción de pancreatitis aguda grave junto con el BISAP y el antecedente de insuficiencia cardíaca, sugiriendo

nuestro estudio por tanto que podría ser utilizado para la construcción de futuros scores. A pesar de ello, su utilidad debe ser demostrada en nuevos estudios prospectivos.

Existen ciertas limitaciones en el estudio actual. Por un lado, a pesar de evaluar por primera vez el papel de scores pronósticos y parámetros de laboratorio clásicos en una cohorte europea según la clasificación de Atlanta revisada para la predicción de gravedad, mortalidad e ingreso en UCI, se trata de un estudio unicéntrico, con una muestra en la que hemos observado una prevalencia baja (aunque concordante con la literatura [217]) de eventos indeseables en relación con pancreatitis aguda, por lo que los valores predictivos negativos de casi todos los parámetros analizados son muy elevados. Por otro lado, scores ampliamente analizados en la literatura como el APACHE-II no han sido incluidos en el estudio, dada la complejidad del mismo que hacen que su ejecución en una sala de hospitalización general sea difícil.

Como conclusiones principales del presente estudio podemos determinar.

1. El BISAP es una herramienta útil pero no definitiva en predicción de gravedad, mortalidad e ingreso en UCI en el momento del ingreso, siendo el punto de corte óptimo un valor BISAP ≥ 3 , si bien los valores predictivos positivos son bajos dada la baja prevalencia de los eventos indeseables en nuestra serie.
2. El lactato es un parámetro de laboratorio útil para para la predicción de gravedad, mortalidad e ingreso en UCI, similar a parámetros clásicos como el BUN o la creatinina y mejor que la PCR para predicción de mortalidad e ingreso en UCI, por lo que puede convertirse en una herramienta útil para la construcción de futuros scores.

3. El Ranson presenta unos valores predictivos similares al BISAP, si bien precisa de 48 horas para ser completado, siendo superado en este momento por parámetros de laboratorio sencillos como el BUN a las 48 horas por lo que desaconsejamos su uso como herramienta predictiva.

CAPÍTULO VI

BIBLIOGRAFÍA

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterol* 2012;143(5):1179-87.
2. 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.
3. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379–400.
4. Roberts, S. E., Morrison-Rees, S., John, A., Williams, J. G., Brown, T., & Samuel, D. G. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. 2017 *Pancreatology*.
5. Agarwal S, George J, Padhan RK, et al. Reduction in mortality in severe acute pancreatitis: A time trend analysis over 16 years. *Pancreatology* 2016;16(2):194-9.
6. Chiari H. Uberdie Selbstverdauung des menschlichenPankreas. *ZeitschriftfurHeilkunde*. 1896; 17:69–96.
7. Gaiser S, Daniluk J, Liu Y, et al. Intracellular activation of trypsinogen in transgenic mice induces acute but not chronic pancreatitis. *Gut* 2011;60(10):1379-88.

8. Dawra, R., Sah, R. P., Dudeja, V., Rishi, L., Talukdar, R., Garg, P., & Saluja, A. K. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 2011;141(6):2210-7.
9. Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology. *Int J Pancreatol* 1991;9:31-8
10. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg* 1990;77:1205-10.
11. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol* 1988; 3:105-12.
12. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997;40:1-4.
13. Sweiry JH, Mann GE. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 219:10-5.
14. Agarwal N, Pitchumoni CS. Acute pancreatitis: a multisystem disease. *Gastroenterologist* 1993; 1:115-28.
15. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113:899-903.
16. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29:523-30.
17. Matas-Cobos AM, Redondo-Cerezo E, Alegría-Motte C, Martínez-Chamorro A, Saenz-López P, Jiménez P, Ruíz-Cabello Jiménez M, González-Calvín JL, de Teresa Galván J, Osuna FRC. The role of Toll-like receptor

polymorphisms in acute pancreatitis occurrence and severity. *Pancreas* 2015;44(3),429-33.

18. Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol* 2008;8:279–89.

19. Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, Semeraro F et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med* 2009;15:1318–21.

20. Alhamdi Y, Abrams ST, Cheng Z, Jing S, Su D, Liu Z et al. Circulating histones are major mediators of cardiac injury in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2015;43:2094–103.

21. Liu T, Huang W, Szatmary P, Abrams ST, Alhamdi Y, Lin Z, Greenhalf W, Wang G, Sutton R and Toh, CH. Accuracy of circulating histones in predicting persistent organ failure and mortality in patients with acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2017

22. Gullo I, Migliori M, Olah A et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002;24:223–7 .

23. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:97–103

24. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 104:853-61.

25. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901;1:314-30

26. Lowenfels AB, Lankisch PG & Maisonneuve P. What is the risk of biliary pancreatitis in patients with gallstones? *Gastroenterology* 2000; 119: 879–80.
27. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med* 1999; 130:301-11
28. Fredreich N. *Disease of the Pancreas*. New York: William Wood, 1878
29. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med* 2008; 168:649-56.
30. Lankisch PG, Lowenfels AB & Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*. 2002; 25: 411–412
31. Haber PS, Wilson JS & Pirola RC. Smoking and alcoholic pancreatitis. *Pancreas*. 1993;8(5),568-572.
32. Wilson JS, Bernstein L, McDonald C, Tait A, McNeil D & Pirola RC. Diet and drinking habits in relation to the development of alcoholic pancreatitis. *Gut*. 1985;26(9),882-887.
33. Wilson JS, Gossat D, Tait A, Rouse S, Juan XJ & Pirola RC. Evidence for an inherited predisposition to alcoholic pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*. 1984;29(8),727-730.
34. Fortson MR , Freeman SN , Webster PD . Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis . *Am J Gastroenterol* 1995 ; 90 : 2134 – 9 .
35. Yadav D & Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;36(1),54-62.
36. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, et al. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2115.

37. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? JAMA 1980; 243:246
38. Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. Gut. 1995;37(4):565–567.
39. Badalov N , Baradarian R , Iswara K et al. Drug induced acute pancreatitis: an evidence based approach . Clin Gastroenterol Hepatol 2007 ; 101 : 454 – 76 .
40. Kaurich T. Drug-induced acute pancreatitis. Proceedings (Baylor University. Medical Center). 2008;21(1), 77.
41. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. Pancreas. 1996;13(4),356-371.
42. Teixidor HS, Honig CL, Norsoph E, Albert S, Mouradian JA, Whalen JP. Cytomegalovirus infection of the alimentary canal: radiologic findings with pathologic correlation. Radiology 1987;163:317-23.
43. Zimmerli W, Bianchi L, Gudat F, et al. Disseminated herpes simplex type 2 and systemic candida infection in a patient with previous asymptomatic human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1988;157:597-8.
44. Parenti D, Orenstein J, Steinberg W, Simon G. Cryptosporidiosis of the pancreas. 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, LA, 1993, p 344.
45. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, et al. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. Gut 2008;57:1262-7.
46. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, Khashab MA , Kalloo NA, Singh VK. Incidence, severity, and mortality of post-

ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015;81(1),143-9.

47. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414-22.

48. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34

49. Whitcomb DC. Value of genetic testing in management of pancreatitis. *Gut* 2004;53:1710-17

50. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature genetics*. 1996;14(2):141-145.

51. Sharer N, Schwarz M, Malone G et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N England J Med*. 1998; 339:653-8.

52. Witt H, Luck W, Hennies HC et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000;25:213-16

53. Dimagno MJ, Lee SH, Hao Y, Zhou SY, McKenna BJ, Owyang C. A proinflammatory, antiapoptotic phenotype underlies the susceptibility to acute pancreatitis in cystic fibrosis transmembrane regulator (-/-) mice. *Gastroenterology*, 2005;129(2):665-81.

54. Wilson RH, Moorehead RJ. Current management of trauma to the pancreas. *Br J Surg* 1991; 78:1196.

55. Watts RA, Isenberg DA. Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19:158.
56. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Dig Dis Sci* 1996; 41:1819.
57. Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg* 1978; 188:197.
58. Dawson W, Langman J. An anatomical –radiological study on the pancreatic duct patterns in man. *Anat Rec* 1961;139:59-68
59. Bradley EL III, Stephan RN. Accessory duct sphincteroplasty is preferred for long-term prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with pancreas divisum. *Journal of the American College of Surgeons*, 1996;183(1):65-70.
60. Opie E. The anatomy of the pancreas. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1903;14:229-32
61. Neblett WW, O'Neill JA. Surgical management of recurrent pancreatitis in children with pancreas divisum. *Annals of surgery* 2000;231(6):899.
62. Bernard JP, Sahel J, Giovannini M, Sarles H. Pancreas divisum is a probable cause of acute pancreatitis: a report of 137 cases. *Pancreas* 1990;5(3):248-254.
63. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T et al. Pancreas divisum. P predisposing factor to pancreatitis? *Int J Pancreatol* 1989;5:317-26
64. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *The American journal of gastroenterology*, 2012;107(2):311.
65. McNaught JB. Annular pancreas: a compilation of 40 cases with a report of new case. *Am J Med Sci* 1933;185:249-60

66. Samuel M, Spitz L. Choledochal cyst: varied clinical presentations and long-term results of surgery. *European journal of pediatric surgery* 1996;6(02):78-81.
67. Skandalakis JE. The pancreas. In Sakandalakis J, Gray S, eds. *Embriology for Surgeons*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994:366-404
68. Wang HP, Wu MS, Lin CC, Chang LY, Kao AW, Wang HH, Lin JT. Pancreaticobiliary diseases associated with anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Gastrointestinal endoscopy* 1998;48(2): 184-189.
69. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut* 2012;61(2):262-267.
70. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. *Lancet* 1990; 335:1503.
71. Uomo G, Manes G, Ragozzino A, et al. Periapillary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: an underestimated etiological association. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1186.
72. Mayoral W, Salcedo J, Al-Kawas F. Ampullary carcinoid tumor presenting as acute pancreatitis in a patient with von Recklinghausen's disease: case report and review of the literature. *Endoscopy* 2003;35(10): 854-857.
73. Tanasijtchouk T, Vaisbein E, Lachter J, Nassar F. Carcinoma of Papilla Vateri presenting as recurrent acute pancreatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2003;67(3):309-310.
74. Paricio PP, Olmo DG, Franco EP, González AP, González LC, López JB. Gallbladder cholesterolosis: an aetiological factor in acute pancreatitis of uncertain origin. *British Journal of Surgery* 1990;77(7):735-736.

75. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013;62(12):1771-1776.
76. Lara LF, Levy MJ. Idiopathic recurrent acute pancreatitis . *MedGenMed* 2004;6:10.
77. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol* 199;86:322.
78. Jacobs ML, Daggett WM, Civette JM, et al. Acute pancreatitis: analysis of factors influencing survival. *Annals of surgery* 1977;185(1):43.
79. Rabeneck L, Feinstein AR, Horwitz RI, Wells CK. A new clinical prognostic staging system for acute pancreatitis. *The American journal of medicine* 1993;95(1):61-70.
80. Winslet M, Hall C, London NJ, Neoptolemos JP. Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut* 1992;33(7):982-986.
81. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med* 2005; 353:1386.
82. Besselink M, van Santvoort H, Freeman M. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. *Pancreatology* 2013;13:e1-15.
83. Working Party of the British Society of Gastroenterology UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54:1–9.
84. Shah AM, Eddi R, Kothari ST et al. Acute pancreatitis with normal serum lipase: a case series. *JOP* 2010;11:369–72 .

85. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:33,e6.
86. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:612,e9.
87. Stimac D, Miletic D, Radic M et al. The role of non-enhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:997–1004.
88. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223(3):603-613.
89. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute. Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586–90.
90. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102-11.
91. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638–52.
92. McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2004;91:1243–4.
93. Renner IG, Savage WT, Pantoja JL, et al. Death due to acute pancreatitis: a retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1995;30:1005–18.

94. Buter A, Imrie CW, Carter CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:298–302.
95. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1098–103
96. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis”. *Am J Gastroenterol* 2009;104:710–15.
97. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:813–20.
98. Ranson, JH. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974;139:69-81.
99. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, Blumgart LH. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *British journal of surgery* 1978;65(5):337-341.
100. Leger L, Chiche B, Louvel A. Pancreatic necrosis and acute pancreatitis. *World journal of surgery* 1981;5(3): 315-317.
101. Beger HG, Bscoreittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986; 91(2):433-438.
102. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of

multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *British journal of surgery* 2006;93(6):738-744.

103. Rau BM, Bothe A, Kron M, Beger HG. Role of early multisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4(8):1053-1061.

104. Company L, Saez J, Martinez J et al. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:144-8

105. Halonen KI, Leppäniemi AK, Puolakkainen PA, Lundin JE, Kempainen EA, Hietaranta AJ, Haapiainen RK. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas* 2000;21(3):266-271.

106. Ogawa, M., Hirota, M., Hayakawa, T., et al. Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2002;25(4):325-330.

107. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, De Madaria E, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006;6(3):206-209.

108. Renner IG, Savage WT, Pantoja JL, Renner VJ. Death due to acute pancreatitis. *Digestive diseases and sciences* 1985;30(10):1005-1018.

109. Leppäniemi A, Kempainen E. Recent advances in the surgical management of necrotizing pancreatitis. *Current opinion in critical care* 2005;11(4):349-352.

110. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000;20(4):367-372.

111. Sun B, Li HL, Gao Y, Xu J, Jiang HC. Factors predisposing to severe acute pancreatitis: evaluation and prevention. *World J Gastroenterol: WJG* 2003;9(5):1102-5.
112. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;137(1):129-135.
113. Koutroumpakis E, Wu BU, Bakker OJ et al. Admission hematocrit and rise in blood urea nitrogen at 24 h outperform other laboratory markers in predicting persistent organ failure and pancreatic necrosis in acute pancreatitis: a post hoc analysis of three large prospective databases. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1707–171
114. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1993;166(3):262-269.
115. Mentula P, Kylänpää ML, Kempainen E, et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2005;92(1):68-75.
116. Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Risk of death from acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1996;19(1):15-24.
117. Vesentini S, Bassi C, Talamini G, Cavallini G, Campedelli A, Pederzoli, P. Prospective comparison of C-reactive protein level, Ranson score and contrast-enhanced computed tomography in the prediction of septic complications of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993;80(6):755-7.
118. Saez J, Martinez J, Trigo C et al. A comparative study of the activation peptide of carboxypeptidase B and trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2004;29(1):e9-e14.

119. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000;355(9219):1955-60.
120. Johnson CD, Lempinen M, Imrie CW, Puolakkainen P, Kemppainen E, Carter R, McKay C. Urinary trypsinogen activation peptide as a marker of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2004;91(8):1027-33.
121. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1989 Feb 1;76(2):177-81.
122. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
123. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004 Jul 15;39(2):206-17.
124. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997 Dec 1;41(6):832-40.
125. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001 Feb 1;88(2):222-7.
126. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Beger HG. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin

(PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007 May;245(5):745.

127. Lee KJ, Kim HM, Choi JS, Kim YJ, Kim YS, Cho JH. Comparison of predictive systems in severe acute pancreatitis according to the revised Atlanta classification. *Pancreas* 2016 Jan 1;45(1):46-50.

128. Khan Z, Vlody J, Horovitz J, et al. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):1973-77.

129. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000;47(4):546-52.

130. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, et al. Serum interleukin-6, interleukin-8, and β 2-Microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis comparison with serum C-reactive protein. *Digestive diseases and sciences* 1995;40(11):2341-48.

131. Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(3):263-6.

132. Dominguez-Muñoz JE, Carballo F, de La Morena J, García MJ, de Diego JM, Rábago L, Simón MA. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study. *Br J Surg* 1991;78(10):1230-4.

133. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, et al. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans,

Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, and various serum makers. *World J Surg* 2002;26:612–19.

134. Mayer J, Raraty M, Slavin J, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:163–71.

135. Kamath PS, Russel HW, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470.

136. Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979; 189:654-63

137. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, et al. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999; 27:2272-83.

138. Leung TK, Lee CM, Lin SY, Chen HC, Wang HJ, Shen LK, Chen YY. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol* 2005;11(38):6049-52

139. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21(8):2387-94

140. Lee,KJ, Kim HM, Choi JS, Kim YJ, Kim YS, Cho JH. Comparison of predictive systems in severe acute pancreatitis according to the revised Atlanta classification. *Pancreas* 2016;45(1):46-50.

141. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25(12):1340-46.

142. Osvaldt AB, Viero P, Borges DCM, Wendt LR, Bersch VP, Rohde L. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg* 2001;86(3):158-61.
143. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, et al. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg* 2002;26(5):612-9.
144. Knaus W A, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9(8):591-7.
145. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-829.
146. Larvin M, McMahon M. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *The Lancet* 1989;334(8656):201-5.
147. Khan AA, Parekh D, Cho Y et al. Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. *Arch Surg* 2002;137(10):1136-40.
148. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105(2):435.
149. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57(12):1698-703.

150. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(4):966-71.
151. Zhang J, Shahbaz M, Fang R, et al. Comparison of the BISAP scores for predicting the severity of acute pancreatitis in Chinese patients according to the latest Atlanta classification. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21(9):689-694.
152. Chen L, Lu G, Zhou Q, Zhan Q. Evaluation of the BISAP score in predicting severity and prognoses of acute pancreatitis in Chinese patients. *Int Surg* 2013;98(1):6-12.
153. Park JY, Jeon TJ, Ha TH et al. Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12(6):645-50.
154. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, Van Es HW, Banks PA, Morteale KJ. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(4):612-9.
155. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP et al. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985;156:767-72.
156. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):598-9.
157. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340,e4.
158. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of

multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:738-44

159. Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, et al. Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2002;25(4):325-30.

160. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, et al. Utility of the new Japanese severity score and indications for special therapies in acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009;44(5):453-459.

161. Lankisch PG, Weber–Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels, AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(6):702-5.

162. Steinberg W, Tenner S. Medical progress: acute pancreatitis. *New Engl J Med* 1994;330:1198–210

163. Wall I, Badalov N, Baradarian R et al. Decreased morbidity and mortality in patients with acute pancreatitis related to aggressive intravenous hydration. *Pancreas* 2011;40:547–50 .

164. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK et al. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1070–6.

165. Mounzer R, Langmead CJ, Wu B et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012;142(7):1476-82.

166. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH et al. Lactated Ringer’s solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis .*Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:710–7.

167. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D et al. Increased serum creatinine is associated with pancreatic necrosis in acute pancreatitis . *Am J Gastroenterol* 2010;105:1451–2.
168. Wall I, Badalov N, Baradarian R et al. Decreased morbidity and mortality in patients with acute pancreatitis related to aggressive intravenous hydration. *Pancreas* 2011;40:547–50.
169. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:705 –9.
170. Singh VK, Gardner TB, Papachristou GI, et al. An international multicenter study of early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2017;5(4):491-8.
171. Mao EQ, Tang YQ, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:169-73.
172. Eckerwall G , Olin H , Andersson B *et al.* Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006;25:497–504.
173. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012;116:248–73.

174. Sathiaraj E, Murthy S, Mansard MJ et al. Clinical trial; oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol* 2008;28:777–81 .
175. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization; results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2010;44: 517–22.
176. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE et al. Immediate oral feeding in patients with acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—a randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007; 26:758–63.
177. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006;23:336–45.
178. Arguedas MR, Dupont AW, Wilcox CM. Where do ERCP, endoscopic ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography, and intraoperative cholangiography fit in the management of acute biliary pancreatitis? A decision analysis model. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2892–9.
179. Moretti A, Papi C, Aratari A *et al.* Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Div Liver Dis* 2008;40:379–85.
180. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386: 85–96
181. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al, and the

Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96: 267–73.

182. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 816–20.

183. Berzin TM, Rocha FG, Whang EE, Morteale KJ, Ashley SW, Banks PA. Prevalence of primary fungal infections in necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2007; 7: 63–66.

184. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144:1272–81.

185. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE *et al.* Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Ann Surg* 2007;245:674–3.

186. Isenmann R, Runzi M, Kron M *et al.* Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;126:997–1004.

187. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002941.

188. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF *et al.* Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995;222:57–65.

189. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E *et al.* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651–9.

190. Hartwig W, Maksan SM, Foitzik T et al. Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis . *J Gastrointest Surg* 2002;6:481–7.
191. Dubner H , Steinberg W , Hill M et al. Infected pancreatic necrosis and peripancreatic fluid collections: serendipitous response to antibiotics and medical therapy in three patients . *Pancreas* 1996;12:298-302
192. Runzi M, Niebel W, Goebell H et al. Severe acute pancreatitis: non surgical treatment of infected necrosis .*Pancreas* 2005;30:195–9.
193. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al, and the Dutch Pancreatitis Study Group. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011;141:1254–63.
194. Freeman MF, Werner J, van Santvoort HC et al. Interventions for necrotizing pancreatitis. Summary of a multi-disciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012;8:1176–94.
195. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *New Engl J Med* 2010;362:1491–502.
196. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. *Crit Care Med* 1999;27:633-8.
197. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De WJ, Jaeschke R, Malbrain ML, De KB, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013.

198. De Waele JJ, Leppaniemi AK. Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis. *World J Surg* 2009;33:1128-33.
199. Varadarajulu S, Noone TC, Tutuian R, Hawes RH, Cotton PB. Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement. *Gastrointest Endosc* 2005;61:568–75.
200. Lawrence C, Howell DA, Stefan AM, et al. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 673–79.
201. Butler JR, Eckert GJ, Zyromski NJ, Leonardi MJ, Lillemoe KD, Howard TJ. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB (Oxford)* 2011;13:839–45.
202. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Ann Surg* 2004;239:876-80.
203. Bergert H, Hinterseher I, Kersting S, Leonhardt J, Bloomenthal A, Saeger HD. Management and outcome of hemorrhage due to arterial pseudoaneurysms in pancreatitis. *Surgery* 2005; 137: 323–28.
204. Balachandra S, Siriwardena AK. Systematic appraisal of the management of the major vascular complications of pancreatitis. *Am J Surg* 2005;190:489–95.
205. Rana SS, Kumar A, Lal A, Sharma R, Kang M, Gorski U, Gupta R. Safety and efficacy of angioembolisation followed by endoscopic ultrasound guided transmural drainage for pancreatic fluid collections associated with arterial pseudoaneurysm. *Pancreatology* 2017

206. Larson SD, Nealon WH, Evers BM . Management of gallstone pancreatitis. *Adv Surg* 2006;40:265–84.
207. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, et al, and the European Society of Gastrointestinal Endoscopy. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010;42:503–15.
208. Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:11–16.
209. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al, and the U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414–22.
210. Zheng MH, Xia HH, Chen YP. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut* 2008; 57:1632–33.
211. DeLong ER, DeLong DM and Clarke-Pearson DL: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1998;44(3):837-45.
212. Isaji S, Takada T, Mayumi T, et al. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22(6):433-45
213. Gao W, Yang HX, Ma CE. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(6).

214. Cho YS, Kim HK, Jang EC, et al. Usefulness of the Bedside Index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42(3):483–7.
215. Senapati D, Debata PK, Jenasamant SS, Nayak AK, Gowda M, Swain NN. A prospective study of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) score in acute pancreatitis: an Indian perspective. *Pancreatology* 2014;14(5):335– 9.
216. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, Dixit VK. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surg* 2013.
217. Yang YX, Li L. Evaluating the Ability of the Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis Score to Predict Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Med Princ Pract* 2016;25(2):137-42.
218. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52(6):273-83.
219. Lee KJ, Kim HM, Choi JS, Kim YJ, Kim YS, Cho JH. Comparison of Predictive Systems in Severe Acute Pancreatitis According to revised Atlanta Classification. *Pancreas* 2016;45(1):46-50.
220. Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regnér S. Predictive Capacity of Biomarkers for Severe Acute Pancreatitis. *Eur Surg Res* 2016;56(3-4):154-63.