

Ana Meiling Díaz de Tuesta Chow-Quan

Región media de la
proadrenomedulina en pacientes
con pancreatitis aguda en el
servicio de Urgencias: estudio
descriptivo y comparación con
marcadores biológicos y clínicos
de mal pronóstico

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Povar Marco, Bienvenido Javier
Gros Bañeres, Belén

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

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**REGIÓN MEDIA DE LA
PROADRENOMEDULINA EN
PACIENTES CON PANCREATITIS
AGUDA EN EL SERVICIO DE
URGENCIAS: ESTUDIO DESCRIPTIVO
Y COMPARACIÓN CON
MARCADORES BIOLÓGICOS Y
CLÍNICOS DE MAL PRONÓSTICO**

Autor

Ana Meiling Díaz de Tuesta Chow-Quan

Director/es

Povar Marco, Bienvenido Javier

Gros Bañeres, Belén

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016

Tesis doctoral

REGIÓN MEDIA DE LA PROADRENOMEDULINA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS. ESTUDIO DESCRIPTIVO Y COMPARACIÓN CON MARCADORES BIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE MAL PRONÓSTICO

Autor

Ana Meiling Díaz de Tuesta Chow-Quan

Director/es

Bienvenido Javier Povar Marco

Belén Gros Bañeres

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2015

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología



REGIÓN MEDIA DE LA PROADRENOMEDULINA EN PACIENTES CON
PANCREATITIS AGUDA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS. ESTUDIO
DESCRIPTIVO Y COMPARACIÓN CON MARCADORES BIOLÓGICOS Y
CLÍNICOS DE MAL PRONÓSTICO

**TESIS DOCTORAL PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA EN MEDICINA
PRESENTADA POR:**

Ana Meiling Díaz de Tuesta Chow-Quan

Bajo la dirección de los Doctores:

Dr. D. Bienvenido Javier Povar Marco

Dra. D. Belén Gros Bañeres

Zaragoza, 2015

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

D. Bienvenido Javier Povar Marco, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza y Coordinador del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

Y

D^a. Belén Gros Bañeres, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza, Facultativo Especialista de Area de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

CERTIFICAN:

Que D^a Ana Meiling Díaz de Tuesta Chow- Quan, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo para la elaboración de su Tesis Doctoral titulada:

"Región Media de la Proadrenomedulina en pacientes con Pancreatitis Aguda en el Servicio de Urgencias. Estudio descriptivo y comparación con marcadores biológicos y clínicos de mal pronóstico"

Dicho trabajo en nuestra consideración, reúne todo y cada uno de los requisitos exigibles a una Tesis Doctoral y una vez revisada la encontramos conforme para su defensa ante el tribunal nombrado al efecto para la obtención de grado de Doctor.

Y para que así conste, expedimos el presente certificado en Zaragoza, a 10 de noviembre de 2015.



Fdo: Dr D. Bienvenido Javier Povar Marco



Fdo. Dra D^a Belén Gros Bañeres

*Hay dos formas de ver la vida:
una es creer que no existen los milagros,
la otra es creer que todo es un milagro.*

Albert Einstein

*A mi marido Enrique y a mi hija Marina por toda la
paciencia y amor que han demostrado.*

*A mis padres Joaquín y Palma
a los que todo les debo.*

AGRADECIMIENTOS

Es para mí un honor haber podido realizar el presente trabajo con los profesores Javier Povar y Belén Gros, directores de esta Tesis Doctoral a los que muestro mi admiración y quiero dejarles constancia de mi gratitud por el apoyo y oportunidad de haberme impulsado a desarrollar este proyecto.

Al Doctor Nieto, Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, que me abrió en el año 1999 las puertas al mundo científico, antes desconocido para mí, y por haberme enseñado la importancia del rigor en la investigación.

Al Doctor Luis de Benito y a la Dra. María José Hervás, con quienes he aprendido a vivir con pasión esta fascinante profesión. A la profesora Pergentina, que me educó en el esfuerzo y tesón por lo que quería.

A mi familia, para mí lo más importante, a mi marido Enrique y a mi hija Marina, que han vivido y sufrido todo este periodo junto conmigo siempre apoyándome con mucha paciencia y amor. Y a mis padres, Joaquín y Palma a quienes les debo el tesón y los consejos que me han permitido llegar hasta aquí. A mis hermanos, cuñados y toda la familia que han sabido permitirme concentrar mi tiempo y esfuerzo en esta Tesis.

A mis cuñados Elena Jalón, por su insistencia y apoyo en hacerme continuar con la realización de esta tarea especialmente en los difíciles momentos, y a Fernando Langa, el “investigador” por sus consejos siempre acatados.

A mis amigas, “de toda la vida”, de la Universidad, del Colegio, y a mis amigos de Cuenca, Ramón, Feli e Inés que siempre han estado ahí cuando algo he necesitado.

A todos mis compañeros facultativos del Servicio de Urgencias del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, especialmente a los “guardianes”, por el cariñoso trato siempre recibido, y porque todos vosotros, compañeros excepcionales, también de alguna manera habéis contribuido a que este trabajo haya

culminado. Gracias al Dr. Bustamante y Dra. Martín por sus consejos en la realización de este trabajo.

Y por último a mi profesión, al ejercicio de la medicina, tarea apasionada y fascinante, donde sigo aprendiendo, y a la siempre me considero agradecida y afortunada por poder contribuir a hacer cada día un poco mejor la vida de todas las personas de mi alrededor.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| I. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1 PANCREATITIS AGUDA..... | 5 |
| 1.1 DEFINICIÓN | 5 |
| 1.2 EPIDEMIOLOGÍA | 5 |
| 1.3 ETIOLOGÍA..... | 7 |
| 1.4 FISIOPATOLOGÍA..... | 10 |
| 1.5 DIAGNÓSTICO | 19 |
| 1.5.1 Criterios diagnósticos | 19 |
| 1.5.2 Presentación clínica..... | 20 |
| 1.5.3 Pruebas analíticas | 21 |
| 1.5.4 Papel de las pruebas de imagen..... | 21 |
| 2 GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA..... | 24 |
| 2.1 CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD..... | 24 |
| 2.1.1 Clasificación de Atlanta 1992 | 25 |
| 2.1.2 Revisión de la clasificación de gravedad de Atlanta 2012 | 26 |
| 2.1.3 Clasificación basada en determinantes de gravedad 2012 | 34 |
| 2.1.4 Diferencias entre las distintas clasificaciones de gravedad de la PA | 36 |
| 2.2 MARCADORES PREDICTORES DE GRAVEDAD | 38 |
| 2.2.1 Factores de riesgo..... | 39 |
| 2.2.2 Marcadores de laboratorio..... | 40 |
| 2.2.3 Sistemas de puntuación multifactoriales de gravedad | 43 |
| 2.2.4 Predictores radiológicos | 50 |
| 2.2.5 Factores de riesgo de gravedad en la evaluación inicial. Pancreatitis aguda potencialmente grave | 52 |
| 3 REGIÓN MEDIA DE LA PROADRENOMEDULINA..... | 55 |
| 3.1 ESTRUCTURA DE LA ADRENOMEDULINA | 55 |
| 3.2 EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA ADRENOMEDULINA..... | 56 |
| 3.3 IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA ADRENOMEDULINA..... | 61 |
| II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | 65 |

| | |
|---|------------|
| III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS..... | 69 |
| IV. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 75 |
| 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO | 77 |
| 4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO | 77 |
| 4.3 DESARROLLO DEL ESTUDIO..... | 78 |
| 4.4 VARIABLES A ESTUDIO | 78 |
| 4.5 MATERIALES | 92 |
| 4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 92 |
| 4.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS | 93 |
| 4.8 RECURSOS FINANCIEROS..... | 94 |
| V. RESULTADOS..... | 95 |
| 5.1 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, ETIOLOGÍA Y ANTECEDENTES PERSONALES..... | 98 |
| 5.2 DESCRIPCIÓN DE LA GRAVEDAD Y MORTALIDAD | 104 |
| 5.2.1 Gravedad según criterios Atlanta 2012 | 104 |
| 5.2.2 Gravedad según criterios de Atlanta 1992 | 112 |
| 5.2.3 Gravedad y mortalidad según las características clínicas, antecedentes personales y etiología | 113 |
| 5.2.4 Gravedad y mortalidad según los parámetros analíticos | 114 |
| 5.2.5 Gravedad y mortalidad según las escalas de gravedad | 117 |
| 5.2.6 Gravedad y mortalidad según complicaciones, evolución y tratamiento .. | 121 |
| 5.3 CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE LA REGIÓN MEDIA DE LA PROADRENOMEDULINA | 123 |
| 5.3.1 RM- proADM según las características clínicas, antecedentes personales y etiología | 123 |
| 5.3.2 RM- proADM según la gravedad y mortalidad | 126 |
| 5.3.3 RM- proADM según los parámetros analíticos..... | 129 |
| 5.3.4 RM- proADM según las escalas de valoración de gravedad | 130 |
| VI. DISCUSIÓN | 135 |
| 6.1 Características clínicas..... | 137 |
| 6.2 Mortalidad, complicaciones locales y estancia hospitalaria | 138 |
| 6.3 Comparación de los criterios de gravedad de Atlanta 1992 y Atlanta 2012 | 142 |

| | | |
|--------------|---|------------|
| 6.4 | Marcadores clínicos, analíticos y escalas pronósticas | 144 |
| 6.5 | RM- proADM en la pancreatitis aguda | 148 |
| VII. | CONCLUSIONES | 157 |
| VIII. | BIBLIOGRAFÍA | 161 |
| IX. | ANEXOS | 175 |

ABREVIATURAS

| | |
|------------------|--|
| AMPc | Adenosin Monofosfato cíclico |
| APACHE II | Acute Physiology and Chronic Health Examination II |
| APACHE-O | Incorporación de la Obesidad al sistema APACHE |
| BISAP | Bedside index of Severity in Acute Pancreatitis |
| BUN | Nitrógeno Ureico Basal |
| CPRE | Colangiografía Retrógrada Endoscópica |
| CPRM | Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética |
| CT-proET-1 | Proendotelina-1 |
| DE | Desviación estandar |
| EDTA | Ácido etilendiamonotetraacético |
| EPOC | Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica |
| FiO ₂ | Fracción inspiratoria de Oxígeno |
| HASP | Harmless Acute Pancreatitis Score |
| HLA | Human Leuckocyte Antigen |
| IC | Intervalo de Confianza |
| ICAM-1 | Moléculas de Adhesión Intercelular-1 |
| IL | Interleucina |
| IMC | Índice de Masa Corporal |
| mRNA | Ácido Ribonucleico mensajero |
| NF-IL6 | Factor Nuclear para Interleucina-6 |
| NFκB | Factor Nuclear kappa B |
| OR | Odds Ratio |
| PA | Pancreatitis Aguda |
| PAAF | Punción-Aspiración con Aguja Fina |
| PAMP | Péptido N-terminal de la proADM |
| PAPG | Pancreatitis Aguda Potencialmente Grave |
| PAT | Péptido de Activación del Tripsinógeno |
| PCR | Proteína C Reactiva |
| PCT | Procalcitonina |
| PEI | Pancreatitis Edematosa Intersticial |
| PreproADM | Preproadrenomedulina |

| | |
|------------|--|
| ProADM | Proadrenomedulina |
| RM | Resonancia Magnética |
| RM- proADM | Región Media de la Proadrenomedulina |
| RM-proANP | Propeptido Natriurético Auricular |
| SDMO | Síndrome de Disfunción Multiorgánica |
| SEMICYUC | Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias |
| SOFA | Sequential Organ Failure Assessment |
| SPINK1 | Serin Proteasa Inhibitor, Kazal tipo 1 |
| SRAC | Síndrome de Respuesta Anti-inflamatoria Compensatoria |
| SRAM | Síndrome de Respuesta Antagonista Mixta |
| SRIS | Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica |
| TAM | Tensión Arterial Media |
| TC | Tomografía Computarizada |
| TNF | Factor de Necrosis Tumoral |
| TRACE | Time Resolved Amplified Cryptate Emission |
| UCI | Unidad de Cuidados Intensivos |
| VCAM | Molécula de Adhesión de Células Vasculares |
| VP | Valor Predictivo |
| VPN | Valor Predictivo Negativo |
| VPP | Valor Predictivo Positivo |

I. INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad con un curso clínico variable que en los casos graves puede manifestarse por inflamación sistémica y fracaso multiorgánico en el 10-20% de los pacientes. Las complicaciones precoces de la PA incluyen depleción del volumen intravascular, hemoconcentración, hipotensión, lesión renal aguda, lesión respiratoria aguda y shock¹. El rasgo que comparten estas complicaciones es el aumento de la permeabilidad vascular sistémica con extravasación de líquido y proteínas a los tejidos, también conocido como síndrome de fuga vascular^{2,3}.

En las primeras fases de la PA grave el proceso glandular activa la síntesis y liberación de sustancias pro-inflamatorias responsables de un compromiso sistémico no infeccioso, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Es durante este período cuando pueden desarrollarse diversas complicaciones sistémicas con fracaso orgánico. El fracaso orgánico persistente ha demostrado ser uno de los mejores marcadores de gravedad. La disfunción orgánica suele iniciarse entre las 12-72 horas del ingreso, coincidiendo con el pico máximo de citocinas y de otros mediadores de tipo pro- y antiinflamatorio. Los estudios actuales tratan de determinar cuáles de estos mediadores son más sensibles y específicos para predecir precozmente (en las primeras 24-48 horas) los pacientes que tendrán una mala evolución, antes de que aparezcan las complicaciones.

La identificación temprana de los pacientes que desarrollan una PA grave, así como de aquellos con elevado riesgo para desarrollarla es crucial en el servicio de Urgencias ya que de esto se derivará una estrecha vigilancia de su evolución y una posible intervención terapéutica.

Se han descrito una serie de factores de riesgo clínicos, analíticos y radiológicos, varios sistemas de puntuación fisiológico-clínicos y marcadores bioquímicos para estratificar a los pacientes según su gravedad, pero ninguno ha demostrado ser un predictor consistente y preciso de evolución clínica. Aunque las nuevas clasificaciones de gravedad (revisión de la clasificación de gravedad de Atlanta y clasificación basada en determinantes de gravedad, ambas de 2012), establecen la gravedad con mayor precisión, la predicción de gravedad sigue siendo un aspecto controvertido y un reto para los clínicos.

Una de las líneas de investigación en la PA es la identificación de biomarcadores precisos que puedan servir de indicadores del desarrollo del proceso patogénico o de la respuesta a intervenciones terapéuticas.

La adrenomedulina es una hormona peptídica que muestra homología con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, con una potente acción vasodilatadora y con otras propiedades metabólicas y de regulación inmunológica. Pero es poco estable en plasma, por su corta vida media. La ADM se puede medir de forma indirecta mediante la Región Medial de la Proadrenomedulina (RM- proADM) que es el péptido estable del su precursor. Estudios previos han demostrado su valor como excelente predictor de mortalidad a corto plazo en pacientes enfermedades infecciosas que cursan con SRIS, como sepsis y neumonía. El paralelismo en los mecanismos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de SRIS y a la aparición de fracaso orgánico en la PA grave, sugiere que la RM- proADM podría comportarse como un marcador precoz de mala evolución en esta enfermedad, aunque no se disponen de estudios hasta la fecha.

En este estudio se describen los niveles plasmáticos de RM- proADM en pacientes con PA durante las primeras 48 horas de evolución en relación con la clasificación de gravedad de Atlanta 2012, y se comparan con otros modelos predictivos de evolución a PA grave habitualmente utilizados en el servicio de Urgencias y que están basados en datos clínicos, analíticos y escalas de gravedad.

1 PANCREATITIS AGUDA

1.1 DEFINICIÓN

La PA es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, que puede también afectar de forma variable tanto a tejidos locales, como a los sistemas orgánicos remotos⁴.

Aunque es una enfermedad de variada presentación clínica, se caracteriza por la presencia de dolor abdominal y elevación de enzimas pancreáticas en suero. Es una patología dinámica, incluyendo desde casos leves y autolimitados con una rápida curación, hasta otros con una pancreatitis necrosante grave con sepsis, síndrome de distrés respiratorio, fallo multiorgánico y finalmente muerte.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

La PA es una de las enfermedades más frecuentes del tracto digestivo. Es la principal causa de ingreso hospitalario dentro de la patología gastrointestinal y hepática. En un estudio realizado en Estados Unidos en 2009, causa aproximadamente 275.000 ingresos al año (con un aumento de más del doble respecto a 1988) y unos costes de 2.6 billones de dólares^{5,6}

Entre el 0,15 y el 1,5% de los diagnósticos de pacientes atendidos en los Servicios de Urgencias de un hospital corresponden a PA. Un clásico estudio multicéntrico internacional realizado sobre la base de 6.000 episodios de dolor abdominal agudo, estableció que el 2,3% de los mismos son debidos a enfermedad pancreática aguda⁷.

La incidencia de la PA oscila entre 4.9 y 73.4 casos por 100.000 habitantes y año en todo el mundo^{8,9}, aunque muestra amplias variaciones: se estima una tasa de 14.5 en los Países bajos, mientras que en Japón es de 45.1. La mayoría de los estudios muestran una incidencia entre 13 a 45 por 100.000

habitantes y año¹⁰. y en España parece situarse en 25-50 casos por 100.000 habitantes y año¹¹.

Actualmente se observa una tendencia hacia un incremento en la frecuencia de la enfermedad no solo en Estados Unidos sino también en países europeos¹². Según The National Hospital Discharge Survey, el número de ingresos por PA aumentó de 40 a 70 por 100.000 habitantes de 1998 a 2002¹³ y de 78 a 90 por 100.000 habitantes en solo 3 años (de 2007 a 2010)¹⁴. En una revisión sistemática de 18 estudios todos ellos europeos, también se demuestra un incremento⁹.

En cuanto a las variables demográficas, la incidencia de la PA según el sexo está condicionada por la etiología de la enfermedad. Así, la PA alcohólica es más frecuente en hombres (mayor consumo de alcohol)⁹, mientras que la PA biliar es ligeramente más común en mujeres debido a su mayor tasa de colelitiasis^{8,15-17}. En España la relación se sitúa globalmente al 50% para ambos sexos^{15,18}.

La PA puede presentarse a cualquier edad, aunque es rara en la infancia; la mayoría de los casos se encuentra entre los 30-70 años, con una edad media en torno a los 55 años. La etiología explica las diferencias observadas por grupos de edad: La PA alcohólica tiene un pico de incidencia alrededor de los 45-55 años con posterior disminución progresiva, mientras que la incidencia de la PA biliar se incrementa con la edad.

Se debate si el aparente aumento de la incidencia representa un incremento real debido al aumento de la edad avanzada¹⁹, y la distinta incidencia de los factores etiológicos en las poblaciones de referencia (consumo de alcohol, aumento de la prevalencia de colelitiasis¹⁰) o si es debido a los mejores recursos diagnósticos²⁰, al interés puesto en su identificación o una sobreestimación en estudios retrospectivos utilizando sistemas de codificación de diagnóstico^{20,21}.

Mortalidad

El cambio más significativo en el curso clínico de la PA en la última década ha sido la disminución de la mortalidad global por esta enfermedad, que

actualmente se cifra en torno al 5% (2.1%-7.8%)^{8,22,23}, debido a los avances de las técnicas diagnósticas y de soporte vital y a un mejor conocimiento de la fisiopatología de la pancreatitis.

Según un gran estudio epidemiológico de los Estados Unidos entre 1988 y 2003 la mortalidad por PA se redujo de 12% al 2%⁸. Dos estudios multicéntricos italianos^{24,25} coinciden en que la mortalidad global se ha reducido del 5% al 3.1%, y en la PA leve del 1.5% a 0.4%, si bien las tasas de mortalidad siguen siendo elevadas en el subgrupo de pacientes con enfermedad grave (17% al 19.2% respectivamente).

Aunque la mayoría de los pacientes presentan una pancreatitis edematosa intersticial con un curso leve y autolimitado, con baja morbilidad y mortalidad, aproximadamente entre un 5-10% desarrollan una PA necrotizante (hasta un 27-42% según los criterios de inclusión de los distintos estudios)²⁶. Hay que señalar que a pesar de la mejora en el cuidado de pacientes críticos, el 10-25% de los pacientes con PA grave^{27,28} fallecen, y que la mortalidad está asociada al fracaso multiorgánico persistente y/o a necrosis pancreática y sepsis²⁹⁻³⁶.

1.3 ETIOLOGÍA

En Estados Unidos, Asia y países occidentales las principales causas de PA son la litiasis biliar y el excesivo consumo de alcohol que ocupan un 80% de los casos aproximadamente³⁵, por lo que la etiología de la PA puede establecerse en la mayoría de los pacientes¹³. La identificación de la etiología de la PA es crucial para el manejo durante la fase precoz de la enfermedad y también para la prevención de las recurrencias (16%)³⁷.

La litiasis biliar es la principal causa de PA (35-40%), incluidas las microlitiasis y el barro biliar. El riesgo de sufrir PA en individuos con colelitiasis es mayor en varones y en casos de litiasis de pequeño tamaño. Sin embargo, la incidencia de pancreatitis litiásica es mayor en mujeres, debido a la mayor prevalencia de litiasis en este grupo³⁶.

El alcohol representa la segunda causa más frecuente de PA (aproximadamente el 30-35%). En estos pacientes a menudo existe una pancreatitis crónica de base, que puede ser difícil de diagnosticar por cursar con cambios mínimos. Un consumo de alcohol > 50-60 g/día de forma crónica, o un exceso puntual permiten catalogar el alcohol como factor causante³⁸.

La etiología difiere considerablemente según las distintas áreas geográficas. Por ejemplo, hay un claro predominio de la PA biliar frente a la PA de origen enólico en Grecia (71.4% vs. 6%), a diferencia de Finlandia (6.3% vs 79.3%)^{21,39,40}.

Otras causas menos frecuentes incluyen colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) (0.4-11%), reacciones idiosincráticas a drogas (0.1-2%), hipertrigliceridemia (1.1-3.8%), alteraciones anatómicas, mutaciones genéticas (PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC, CASR, CLDN2) y otras causas²¹ (tabla 1).

La pancreatitis es la complicación más frecuente después de una CPRE (frecuencia de 3.5% en pacientes no seleccionados), siendo PA leve o moderada en el 90% de los casos^{41,42}.

En los últimos años el consumo de tabaco⁴³ se ha perfilado factor de riesgo independiente de PA y un factor acelerador de la progresión de la pancreatitis crónica^{44,45}; así como la diabetes tipo 2 se ha establecido que aumenta el riesgo de PA 1.86-2.89 veces⁴⁶, y el exceso de riesgo se reduce con los antidiabéticos⁴⁷.

A pesar de un diagnóstico exhaustivo, el 10-25% de los casos son idiopáticos. Si bien, diversos estudios han puesto de relieve como la mayoría de estos casos están causados en realidad por barro biliar o microlitiasis⁴⁸, y pacientes con PA idiopática sometidos a una esfinterotomía endoscópica, colecistectomía o tratamiento con ácidos biliares, no presentan nueva recurrencia de PA⁴⁹.

La recurrencia de la PA es relativamente alta, casi la mitad de los pacientes con PA alcohólica experimentan una recurrencia. Cuando la litiasis no es tratada, el riesgo de un nuevo episodio de PA litiasica alcanza del 32%-61%²².

Tabla 1. Causas de pancreatitis aguda

| |
|---|
| <p>1. Colelitiasis y otras obstrucciones del conducto pancreático y de la vía biliar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Litiasis biliar y coledociana • Obstrucción del conducto de Wirsung: ascaris, cuerpos extraños, tumores pancreáticos, cálculos intraductales • Alteraciones duodenales y de la vía biliar. Divertículos y pólipos intraduodenales, reacción fibrosa del esfínter de Oddi, quistes del colédoco, obstrucción el asa aferente después de una gastrectomía <p>2. Causas no biliares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abuso de alcohol (ingesta aguda y crónica) • Procedimientos médicos: Colangiopacreatografía Retrograda Endoscópica (CPRE), esfínterotomía endoscópica, biopsia pancreática • Causas metabólicas: hipertrigliceridemia, hipercalcemia, hiperparatiroidismo primario • Infecciones: virus (parotiditis, Coxsackie, hepatitis B, Citomegalovirus); bacterias (Mycoplasma, Legionella, Leptospira), hongos (Aspergillus) • Fármacos: antimicrobianos (tetraciclinas, metronidazol, sulfamidas); diuréticos (tiazidas, furosemida); antiinflamatorios (sulindac, salicilatos); 6-mercaptopurina, azatioprina • Enfermedad vascular: vasculitis y otras enfermedades sistémicas, hemolisis aguda, ateroembolia • Tóxicos y drogas: metanol, organofosforados, heroína • Postoperatoria: cirugía abdominal y no abdominal • Post traumática: pancreática y no pancreática • Quemaduras. <p>3. Origen idiopático</p> |
|---|

Además el 10% de los pacientes con un primer episodio de PA y el 36% de los pacientes con PA recurrente desarrollan una pancreatitis crónica. Este riesgo es mayor entre fumadores, alcohólicos y varones⁵⁰.

En España, la litiasis es la primera causa de PA situándose en el 59% de los casos, seguido de las formas idiopáticas en el 19%, alcohólica en el 13% y miscelánea en el 7% de los casos^{18,51}.

1.4 FISIOPATOLOGÍA

De forma fisiológica, el páncreas exocrino sintetiza y segrega una amplia variedad de enzimas digestivas que normalmente se activan en el duodeno. Aunque pequeñas cantidades de tripsinógeno se activan espontáneamente dentro de la célula acinar, son neutralizadas rápidamente por los mecanismos fisiológicos de defensa (el inhibidor pancreático de la tripsina, actualmente denominado SPINK1 (*Serin Proteasa Inhibitor*, Kazal tipo 1), la α -1 antitripsina y la α -2 macroglobulina. Por otra parte, las enzimas lisosomales se sintetizan separadamente de las enzimas digestivas y son procesadas en vacuolas independientes.

Las enzimas proteolíticas son secretadas como precursores inactivos, los cuales son activados por la tripsina. El precursor de la tripsina es el tripsinógeno que se activa solo al ser secretado en el duodeno, donde la enterocinasa lo convierte en tripsina. Finalmente, la tripsina transforma los precursores enzimáticos en enzimas activas⁵².

Enzimas como las proteasas (tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa), amilasa, lipasas (hidrolasa, fosfolipasa A2) y nucleasa, normalmente se almacenan en gránulos de cimógeno, excepto las hidrolasas que lo hacen en vacuolas. En la mucosa duodenal se produce la colecistocinina, que regula la secreción de células acinares, y la secretina que estimula la secreción de células ductales. Especialmente importante es la hidrolasa lisosomal catepsina B que activa al tripsinógeno para formar tripsina, la cual es responsable de activar al resto de las enzimas pancreáticas.

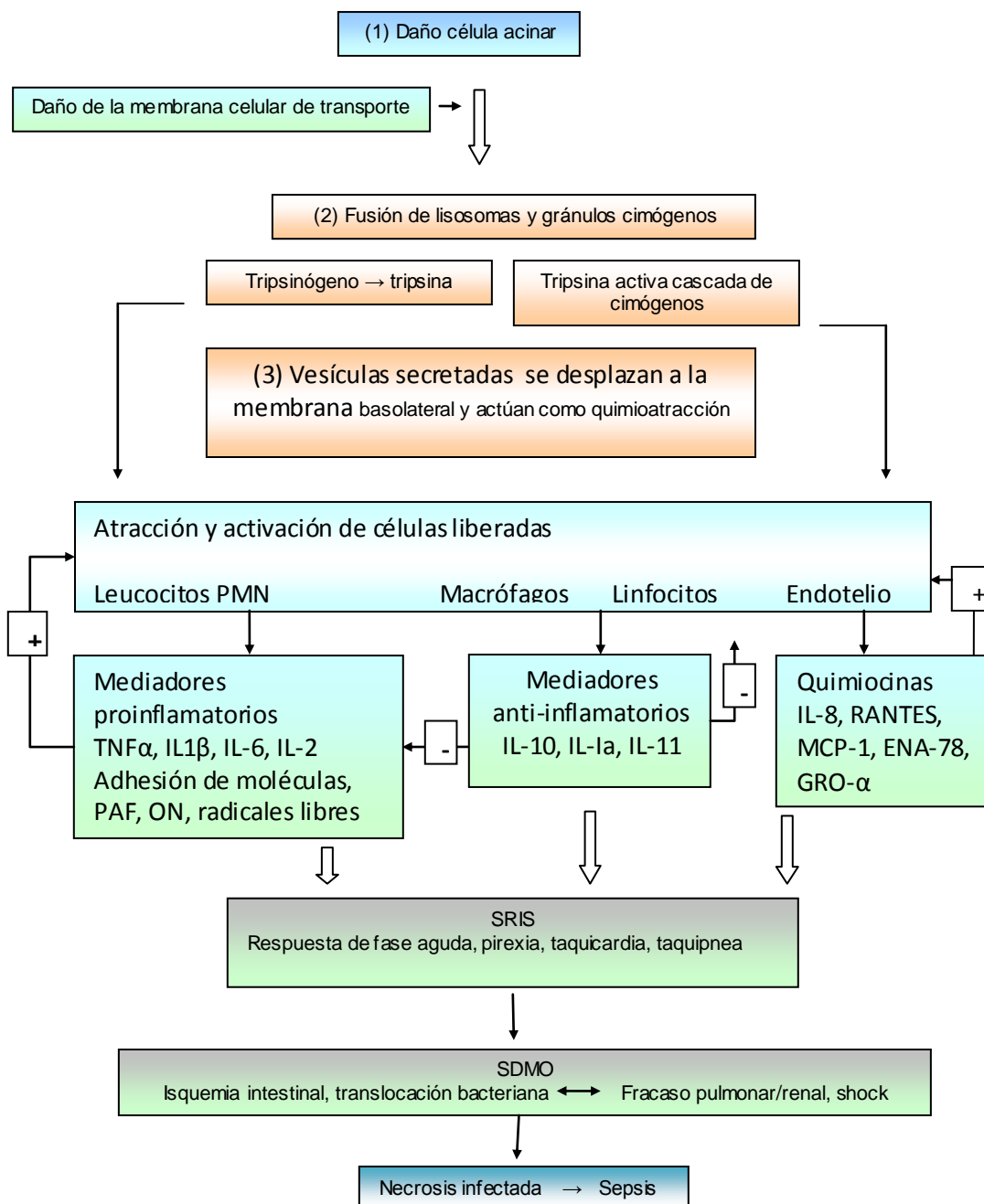
Existen muchas teorías y diversos mecanismos propuestos para el evento inicial que desencadena la pancreatitis. Se han propuesto la teoría de la vía común del conducto biliopancreático anómalo, la teoría de la autodigestión propia del páncreas, teoría de la migración de cálculos biliares, teoría de la activación de la quinina, teoría de la activación del complemento, teoría de la alteración de la microcirculación y teoría de la apoptosis y necrosis de las células acinares, siendo controvertidas. El principal obstáculo en el estudio de la patogénesis de la PA es el rápido curso de la enfermedad y la relativa inaccesibilidad del tejido pancreático⁵³.

La fisiopatología de la pancreatitis aguda consta de tres fases, en la primera se presenta una activación prematura de la tripsina en el interior de las células acinares pancreáticas⁵³. Se han propuesto varios mecanismos para explicar estos cambios, incluyendo una interrupción de la señalización del calcio en las células acinares, conversión del tripsinógeno en tripsina por intermedio de la hidrolasa lisosomal catpesina B y una disminución de la actividad del inhibidor intracelular de tripsina. Cuando la tripsina se ha activado, ésta a su vez activa una serie de enzimas pancreáticas digestivas. En la segunda fase, hay una inflamación intrapancreática por medio de varios mecanismos y vías. En la tercera fase se produce inflamación extrapancreática incluyendo síndrome de distrés respiratorio agudo³⁰ (figura 1).

La obstrucción del conducto pancreático, independientemente del mecanismo, conduce al bloqueo de la secreción pancreática, que a su vez impide la excreción de gránulos del zimógeno (con enzimas digestivas) en las células acinares. Los gránulos de zimógeno se fusionan con lisosomas intracelulares para formar vacuolas de condensación (proceso de colocalización) que contienen una suma de enzimas digestivas y lisosomales. La enzima lisosomal catpesina B puede activar la conversión del tripsinógeno en tripsina⁴². El resultado de la acumulación dentro de las vacuolas de tripsina activa, puede activar la cascada de enzimas digestivas, fosfolipasa, elastasa y otros mediadores, con aumento de la migración de neutrofilos al páncreas⁵⁴.

De tal forma que la activación inapropiada intracelular de enzimas proteolíticas induce daño al tejido pancreático en presencia de una enzima lisozima intracelular y la activación de tripsinógeno a tripsina. La tripsina a su vez activa una cascada de enzimas proteolíticas que conduce a la autodigestión propia del páncreas⁴², iniciándose así un fenómeno en cascada y un círculo vicioso de lesión-activación. Sin embargo, se postula que la inflamación también puede ocurrir independientemente de la activación del tripsinógeno. Así como la activación del factor nuclear kappa B (NFκB) en las células acinares en los estadios iniciales de la enfermedad, puede ser el origen de procesos inflamatorios locales⁵⁶.

Figura 1. Visión esquemática de la patogénesis de la pancreatitis aguda^{53,55}.



TNF: factor de necrosis tumoral. IL: interleucina. PAF: factor activador de plaquetas. ON: óxido nítrico. RANTES: quimiocina de regulación por activación expresada y secretada por linfocitos T. MCP: proteína 1 quimioatrayente de monocitos. ENA: péptido activador de neutrófilos derivado de células epiteliales. GRO: oncogén regulador del crecimiento. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica.

La liberación sistémica de mediadores proinflamatorios (interleucina [IL]-1, IL-6 e IL-8, factor de activación plaquetaria, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) en la PA, provoca una respuesta inflamatoria generalizada en sitios alejados a la lesión inicial y da lugar al SRIS. En un estadio temprano de la enfermedad, se han considerado buenos marcadores inflamatorios predictores de severidad, entre otras, las citocinas IL-6, IL-8, TNF- α ⁵⁴. También se favorece la expresión de las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y selectina- E, que causan la selección tanto de neutrófilos como de monocitos y de su transmigración hacia el área lesionada.

Para la restauración del equilibrio inmunológico, la respuesta proinflamatoria es seguida de la secreción de mediadores antiinflamatorios, como la IL-10, IL-2, IL-11, de receptores solubles del TNF, proteína del complemento (C5a), endopeptidasa neural, que inhiben la síntesis o los efectos de las citoquinas proinflamatorias⁵⁷. Este fenómeno contrarregulatorio se denomina Síndrome de Respuesta Anti-inflamatoria Compensatoria (SRAC). Esto puede resultar en el desarrollo de la inmunosupresión y con frecuencia se asocia con la elevación de la IL-10 y el desplazamiento del equilibrio T helper 1 / T helper 2 citoquinas hacia una respuesta T helper 2.

Según hacia dónde se decante la balanza entre sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias, la lesión pancreática quedará localizada o se extenderá a los espacios peripancreáticos y peritoneal, lo que producirá la liberación de mediadores a la circulación sistémica y la generalización del proceso inflamatorio⁵⁸. En la actualidad parece que el hecho fundamental es la activación sistémica de las células T^{59,60}, que inducirán el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la aparición del insuficiencia multiorgánica^{61,62}.

El SRIS se define por parámetros clínicos, mientras que SRAC está definido molecularmente por bajos niveles del complejo principal de histocompatibilidad de clase II antígeno leucocitario humano (*Human Leuckocyte Antigen*, HLA-DR) de monocitos en sangre y por la baja producción de TNF- α cuando los monocitos son expuestos con patrones moleculares asociados a patógenos ex vivo.

Desde el comienzo de la enfermedad, los pacientes con PA grave muestran baja expresión de HLA-DR en los monocitos y alta concentración de IL-10 en suero, lo que confirma que el SIRS y SRAC son eventos paralelos. La respuesta anti-inflamatoria (SRAC) deprime el sistema inmune y facilita la susceptibilidad del organismo a la infección⁵⁵.

Por otra parte la lesión pancreática inicial libera radicales libres oxigenados, que atraen poderosamente por quimiotaxis a macrófagos y leucocitos polimorfonucleares. Estos elementos, cuando ven desbordada su capacidad fagocítica, comienzan a verter en el medio proteasas activas y más metabolitos oxigenados, cerrándose un nuevo e importante círculo vicioso. El metabolito oxigenado más potente liberado por los leucocitos es el ClOH, mientras que la elastasa leucocitaria, o elastasa polimorfonuclear, es la enzima más destructiva liberada. La activación de los granulocitos y los macrófagos conlleva la liberación de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , o las IL-1, IL-6 e IL-8, así como metabolitos del ácido araquidónico como prostaglandinas, factor activador de las plaquetas y leucotrienos, que se suman a los mecanismos inflamatorios ya descritos incrementando la permeabilidad vascular y favoreciendo la trombosis y la hemorragia.

Finalmente, el daño acinar causado por estos mediadores inflamatorios entre ellos, TNF- α y especies reactivas del oxígeno, induce la expresión de moléculas de adhesión endotelial como la VCAM-1 (molécula de adhesión de células vasculares), lo que amplifica aún más la respuesta inflamatoria, creándose un círculo vicioso que condiciona la afectación generalizada del endotelio vascular que conduce a vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema intersticial. Además, en la pancreatitis experimental la activación de los mastocitos contribuye a la disfunción de la barrera endotelial intra y extrapancreática y en parte puede contribuir al desarrollo de síndrome de disfunción multiorgánica.

De hecho, en los casos más graves de la enfermedad, esta cascada inflamatoria se amplifica hasta provocar un SRIS, similar al que sucede en la sepsis grave, lo que determina el fracaso multiorgánico y muerte. Más aún, igual que ocurre en la sepsis donde los polimorfismos genéticos de algunas

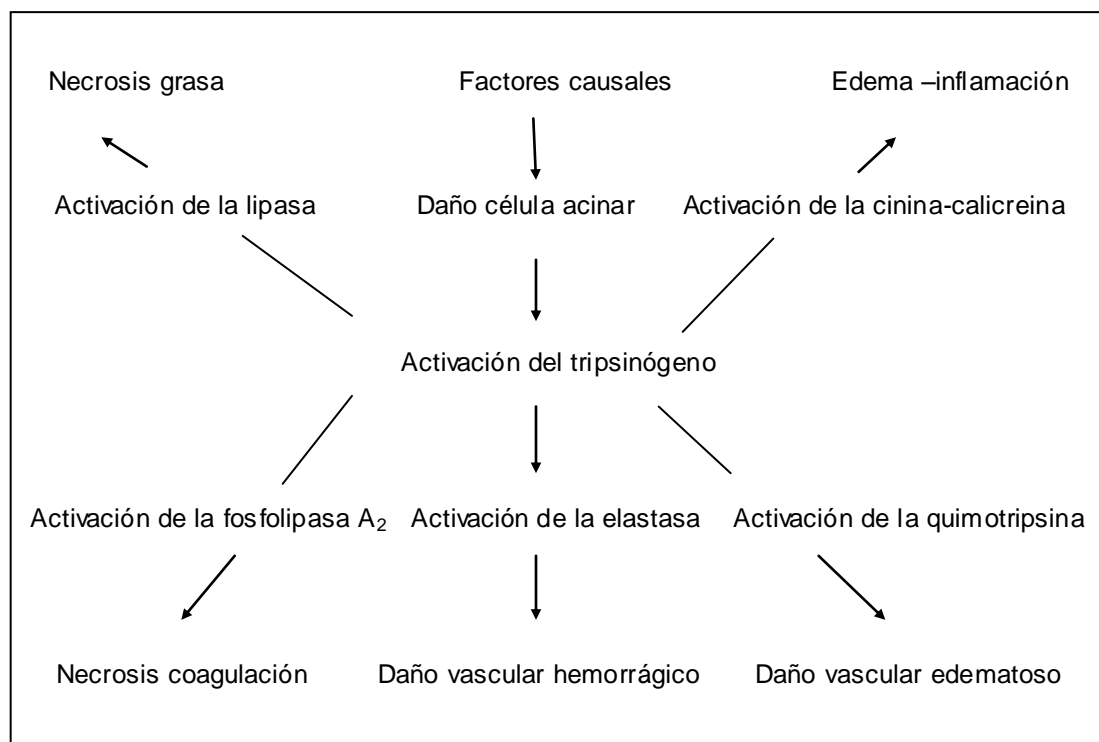
citoquinas se relacionan con el pronóstico. Se sugiere que estos afectan a las concentraciones de glutatión en las células acinares y pueden incrementar el estrés oxidativo y agravar la PA⁶³.

En las formas graves, además se produce un desbalance en el sistema proteasas-antiproteasas que condiciona una activación del sistema del complemento con liberación del factor C5a, que estimula el reclutamiento de macrófagos y leucocitos polimorfonucleares, lo que aumenta la reacción inflamatoria intraperitoneal y la activación del sistema de las citoquinas a través de factores de transcripción como el NFκB.

Al igual que en condiciones fisiológicas intraduodenales, la tripsina actúa como catalizador en el paso de quimotripsinógeno a quimotripsina, procarboxipeptidasa a carboxipeptidasa, proelastasa a elastasa, profosfolipasa a lipasa y caliceinógeno a caliceína. La elastasa produce lesión vascular, favoreciendo la hemorragia; la caliceína produce dolor y aumenta la permeabilidad vascular participando activamente en la generación de shock. La fosfolipasa activada favorece el paso de lecitina a lisolecitina, que a su vez es capaz de escindir los fosfolípidos generando necrosis por coagulación (figura 2).

Los diversos órganos están afectados por la sumación de los mecanismos expuestos. El daño de la barrera endotelial en varios órganos se asocia con un aumento de la permeabilidad y paso consecuentemente de los componentes de la sangre a diversos tejidos. El compromiso pulmonar con desarrollo de derrame pleural indica afectación sistémica con un aumento del riesgo de mortalidad⁶⁴. El síndrome de distrés respiratorio agudo es secundario no solo a la trombosis microvascular sino también a la acción de la fosfolipasa A₂, la cual digiere la lecitina, componente fundamental del surfactante, de las citoquinas proinflamatorias y del resto de enzimas vertidas al plasma. Así mismo la depresión miocárdica y el shock parecen estar condicionados por péptidos vasoactivos y por un factor depresor del miocardio. El fallo renal se explica por la hipovolemia e hipotensión. También aparecen trastornos metabólicos (tales como hipocalcemia, hiperlipemia, hiperglucemia y acidosis), así como trastornos de la coagulación.

Figura 2. Papel principal del tripsinógeno activado en la patogénesis de la pancreatitis aguda⁴⁸



Además, los mediadores inflamatorios también pueden afectar la microcirculación intestinal que conduce al daño de las microvellosidades con una ruptura de la barrera intestinal, permitiendo la translocación bacteriana desde el intestino, lo que puede provocar una infección local y sistémica⁵⁴.

Por tanto, según se ha avanzado en el estudio de la fisiopatología de la PA, se ha aceptado que se trata de un proceso en el que participa la respuesta inflamatoria natural y específica, con liberación local y sistémica de sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias de diferentes tipos. Entre estas sustancias se encuentran las citoquinas, sus receptores solubles y los correspondientes antagonistas, y otras moléculas que participan en la respuesta inmune.

En estudios clínicos en pacientes con PA, la síntesis de citoquinas se produce entre las primeras 48 horas, con un pico máximo de producción alrededor de las 48-72 horas. La disfunción orgánica suele iniciarse entre las 12-72 horas del ingreso, coincidiendo con el pico máximo de citoquinas y de otros mediadores de tipo pro- y antiinflamatorio. Los estudios actuales tratan de determinar cuáles de estos mediadores son más sensibles y específicos para predecir

precozmente (en las primeras 24-48 horas) los pacientes que tendrán una mala evolución, antes de que aparezcan las complicaciones⁶⁵.

La importancia de la fisiopatología de la PA deriva en la búsqueda de implementar una mejora en la intervención terapéutica, así como determinar marcadores que permitan predecir de forma precoz que pacientes van a evolucionar hacia la forma grave de la enfermedad con la identificación de fracaso orgánico, complicaciones locales y/o sépticas.

Fases de la pancreatitis aguda

Es importante recordar que la PA es una enfermedad dinámica que puede cambiar rápidamente de curso y evolucionar a una PA grave. La PA grave a menudo toma un curso clínico en dos fases, uno precoz y uno tardío, que deben considerarse por separado (figura 3)⁶⁶.

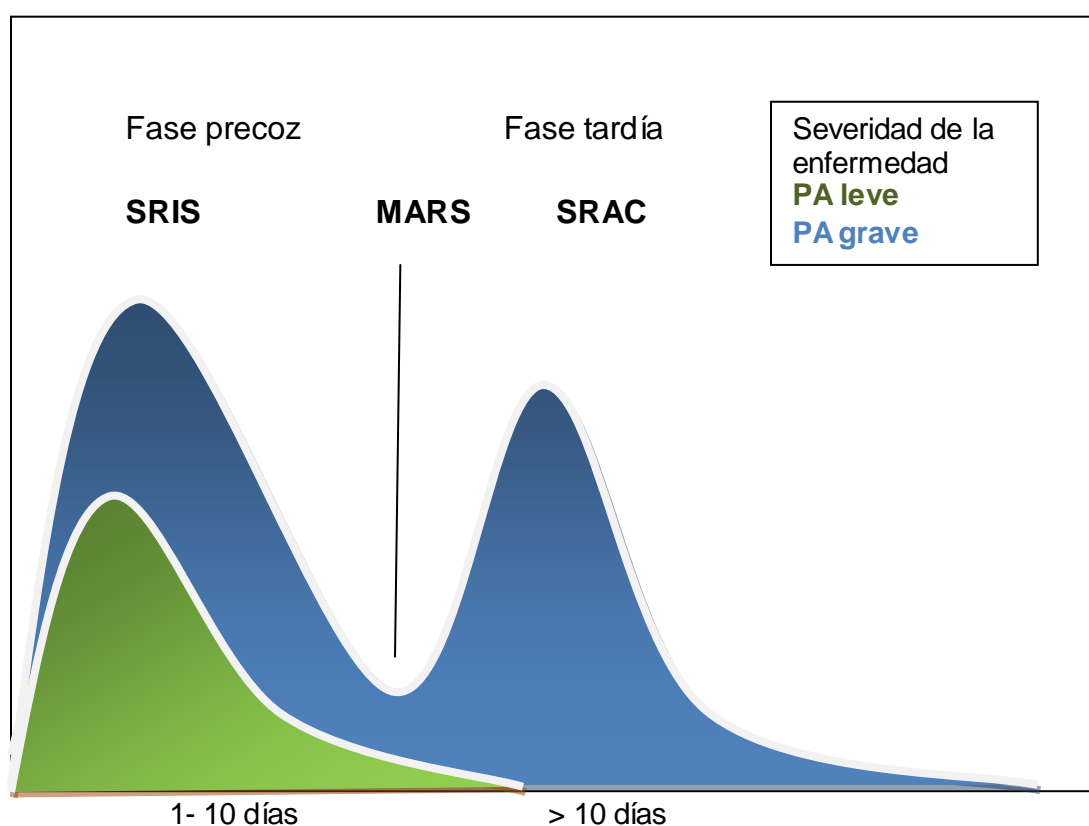
La fase precoz, por lo general tiene una duración de aproximadamente una semana, se caracteriza por una compleja reacción inflamatoria normalmente localizada en el páncreas que se traduce en una PA leve. A partir de este punto la pancreatitis puede evolucionar como un proceso leve y autolimitado, o bien progresar a una inflamación generalizada. Clínicamente está marcada por el SRIS, resultado de una severa inflamación pancreática local mediada por la liberación de la cascada de citoquinas.

Se sigue por una respuesta inflamatoria mixta, síndrome de respuesta antagonista mixta (SRAM) que clínicamente se traduce en la pancreatitis moderadamente severa⁵³. Cuando el SRIS persiste puede conducir al desarrollo de fracaso orgánico. La gravedad de la PA depende de la presencia y duración del fallo orgánico. El fracaso orgánico persistente es el que determina la gravedad en la primera fase. Las complicaciones locales se desarrollan durante esta fase, que no son proporcionales a la extensión de la disfunción orgánica.

En la fase tardía, que puede durar de semanas a meses, además de la inflamación sistémica persistente se suma otro determinante de gravedad que son las complicaciones locales. Esta fase está marcada por una respuesta

antiinflamatoria suprimida, SRAC, que se traduce clínicamente en una PA severa asociado a fallo orgánico persistente. Existe una alteración en la regulación del sistema inmunológico y aumenta la posibilidad de infección del tejido necrótico pancreático y peripancreático. Esta es probablemente la razón del porqué las infecciones, por lo general no se producen antes del final de la primera semana. Durante esta etapa, los patógenos pueden migrar sin oposición desde la luz intestinal hacia el tejido necrótico y alrededor del páncreas dañado. La infección del tejido pancreático y peripancreático conlleva a la sepsis, que contribuye a la disfunción orgánica^{21,53}.

Figura 3. Síndrome de disfunción multiorgánica y sepsis en el curso de la pancreatitis aguda^{21,66}.



SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica.

Por tanto, la mortalidad precoz de la PA se debe principalmente al fracaso multiorgánico y la mortalidad tardía a las complicaciones sépticas de la necrosis pancreática.

1.5 DIAGNÓSTICO

1.5.1 Criterios diagnósticos

Según la clasificación de Atlanta revisada de 2012, el diagnóstico de PA requiere la presencia de 2 de los 3 siguientes criterios⁶⁷:

- Dolor abdominal fuertemente sugestivo de PA (dolor epigástrico severo de instauración aguda, persistente, a menudo irradiado a espalda).
- Elevación de amilasa o lipasa en suero mayor de 3 veces su valor normal.
- Hallazgos característicos de PA en pruebas de imagen, normalmente en la tomografía computarizada (TC), o menos habitualmente, pero también correcto, en resonancia magnética (RM) o ecografía transabdominal³⁰.

El inicio de la PA se define como el momento en el tiempo en que comienza el dolor abdominal (no el momento de ingreso en el hospital), y debería ser anotado cuidadosamente⁶⁷.

La PA es una enfermedad con un curso clínico dinámico y los niveles de amilasa y lipasa disminuyen con el tiempo. Los pacientes que presentan un curso prolongado de los síntomas desde su inicio, pueden presentar niveles de amilasa o lipasa no superiores a tres veces el límite normal, a pesar de presentar dolor abdominal típico; en estos pacientes la TC puede ayudar al diagnóstico. En situaciones donde el diagnóstico se ha realizado correctamente por el dolor y amilasa /lipasa séricas, la TC debería de reservarse para identificar posibles complicaciones locales y planificar el manejo terapéutico específico más adecuado.

1.5.2 Presentación clínica

El síntoma más constante es el dolor abdominal (95-100%). Aparece a consecuencia de la dilatación de la cápsula pancreática por el edema, pero también por la liberación masiva de citoquinas. Es agudo, continuo, de instauración brusca que se intensifica rápidamente, localizado en epigastrio (debido a la inervación simpática del plexo celíaco¹⁴), a modo de cinturón álgico. La intensidad y localización del dolor no se correlacionan con la gravedad.¹³

Aproximadamente el 80% de los pacientes presentan vómitos alimenticios, biliosos o gastomucosos. Los vómitos hemáticos aunque son infrecuentes pueden aparecer en las PA graves, pero también por lesiones agudas de la mucosa gástrica o síndrome de Mallory- Weiss. Es frecuente la hipomotilidad intestinal con íleo regional, que en ocasiones llega a manifestarse como auténtico íleo generalizado.

Eventualmente el individuo con PA puede referir disnea o presentar taquipnea en la exploración, muchas veces por la ansiedad, el dolor y la inmovilización diafragmática, pero hay que tener en cuenta que en otras ocasiones refleja derrame pleural o incluso síndrome de distrés respiratorio. En el enfermo grave o complicado puede aparecer además cianosis o signos de deshidratación y shock.

También puede existir subictericia conjuntival, o incluso ictericia franca. A veces cursan con fiebre en las etapas iniciales fruto de la reabsorción tisular, sin que indique necesariamente infección.

En la exploración física el abdomen a la palpación es típicamente doloroso, puede estar defendido y es relativamente frecuente encontrar distensión abdominal. La aparición de coloraciones azuladas alrededor del ombligo (signo de Cullen) o en los flancos (signo de Turner) indica pancreatitis grave, siendo estas coloraciones secundarias a la infiltración hemorrágica del epiplón menor, del ligamento redondo y del retroperitoneo. En el tórax pueden observarse datos de derrame, estertores basales o atelectasias⁶⁸.

1.5.3 Pruebas analíticas

La determinación de los niveles séricos de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) es aún uno de los pilares fundamentales para el diagnóstico de PA junto a la condición clínica de paciente. La lipasa es más específica que la amilasa, pero no son marcadores clínicos de gravedad.

En la PA la amilasa sérica generalmente se eleva a las 2 horas de la instauración de los síntomas, alcanza su máximo a las 48 horas y vuelve a su valor normal al cabo de 3-5 días. La amilasa sérica desciende más rápidamente a valores normales respecto a la lipasa. En una quinta parte de los pacientes los niveles de amilasa séricos pueden ser normales al ingreso^{69,70}. Además, los pacientes con hipertrigliceridemia o pancreatitis crónica subyacente pueden mostrar amilasemia normal durante la fase aguda de la PA.

Por ello, la sensibilidad de la hiperamilasemia para el diagnóstico de PA no supera el 80-85% y la especificidad, el 85-90%. Esta última puede mejorarse si se establece un nivel de corte que sea 3 veces el límite superior de la normalidad.

Las concentraciones séricas de lipasa siguen un comportamiento similar al de la amilasa. No obstante, tras el pico de concentración que se produce al cabo de 24 horas de comienzo de la pancreatitis, se normaliza más lentamente (8-14 días). Por tanto, al permanecer más tiempo elevada que la amilasa, es útil para los casos en los que la evaluación de laboratorio se retrasa desde el inicio del dolor. La lipasemia tiene una sensibilidad y especificidad superiores a la amilasemia, en torno a al 95% y 96%, respectivamente. La determinación simultánea de ambas no mejora el rendimiento de cada una por separado.

1.5.4 Papel de las pruebas de imagen

Radiografía de tórax

Ayuda a valorar la presencia de derrame pleural, infiltrados pulmonares que son signos de gravedad⁴².

Ecografía abdominal

Es una técnica necesaria para el estudio de todos los casos de PA. Tiene su indicación principal para confirmar el diagnóstico etiológico, básicamente la presencia de litiasis biliar. Sería recomendable realizarla al inicio del ingreso (24-48 horas) en el contexto agudo⁷¹.

Tomografía computarizada (TC)

La TC abdominal con contraste intravenoso se considera la técnica de imagen de elección para la valoración de los pacientes con PA, aunque generalmente no es necesaria en los cuadros leves que se resuelven rápidamente.

En los pacientes con PA potencialmente grave y fracaso multiorgánico precoz (primera semana) el manejo es básicamente clínico y el papel de la radiología es menor. En la segunda fase de la enfermedad (pasada la primera semana), en el grupo de pacientes con PA potencialmente grave que no se recuperan, aparecen una serie de cambios morfológicos pancreáticos y peripancreáticos, así como complicaciones locales, que pueden manifestarse sistémicamente, como la infección del tejido necrótico que dará lugar a sepsis y fallo multiorgánico tardío. En esta segunda fase el papel de la radiología es crucial para identificar y definir estos cambios morfológicos, en función de los cuales se planificará el tratamiento más adecuado para cada paciente⁷²⁻⁷⁵

Las indicaciones de la TC abdominal en el contexto de una PA son: en los casos de duda diagnóstica para confirmar la sospecha de PA, en los pacientes con PA potencialmente grave, en los pacientes con PA leve que no mejora pasadas 72 horas, en cualquier PA con mala evolución clínica.

La TC (con contraste intravenoso) nos permite valorar la presencia y extensión de la necrosis pancreática, apreciando ausencia de realce del parénquima pancreático. Lo ideal es realizarla 48-72 horas después del inicio del brote, pues un estudio precoz puede infravalorar la necrosis pancreática⁷³. También identifica la existencia de colecciones líquidas pancreáticas y peripancreáticas⁷⁶. Las colecciones líquidas agudas se ven como colecciones homogéneas de baja densidad y en los pseudoquistes además con una

cápsula que capta contraste. En las colecciones postnecrosis, en su interior se identifican áreas de mayor densidad que corresponden al tejido necrótico, y en la necrosis encapsulada se aprecia además una cápsula que capta contraste⁷².

La TC nos permite identificar hallazgos extrapancreáticos que influyen en la evolución de la PA (litiasis biliar, dilatación de la vía biliar, trombosis venosa, pseudoaneurismas, ascitis, derrame pleural, afectación inflamatoria de los órganos vecinos). Junto con la ecografía, sirve como guía para procedimientos intervencionistas percutáneos y para la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) para establecer el diagnóstico de necrosis infectada.

Resonancia Magnética y otras técnicas

La TC y la Resonancia magnética (RM) son técnicas comparables y utilizan la misma terminología descriptiva, pero la limitada disponibilidad de la RM hace que generalmente solo se utilice como alternativa al TC en situaciones clínicas específicas. Es útil en la caracterización de las colecciones líquidas que complican la PA por 2 motivos: permite detectar resto necróticos sólidos mejor que la TC y puede objetivar disrupciones en el sistema ductal pancreático⁷⁷.

La RM tiene la ventaja de que permite añadir secuencias de colangiopancreatografía-RM (CPRM), que posibilita la detección de forma no invasiva de coledocolitiasis.

2 GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA

2.1 CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD

La clasificación de la gravedad de la PA es importante en la práctica clínica diaria, para vigilar el curso de la enfermedad y para apoyar las decisiones clínicas. En la investigación clínica, es una herramienta útil para la selección de grupos de pacientes homogéneos en los ensayos clínicos, y sobre todo, para la comparación válida entre los grupos de diferentes estudios.

El Simposio Internacional celebrado en Atlanta (1992) ofreció el primer consenso sobre la definición y clasificación de la PA y estableció un estándar que se ha mantenido durante dos décadas. La clasificación de Atlanta diferencia la gravedad de la PA en 2 grupos: PA leve y grave, calificando como graves las que presentaban fallo orgánico o una complicación local (necrosis, absceso o pseudoquiste)⁴. Esta clasificación no estratifica correctamente los diferentes grados de gravedad y no es clara la definición morfológica de las complicaciones locales.

El mejor entendimiento de la fisiopatología del fallo orgánico, de la evolución de la PA necrotizante y de los avances en el diagnóstico por imagen, nos indican que la gravedad de la PA viene marcada por la repercusión sistémica que ocasiona (fallo orgánico), sobre todo si es persistente, y también por las complicaciones locales que se pueden desarrollar (coleciones líquidas o necrosis), especialmente si se infectan.

Teniendo en cuenta estos aspectos, se han propuesto recientemente dos nuevas clasificaciones: la revisión de la clasificación de Atlanta de 2012⁶⁷, que divide la gravedad en tres grupos (leve, moderadamente grave y grave) y la clasificación basada en determinantes de gravedad de 2012⁷⁸ que establece cuatro (leve, moderada, grave y crítica). Ambas han demostrado ser mejores para estratificar la gravedad que la antigua clasificación de Atlanta de 1992, pero todavía se discute si son excluyentes o complementarias³⁶ y de momento no existe un consenso internacional que se incline una de las dos clasificaciones.

2.1.1 Clasificación de Atlanta 1992

El objetivo del Simposio de Atlanta fue establecer estándares internacionales de definición de la PA y de sus complicaciones, estableciendo un sistema de clasificación clínicopatológica con criterios uniformes que permitiera la selección de pacientes para su inclusión en ensayos prospectivos²⁰.

La clasificación de Atlanta divide la PA en dos grandes categorías⁴:

- **PA leve** (edematosa o intersticial) aquella que asocia mínima disfunción orgánica, con una recuperación sin secuelas y que no presenta los hallazgos de la PA grave.
- **PA grave** (por lo general sinónimo de necrotizante) aquella que asocia la presencia de fallo orgánico y/o complicaciones locales, como necrosis, absceso o pseudoquiste.

Los criterios para la PA grave incluyen predictores precoces de gravedad en las primeras 48 horas de ingreso: Una puntuación de Ranson ≥ 3 ó una puntuación de APACHE II ≥ 8 dentro de las primeras 48 horas.

Definiciones (establecidas en la Clasificación de Atlanta):

Fallo orgánico:

Definido por uno de los siguientes:

- **Shock.** Presión arterial sistólica < 90 mmHg.
- **Insuficiencia respiratoria aguda.** $\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg, bajo respiración espontánea de aire ambiente.
- **Insuficiencia renal aguda.** Creatinina sérica > 2 mg/dl tras una adecuada rehidratación, u oliguria < 30 ml en 3 horas o 700 ml en 24 horas.
- **Hemorragia gastrointestinal.** Pérdidas de sangre: > 250 ml en una vez o > 500 ml/24 horas, en hematemesis, por sonda nasogástrica o melenas.

Complicaciones locales:

- **Necrosis pancreática estéril.** Es un área difusa o focal de tejido pancreático inviable, se asocia a necrosis grasa peripancreática.
- **Absceso pancreático.** Es una colección de material purulento intraabdominal bien delimitada, rodeada de una pared delgada de tejido de granulación y colágeno.
- **Pseudoquiste pancreático agudo.** Es una colección de líquido pancreático (rico en enzimas digestivas) bien delimitada por una pared no epitelizada, no infectada.

2.1.2 Revisión de la clasificación de gravedad de Atlanta 2012

Un grupo de expertos en el manejo de la PA ha modificado esta clasificación con el propósito, entre otros aspectos, de consensuar criterios definitorios de PA, diferenciar las fases clínicas de enfermedad relacionadas con el curso y la severidad^{71,79}, introducir cambios en las estratificación de gravedad y establecer una nueva terminología en la descripción morfológica por TC.

Esta actualización se realizó por consenso internacional y de forma multidisciplinaria en 2012, siendo publicada por la *British Society of Gastroenterology* 2013⁶⁷.

Hay dos principios fundamentales sobre los que se fundamenta la nueva clasificación de gravedad⁷⁹.

En primer lugar, se basa en factores reales de gravedad, en lugar de factores que son predictivos de gravedad.

El uso de sistemas con puntuaciones multifactoriales (por ejemplo, la puntuación APACHE II o los criterios de Ranson) para predecir la gravedad fue incorporada en la clasificación de Atlanta y, sin duda, fue un importante avance en 2 décadas, cuando todavía no estaba bien desarrollada la imagen radiológica y no se reconocía la importancia de la insuficiencia de órganos en la evolución de una PA. Pero el uso de estos sistemas de puntuación, dificulta y

tiene escasa aplicabilidad clínica, clasificando de forma errónea las PA graves en un 30-40%.

En segundo lugar, la nueva clasificación define la gravedad únicamente sobre la base de factores que tienen una asociación causal con la gravedad.

Está basada en el concepto de causa-efecto, estos factores en pacientes con PA, son necrosis (peri) pancreática y el fracaso de órganos. Son factores reales locales y sistémicos de gravedad (es, decir son causas reales de mortalidad), en lugar de la descripción de los eventos que están asociados con la causa de la gravedad (como por ejemplo hospitalización prolongada, necesidad de una intervención, mortalidad).

Las principales diferencias de las dos clasificaciones se resumen en la tabla 2.

Tipos de pancreatitis aguda

La PA se divide en pancreatitis edematosa intersticial y pancreatitis necrotizante, según criterios morfológicos en la TC con contraste.

- La *PA edematosa intersticial* es la forma de presentación más frecuente. La TC muestra un engrosamiento de la glándula que traduce el edema inflamatorio, que en general es difuso, pero podría localizarse solo en una parte de la misma. El páncreas capta de manera relativamente homogénea el contraste intravenoso y es habitual la presencia de líquido alrededor de la glándula pancreática.
- La *PA necrotizante* (5-10%)^{80,81-84} se caracteriza por la presencia de necrosis pancreática y/o peripancreática. Lo más frecuente es que la necrosis afecte tanto al páncreas como al tejido peripancreático, seguido de la afectación solo del tejido peripancreático y finalmente, de forma poco habitual, la necrosis únicamente del páncreas²⁰.

Tabla 2. Cambios realizados en la revisión de Atlanta de 2012 comparados con la clasificación de Atlanta 1992²⁶.

| Clasificación de Atlanta 1992 | Clasificación revisada de Atlanta 2012 |
|---|--|
| No define el límite de amilasa/lipasa séricas para el diagnóstico de PA. | Elevación de amilasa y lipasa séricas más de 3 veces el límite alto de lo normal para establecer el diagnóstico de PA |
| Incluye complicaciones locales y/o fracaso orgánico bajo la categoría de PA grave | La presencia de complicaciones locales en ausencia de fracaso orgánico persistente es establecida como PA moderadamente grave |
| No diferencia entre fracaso orgánico transitorio y persistente | Fracaso orgánico transitorio es definido como el fracaso orgánico que se resuelve en menos de 48 horas Fracaso orgánico persistente es definido como el fracaso orgánico que persiste más de 48 horas |
| No uniformidad en los criterios de fracaso orgánico | Fracaso orgánico debería ser definido de acuerdo al escala modificada de Marshall Ha sido eliminado el sangrado gastrointestinal como fracaso orgánico |
| | Establece definición de complicaciones locales (colección líquida aguda peripancreática, pseudoquiste pancreático, colección aguda necrótica, y necrosis encapsulada) |
| Ni diferencia colecciones peripancreáticas con o sin detritus necróticos | El término de absceso pancreático ha sido abandonado |
| Complicaciones locales incluyen necrosis, absceso y pseudoquiste | Términos como “necrosis pancreáticas organizada”, “necrosis subaguda pancreática”, “necroma” y “pseudoquiste asociado a necrosis”, secuestro pancreático son ahora incluidos como necrosis encapsulada |

Complicaciones de la pancreatitis aguda

- La revisión de Atlanta 2012 reconoce la gravedad en función (de la presencia o ausencia e interacción entre ellas) de complicaciones de la PA que incluyen fracaso orgánico, complicaciones locales y sistémicas.

Definiciones:

Fracaso orgánico

En la revisión de los criterios de gravedad de Atlanta 2012⁶⁷, recomiendan utilizar la *escala modificada de Marshall* para establecer la disfunción orgánica. Incluye fracaso respiratorio, cardiovascular, y renal, que generalmente están

implicados en el SRIS. Utiliza los mismos criterios que en el Simposio de Atlanta de 1992, salvo que excluye el sangrado gastrointestinal dado que este es infrecuente. Esta escala tiene el mérito de la simplicidad, aplicabilidad universal en distintos centros y la posibilidad de estratificar la enfermedad fácilmente y de forma objetiva. Define fracaso orgánico a una puntuación mayor o igual de 2 de cualquiera de los tres sistemas (tabla 3).

El fallo orgánico también puede ser cuantificado mediante la *escala Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*⁸⁵, que incluye parámetros adicionales como uso de inótrópos y soporte respiratorio (tabla 4).

En función de la duración del fallo orgánico, define:

- Fallo o insuficiencia orgánica persistente es la evidencia de insuficiencia en el mismo órgano durante 48 horas o más.
- Fallo o insuficiencia orgánica transitoria es la evidencia de insuficiencia en el mismo órgano durante menos de 48 horas.

Tabla 3. Escala modificada de Marshall para disfunción orgánica⁸⁶

| Sistema orgánicos | Puntuación | | | | |
|---|------------|--------------------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂) | > 400 | 301-400 | 201-300 | 101-200 | ≤ 101 |
| Renal (creatinina sérica, mg/dl) ¹ | < 1.4 | 1-4-1.8 | 1.9-3.6 | 3.6-4.9 | > 4.9 |
| Cardiovascular (tensión arterial sistólica, mmHg) ² | > 90 | < 90, responde a fluidos | < 90, sin respuesta a fluidos | < 90, pH <7.3 | < 90, pH < 7.2 |

Para pacientes no ventilados, la FiO₂ puede estimarse según lo siguiente:

| Oxígeno suplementario (L/min) | FiO ₂ (%) |
|-------------------------------|----------------------|
| Aire ambiente | 21 |
| 2 | 25 |
| 4 | 30 |
| 6-8 | 40 |
| 9-10 | 50 |

Fracaso orgánico se define a una puntuación ≥ 2 de cualquiera de los tres sistemas (respiratorio, cardiovascular o renal).

1. La puntuación para pacientes con insuficiencia renal crónica depende del deterioro de la función renal de base. No existe una corrección formal para creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dl. 2. Sin soporte inotrópico.

Tabla 4. Índice SOFA⁸⁵

| Parámetros/Puntuación | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|-----------|-----------|-------------|-----------------------|-----------------------|
| Respiratorio (paO₂/FiO₂) | ≥ 400 | < 400 | < 300 | < 200 | < 100 |
| Coagulación (plaquetas/mm³) | ≥ 150.000 | < 150.000 | < 100.000 | < 50.000 | < 20.000 |
| Hepático (bilirrubina mg/dl) | < 1,2 | 1,2 - 1,9 | 2 - 5,9 | 6 - 11,9 | > 12 |
| Hemodinámica (TAM mmHg) o Aminas (mcg/Kg/min) | TAM ≥ 70 | TAM < 70 | Dp < 5 o Db | Dp > 5 A/NA ≤ 0.1 | Dp > 15 A/NA > 0.1 |
| SNC (Score de Glasgow) | 15 | 13-14 | 12-10 | 9- 6 | < 6 |
| Renal (creatinina mg/dl o diuresis ml/día) | < 1,2 | 1.2- 1,9 | 2- 3,4 | 3,5-4,9 o < 500 ml | > 5 o < 200 ml |

paO₂/FiO₂: presión parcial de O₂/fracción inspiratoria de O₂; TAM: presión arterial media; Aminas: durante al menos 1 hora; Dp: dopamina; Db: dobutamina; A: adrenalina; NA: noradrenalina.

Complicaciones sistémicas

Son definidas como exacerbación de comorbilidades preexistentes, incluidas insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática crónica y enfermedad pulmonar crónica, diabetes y enfermedad hepática crónica, precipitadas por la PA. El fracaso orgánico es un determinante de gravedad del episodio de PA y no una complicación sistémica.

Complicaciones locales

Incluyen pancreatitis intersticial (colección líquida aguda peripancreática y pseudoquiste pancreático) y pancreatitis necrotizante (colección necrótica aguda y necrosis encapsulada). Actualmente se reconocen dos tipos de colecciones⁷¹ (tabla 5):

Colecciones sin tejido necrótico, que incluyen la colección líquida aguda peripancreática aguda y el pseudoquiste.

- Las *colecciones líquidas agudas peripancreáticas* aparecen precozmente durante las 4 primeras semanas. Se aprecian como colecciones homogéneas de densidad líquido, no tienen componente

sólido en su interior, se localizan adyacentes al páncreas, sin una pared definida y confinadas por las fascias peripancreáticas.

La mayoría de estas colecciones permanecen estériles y se resuelven espontáneamente, aunque algunas pueden infectarse o convertirse en pseudoquistes.

- Los *pseudoquistes* corresponden a la evolución de las colecciones agudas que no se resuelven espontáneamente y se ven pasadas un mínimo de 4 semanas desde el comienzo del cuadro, tienen una pared característica que es una pseudocápsula y no hay componente sólido en su interior, pueden ser estériles o infectarse.

Colecciones con tejido necrótico, que incluyen la colección necrótica aguda y la necrosis encapsulada.

- *Colección necrótica aguda*. Se ven como colección pancreática /peripancreática heterogénea, con áreas líquidas y sólidas, sin pared evidente. Son la evolución natural de la necrosis. Al igual que las colecciones agudas pueden infectarse o no.
- Pasadas 4 semanas pueden encapsularse y dar lugar a lo que se conoce como *necrosis encapsulada (walled-of necrosis)*. Se ven como colección pancreática/peripancreática heterogénea, con áreas líquidas y sólidas, pueden estar tabicadas y con pared identificable.

Cualquiera de estas colecciones puede permanecer estéril o puede infectarse. En la definición actual se abandona el término absceso pancreático.

Otras complicaciones locales de la PA incluyen la disfunción del vaciado gástrico, la trombosis de las venas esplénica, mesentérica y/o portal, la hemorragia digestiva y la necrosis colónica, muchas de ellas derivadas de la afectación por contigüidad con el proceso inflamatorio pancreático.

Tabla 5. Definiciones y cambios morfológicos en TC en la PA⁶⁷

| Términos | Definiciones | Criterios en TC |
|--|---|---|
| Pancreatitis edematosa intersticial (PEI) | Inflamación aguda del parénquima pancreático y tejidos peripancreáticos, pero sin tejido necrótico apreciable. | Parénquima pancreático realizado con contraste intravenoso. Sin hallazgos de necrosis peripancreática |
| Pancreatitis necrotizante | Inflamación asociada con necrosis de parénquima pancreático y/o necrosis peripancreática. | Ausencia de realce del parénquima pancreático tras la administración de contraste intravenoso y/o La presencia de hallazgos de necrosis peripancreática |
| Colección líquida aguda peripancreática | Líquido peripancreático asociado a PEI, sin necrosis peripancreática asociada. Este término aplica solo a áreas de líquido peripancreático apreciables en las 4 primeras semanas después de la instauración de PEI y sin las características de pseudoquiste. | Ocurre en el contexto de PEI Colección homogénea con densidad líquida Confinada a los planos de la fascia normal del retroperitoneo La colección no tiene pared encapsulada definida Adyacente al páncreas (sin extensión intrapancreática) |
| Pseudoquiste pancreático | Colección líquida encapsulada con una pared inflamatoria bien definida, normalmente fuera del páncreas sin o mínima necrosis La maduración normalmente requiere > 4 semanas después del inicio de la PEI | Densidad líquida homogénea, Bien circunscrita, normalmente redonda u ovalada Sin componente sólido en su interior Con pared bien definida, completamente encapsulada |
| Colección aguda necrótica | Colección que contiene cantidades variables de líquido y necrosis, asociada a pancreatitis necrotizante; la necrosis puede abarcar el parénquima pancreático y/o tejidos peripancreáticos | Aparece sólo en la PA necrotizante Distintos grados de densidad heterogénea y no líquida en distintas localizaciones (algunos parecen homogéneos al principio del curso Colección sin pared bien definida, Localización intrapancreática y/o extrapancreática |
| Necrosis encapsulada | Colección madura encapsulada de tejido pancreático y/o peripancreático necrótico que ha desarrollado una pared de tejido inflamatorio bien definida. Ocurre habitualmente después de 4 semanas del inicio de la pancreatitis necrotizante | Heterogénea con densidad líquida y sólida con varios grados de loculaciones (algunos pueden aparecer homogéneos) Pared bien definida que está completamente encapsulada Localización intra y extrapancreática Maduración normalmente requiere 4 semanas después de de la instauración de PA necrotizante |

Definición de gravedad de la PA por la revisión de Atlanta 2012

La revisión de Atlanta 2012 reconoce tres categorías de gravedad:

- **PA leve:** PA sin fracaso orgánico ni complicaciones locales o sistémicas.

Normalmente se resuelve en la primera fase, presenta mínima morbilidad y muy rara mortalidad. No precisan pruebas de imagen pancreática y son frecuentemente dados de alta en los 3-7 días de la instauración de la enfermedad.

- **PA moderadamente grave:** caracterizada por fracaso orgánico transitorio (< 48 h) de uno o más órganos y/o complicaciones locales y/o complicaciones sistémicas, en ausencia de fracaso orgánico persistente.

En estos pacientes la estrategia terapéutica está guiada por el tipo de complicaciones locales, la presencia de síntomas y desarrollo de problemas asociados a ellas. Presentan mayor mortalidad que los pacientes con PA leve y menor que la PA grave. Muchos de ellos pueden ser dados de alta en 2-3 semanas sin intervenciones mayores. Otros con complicaciones locales sintomáticas pueden requerir una prolongada hospitalización con o sin intervenciones radiológicas, endoscópicas o quirúrgicas.

- **PA grave:** caracterizada por la presencia de fracaso orgánico persistente (≥ 48 horas) de uno o múltiples órganos (independientemente del comienzo, puede ser en la fase precoz o tardía).

El fracaso orgánico ha demostrado ser el mejor marcador de enfermedad grave y de mortalidad sobre todo si es persistente o multiorgánico⁸⁷. Incluso mayor que el grado de necrosis pancreática¹⁴. Este suele estar precedido de un SRIS, que también es un marcador de gravedad, sobre todo si es persistente.

Se ha descrito una tasa de mortalidad con fracaso orgánico transitorio del 1.4% frente al fracaso orgánico persistente del 35%⁸⁸. La mortalidad en ausencia de fallo orgánico es del 0%, en caso de fallo orgánico único es del 3% y si el fallo es multiorgánico llega al 47%^{89 84}.

Un subgrupo de pacientes con pronóstico especialmente adverso son los que se presentan al ingreso con fallo orgánico: PA grave precoz. El fracaso orgánico precoz y persistente es un indicador fiable de una prolongada estancia hospitalaria y de mayor mortalidad. En un estudio, el fracaso orgánico dentro de las 72 horas del ingreso se asoció con la presencia de necrosis pancreática extensa y una tasa de mortalidad del 42%^{84,90}.

El fracaso orgánico persistente que se desarrolla en la fase tardía está a menudo asociado con la infección de la necrosis o severa infección extrapancreática, sumado al SRIS persistente. La mortalidad en este grupo de pacientes, necrosis infectada con fracaso orgánico persistente, es elevada (43%). Es esencial tratar al paciente con SRIS precoz y persistente incluso en ausencia de fracaso orgánico.

Los pacientes que presentaron SRIS al ingreso y que persistió durante la hospitalización tuvieron mayor frecuencia de fallo orgánico y una mortalidad del 25%⁹¹.

Tanto la escala modificada de Marshall como el Índice SOFA para medir el fallo orgánico tienen en cuenta el número de sistemas de órganos implicados y el grado de disfunción de cada órgano por individual. Limitaciones del sistema de la clasificación de Atlanta de 1992, donde el fracaso orgánico fue establecido como si estuviese presente o ausente, sin especificar el número de órganos que fallan o la gravedad de cada órgano fracasado, es una cuestión clínicamente relevante.

2.1.3 Clasificación basada en determinantes de gravedad 2012

Otra propuesta de clasificación de gravedad con la introducción de nuevas categorías de gravedad por Petrov⁹², incluyendo una gravedad “moderada” y otra gravedad “crítica”. Esta actualización se realizó por consenso internacional y de forma multidisciplinaria en el Simposio Internacional durante el Congreso Mundial 2011 de la Asociación Internacional de Pancreatología (Kochi, India), siendo publicada en la revista *Annals of Surgery* 2012⁷⁸. Se basa

principalmente en los factores que se denominan “*determinantes*”, y son tanto locales como sistémicos.

Factor determinante local: Es la necrosis del páncreas y/o tejido peripancreático (en adelante “necrosis (peri) pancreática”).

Definiciones:

- Necrosis (peri) pancreática es el tejido no viable situado en el páncreas aislado, en los tejidos del mismo y del área peripancreática, o solo en los tejidos adyacentes peripancreáticos. Radiológicamente puede ser sólida o semisólida (parcialmente licuada), y sin pared definida.
- Necrosis (peri) pancreática estéril es la ausencia de infección demostrada en la necrosis; mientras que la infectada se define cuando se constatan burbujas de gas en el interior de la necrosis (peri) pancreática en la TC y/o un cultivo positivo de la necrosis (peri) pancreática obtenida mediante PAAF guiada por imagen, o con muestra recogida durante el drenaje y/o necrosectomía.

Factor determinante sistémico: definido por el fallo orgánico causado por la PA. En los pacientes sin disfunción orgánica preexistente, el fallo orgánico se mide mediante el método SOFA (≥ 2) o cuando se altera el límite superior de la normalidad y que se muestra a continuación: cardiovascular: necesidad de agente inotrópico, renal: creatinina $\geq 171 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 2,0 \text{ mg/dl}$), respiratorio: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$.

Categorías de gravedad basada en determinantes

Se definen en función de factores determinantes locales y al factor determinante sistémico, así como la posibilidad de interacción entre dichos determinantes durante el mismo episodio. Establecen 4 categorías:

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

- **Pancreatitis aguda moderada:** se caracteriza por la presencia de cualquier tipo de necrosis (peri) pancreática estéril o fallo orgánico transitorio.
- **Pancreatitis aguda grave:** se caracteriza por la presencia de cualquier tipo de necrosis (peri) pancreática infectada o fallo orgánico persistente.
- **Pancreatitis aguda crítica:** se caracteriza por la presencia de necrosis (peri) pancreática infectada y fallo orgánico persistente.

2.1.4 Diferencias entre las distintas clasificaciones de gravedad de la PA

Aunque ambas clasificaciones presentan similitudes, existe controversia en cual define mejor la gravedad. Algunos prefieren⁷¹ la clasificación en cuatro categorías, ya que incide más en el peor pronóstico de la asociación de fracaso orgánico e infección pancreática, frente al fracaso orgánico sin infección pancreática. Sin embargo, diversos estudios de validación han puesto de relieve como ambas clasificaciones son igual de precisas al discriminar la gravedad, sin mostrar diferencias entre ambas, aunque si mejoran a la clasificación de Atlanta de 1992^{18,93}. En la tabla 6 se describe una comparación de las distintas clasificaciones de gravedad.

Tabla 6. Definición de severidad de la pancreatitis aguda entre las distintas clasificaciones de gravedad de la PA⁴².

| | Clasificación de Atlanta 1992⁴ | Clasificación de Atlanta revisada 2012⁶⁷ | Clasificación basada en determinantes 2012⁷⁸ |
|---|--|--|--|
| Leve | Sin fracaso orgánico y sin complicaciones locales | Sin fracaso orgánico y sin complicaciones locales o sistémicas | Sin necrosis (peri) pancreática ni fracaso orgánico |
| Moderadamente grave | - | Fracaso orgánico transitorio (< 48 h) y/o complicaciones locales o sistémicas sin fracaso orgánico persistente (>48 h) | Necrosis (peri) pancreática estéril y/o fracaso orgánico transitorio (<48 h) |
| Grave | Complicaciones locales y/o fracaso orgánico: PaO ₂ ≤ 60 mmHg o creatinina sérica ≥152.6 μmol/L o shock (PAS ≤ 90 mmHg) o sangrado digestivo (>500 ml /24 h) | Fracaso orgánico persistente* (>48 h): fracaso de un único órgano o múltiples órganos | Necrosis (peri) pancreática infectada o fracaso orgánico persistente (>48 h) |
| Crítica | - | - | Necrosis (peri) pancreática infectada y fracaso orgánico persistente |
| La clasificación de Atlanta no tiene el cuarto grupo. Este grupo está únicamente en la clasificación basada en determinantes. *Fracaso orgánico persistente se define ahora por la escala modificada de Marshall. | | | |

PaO₂: presión arterial de oxígeno. PAS: presión arterial sistólica.

2.2 MARCADORES PREDICTORES DE GRAVEDAD

La predicción de la gravedad de la PA ha sido un área de creciente interés en las últimas décadas, impulsada por el hecho de ser la PA un proceso dinámico altamente variable que puede dar lugar a una amplia gama de complicaciones clínicas.

Las primeras 12-24 horas de ingreso son críticas en el manejo de los pacientes con PA, dado que durante este período presentan alta incidencia de disfunción orgánica^{94,95}. Detectar de forma temprana los pacientes con elevado riesgo de desarrollar una PA grave en Urgencias es de vital importancia, ya que de esto se derivará una estrecha vigilancia, la instauración precoz del tratamiento de las complicaciones sistémicas y seleccionar los pacientes que deben ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado a través de 159 Unidades de Cuidados Intensivos en el Reino Unido, el 75% de los pacientes con PA que requirieron medidas de soporte intensivo fueron ingresados en la UCI en las primeras 72 horas de su llegada al hospital, con una mediana de tiempo de transferencia de 24 horas después del ingreso⁹⁴. Por tanto, es fundamental para el clínico encontrar herramientas para la predicción de gravedad, que además de ser precisas y fiables, puedan ser aplicadas tan pronto como sea posible, preferiblemente durante las primeras 24 horas de la admisión a Urgencias.

Se han descrito una serie de modelos predictivos basados en datos clínicos, analíticos y radiológicos, o combinaciones de todos ellos en forma de índices pronósticos. Aunque no miden la severidad directamente, nos pueden ayudar a identificar de forma precoz pacientes con elevado riesgo de sufrir complicaciones. Sin embargo, no hay un método de predicción de gravedad que sea perfecto; ninguno de ellos es capaz de detectar la totalidad de pacientes que van a desarrollar una complicación y a su vez, no todos los procesos clasificados inicialmente de graves van a comportarse como tales²⁰.

2.2.1 Factores de riesgo

Edad avanzada

Varios estudios concluyen que la edad es factor predictor de mal pronóstico, aunque el límite de edad varía de 55 a 75 años en distintos estudios^{30,96-98}.

En un estudio, la edad avanzada (mayor de 75 años) multiplica el riesgo de muerte por 15 en las dos primeras semanas, y por 22 en los primeros 91 días en comparación con pacientes jóvenes (menor o igual de 35 años)⁹⁶.

Comorbilidad

La presencia de comorbilidades (cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad crónica renal y hepática) son predictores de mortalidad precoz⁹⁹, y sobre todo en pacientes de edad avanzada²³.

Obesidad

Muchos estudios han encontrado que la obesidad (definida como índice de masa corporal, IMC >30 Kg/m²) es un factor de riesgo de PA grave¹⁰⁰. Un metaanálisis que incluyó a 739 pacientes realizó las siguientes estimaciones¹⁰¹, con resultados parecidos en otro metaanálisis:

PA grave: odds ratio (OR) 2.9 (intervalo de confianza (IC) 95%: 1.8-4.6)

Complicaciones sistémicas: OR 2.3 (IC 95% 1.4-3.8)

Complicaciones locales: OR 3.8 (IC 95%:2.4-6.6)

Mortalidad: OR 2.1 (IC 95% 1.0-4.8)

Estas observaciones están sustentadas en estudios histológicos que demuestran que los pacientes con elevado IMC y por tanto, mayor porcentaje de grasa intrapancreática, desarrollan una enfermedad más severa. Adicionalmente, estudios realizados en células acinares in vitro, han demostrado que los ácidos grasos insaturados inducen la generación de mediadores inflamatorios que finalmente conducen a la muerte celular. Estos hallazgos sugieren el papel de la lipotoxicidad en propagar la inflamación sistémica¹⁰².

Pancreatitis alcohólica

El alcohol como causa de la pancreatitis se ha asociado con un mayor riesgo de necrosis pancreática^{96,103,104}.

Sexo

El sexo del paciente no ha sido un factor pronóstico en la mayoría de los estudios⁶⁷.

Breve intervalo de tiempo hasta la aparición de los síntomas

El intervalo de tiempo de menos de 24 horas desde la aparición de los síntomas al ingreso hospitalario, así como dolor de rebote y/o defensa a la palpación se asociaron con el aumento de la severidad de la pancreatitis en al menos un estudio¹⁰⁵.

2.2.2 Marcadores de laboratorio

Múltiples estudios se han realizado en las últimas décadas tratando de identificar nuevas herramientas para predecir con precisión la gravedad de la PA, pero hasta ahora ninguno ha sido identificado como “gold” estándar. Ninguno cumple con los requisitos de exactitud, eficacia en las primeras 24-48 horas (precocidad), rapidez en su determinación (< 4 horas), disponibilidad en todos los hospitales, reproducibilidad y bajo coste deseables para su aplicabilidad clínica en la práctica habitual²¹.

Hemoconcentración

En la PA se producen importantes pérdidas al tercer espacio, que resulta en una hemoconcentración y un hematocrito elevado. La hemoconcentración se ha asociado al secuestro de líquidos¹⁰⁶. En un estudio de cohortes prospectivo¹⁰⁷ se observó que un hematocrito al ingreso mayor o igual de 44% e imposibilidad para disminuirlo a las 24 horas era buen indicador de necrosis pancreática y predictor de fallo orgánico (VPN 93% al ingreso y 97% a las 24 horas), pero bajo VPP 26% y 27% respectivamente.

Resultados similares se han obtenido en otros estudios, como Remes-Troche y col.¹⁰⁸ que siguen detectando un aceptable VPN, pero con muchos falsos positivos (enfermedad leve con hematocrito aumentado). Aunque hay discrepancias de resultados¹⁰⁹, la medición del hematocrito ayuda a predecir un curso desfavorable de la enfermedad, fracaso orgánico, necrosis pancreática y mortalidad. Debido su alto VPN, bajo coste y accesibilidad, el hematocrito tiene el valor de predecir un curso más leve de la PA^{21,107}.

Por tanto parece que un hematocrito normal o bajo al ingreso y en las primeras 24 horas se asocia generalmente con un curso más leve, y la ausencia de hemoconcentración al ingreso hace improbable la presencia de necrosis²⁰.

Creatinina sérica

La creatinina sérica ha sido identificada como predictor de necrosis pancreática. En un estudio no reproducido una creatinina superior a 1,8 mg/dl en las primeras 48 horas tuvo un VPP del 93% para el desarrollo de necrosis pancreática¹¹⁰. Sin embargo, un estudio realizado en Alemania no encontró esta asociación, aunque si demostró que una creatinina normal, tenía un alto valor VPN para el desarrollo de la necrosis pancreática¹¹¹. Los autores sugieren que una creatinina normal en ausencia de complicaciones evita la necesidad de realizar TC abdominal. La discrepancia entre los dos estudios puede ser debida una menor prevalencia de necrosis pancreática en el estudio alemán, y por ello un menor VPP como resultado.

Urea en sangre

El BUN (Nitrógeno Ureico Basal) también es un reflejo del volumen intravascular y del estado catabólico. En una gran cohorte, la prueba de laboratorio de rutina más fiable para predecir la mortalidad en la PA fue la medición seriada de BUN en sangre¹¹². Por cada aumento del BUN de 5 mg/dl durante las primeras 24 horas, el odds ratio ajustado de mortalidad fue del 2.2.

Un estudio posterior por el mismo grupo que incluyó a 1043 pacientes encontró que un nivel de BUN \geq 20 mg/dl al ingreso se asoció con un mayor riesgo de muerte en comparación con un nivel de BUN < 20 mg/dl (OR 4.6). Además, cualquier aumento del BUN en 24 horas también se asoció con un mayor

riesgo de muerte (OR 4.3)¹¹³. En pacientes con necrosis pancreática, la elevación de BUN se correlaciona con prolongada hospitalización en UCI y mortalidad¹¹⁴.

Proteína C reactiva

La proteína C Reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda producido por el hígado en respuesta a la interleucina-1 e interleucina-6. Ha sido avalada por múltiples estudios como marcador predictivo de gravedad de la PA.

La PCR alcanza su pico al tercer día de la instauración del dolor y es útil para predecir la gravedad a las 48 horas del comienzo de los síntomas, pero no en las fases precoces¹¹⁵. La PCR superior a 150 mg/l a las 48 horas alcanza una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 80%, 76%, 67% y 86% respectivamente en el pronóstico de la PA grave¹. La PCR se eleva constantemente en relación con la severidad de la pancreatitis, es barata y está disponible de forma habitual.

Por tanto, se sugiere utilizarla para ayudar a predecir la severidad de la PA, especialmente a las 48 horas, pero al ingreso la PCR no tiene valor predictivo.

Otros marcadores séricos

En la fase inicial de la PA, ante el daño tisular se produce la activación de la cascada inflamatoria con liberación de mediadores, citoquinas proinflamatorias como son, la IL 6, IL 8, TNF, etc. Los niveles de citoquinas reflejan la magnitud de la respuesta inflamatoria. Estas citoquinas preceden a la PCR por lo que pudieran ser de utilidad como predictores de gravedad en la fase aguda.

En los últimos años se han propuesto concentraciones séricas de ciertas citoquinas como indicadores pronósticos de gravedad de la pancreatitis, al estar estrechamente relacionadas con el desarrollo del SRIS.

Interleucina 6

De entre estos mediadores, la interleucina (IL) 6 se considera el marcador temprano más fiable para la predicción de la gravedad de la PA⁷¹. Esta proteína es principalmente secretada por los macrófagos en respuesta a la

lesión tisular y es el mediador principal en la síntesis de proteínas de fase aguda como el fibrinógeno o la PCR. La capacidad de las concentraciones séricas de la IL-6 para distinguir entre casos graves y leves de PA se ha comparado con la de la PCR, e incluso se ha observado que los valores de aquélla son superiores en el momento del ingreso del paciente⁵⁵.

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es el propéptido inactivo de la hormona calcitonina. Se han realizado múltiples estudios que han avalado la utilidad de la misma en dos aspectos: como predictor de gravedad en la fase aguda^{33,116-118}, y como predictor de infección en la fase evolutiva¹¹⁹⁻¹²³. La determinación de PCT elevada no sustituye a la realización de PAAF, pero puede actuar como señal de alarma y establecer el momento de realizar la punción. Además nos ayuda a seleccionar a aquellos pacientes que pudieran beneficiarse de antibioterapia profiláctica⁷¹.

Péptido de activación del tripsinógeno urinario

El péptido de activación del tripsinógeno (PAT) urinario se escinde del extremo amino-terminal de tripsinógeno cuando se activa la tripsina. PAT es el péptido de activación más estudiado en la PA, aunque no está ampliamente disponible. Un estudio multicéntrico europeo encontró una sensibilidad del 58% y una especificidad del 73% con PAT urinario en las primeras 24 horas de la aparición de los síntomas¹²⁴.

Se han estudiado otras muchas variables como fosfolipasa A₂, β₂ microglobulina, IL-1, IL-18, TNF, elastasa, tripsina, tripsinógeno pero hasta el momento no han demostrado superioridad respecto a los otros biomarcadores (tabla 7) y su medición resulta más compleja y menos accesible.

2.2.3 Sistemas de puntuación multifactoriales de gravedad

Se han descrito diversos sistemas de puntuación, pero ninguno ha demostrado ser perfecto^{125,126}. Ninguno es preciso en la predicción de la gravedad de la PA a la cabecera del paciente. Por otro lado, son superiores al juicio clínico para

Tabla 7. Comparación de distintos marcadores séricos.

| Test de laboratorio | Uso | Ventajas | Desventajas |
|--|--|--|---|
| Creatinina sérica | Incremento inicial en 48 horas predictor de gravedad | Barato, ampliamente disponible | Necesita 48 horas para la valoración |
| Nitrogeno uréico basal (BUN) | Nivel al ingreso e incremento >48 horas | Exacto, barato, ampliamente disponible | No específico para el proceso de la enfermedad |
| Proteína C reactiva (PCR) | Niveles >150 a las 48 horas predictor de gravedad | Ampliamente disponible | Alcanza pico 48 horas después de la instauración de la enfermedad |
| Biomarcadores inflamatorios (procalcitonina, elastasa polimorfonuclear, interleucina 6 y 8) | Niveles elevados se asocian con evolución desfavorable | Gran precisión de forma precoz en la enfermedad | No ampliamente disponible |
| Péptido de activación del tripsinógeno urinario | Medición en muestra de orina | Gran precisión 24 horas después de la instauración de los síntomas | No disponible comercialmente |

seleccionar pacientes que precisan de cuidados intensivos y una terapia agresiva.

Muchos sistemas de puntuación (por ejemplo, escalas de Ranson, Glasgow,...) necesitan 48 horas para realizarlos completamente, se utilizan una sola vez, y no tienen un alto grado de sensibilidad ni especificidad. El sistema APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Examination II*) es el más recomendado para calibrar la gravedad y ampliamente validado para predecir la mortalidad, con la ventaja de poderse realizar en las primeras 24 horas, aunque es complejo de realizar. Recientemente se han desarrollado dos nuevas escalas de puntuación, BISAP (*Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*) y HAPS (*Harmless Acute Pancreatitis Score*) que suponen sistemas simplificados y pueden realizarse en las primeras 24 horas del ingreso.

Criterios de Ranson y Glasgow

Uno de los sistemas de puntuación más antiguos y probablemente el más conocido y utilizado para predecir el curso de la PA grave es el desarrollado en la década de los 70 por John Ranson y colegas¹²⁷. Los criterios de Ranson

(tabla 8) constan de 11 parámetros. Cinco factores se evalúan al ingreso (puntuación de 0-5) y seis se determinan en las siguientes 48 horas (puntuación de 0-6). Una modificación posterior para la PA biliar incluye sólo 10 parámetros.

Tabla 8. Criterios de Ranson.1974.

| Criterios | Uso | Ventajas | Desventajas | Puntuación de corte |
|---|-----------------------------|------------------|--|--|
| <p>Al ingreso:</p> <p>- En PA no biliar: Edad (> 55 años), leucocitos (>16.000/mm³), glucemia (>200 mg/dl), LDH (>350 UI/L), GOT (>250 UI/L).</p> <p>- En PA biliar: Edad (> 70 años), leucocitos (>18.000/mm³), glucemia (>220 mg/dl), LDH sérica (>400 UI/L), GOT sérica (>250 UI/L).</p> <p>A las 48 horas: Caída del Hematocrito (>10%), creatinina sérica (>2 mg/dl), PaO₂ (<60 mmHg), calcio sérico (< 8 mg/dl), déficit de bases (>-4 mEq en PA no biliar y >-5 mEq en PA biliar), secuestro de líquido (>6 litros en PA no biliar y >5 litros en PA biliar).</p> | Al ingreso y a las 48 horas | Bien establecido | Incomodo Requiere 48 horas para completarlo | <p>Puntuación: ≥ 3: probable PA grave < 3: improbable PA grave</p> <p>Puntuación: 0-2: 2% de mortalidad 3-4: 15% de mortalidad 5-6: 40% de mortalidad 7-8: 100% de mortalidad</p> |

LDH: lactato deshidrogenasa sérica. GOT: transaminasa glutámico oxalacética sérica.

La mortalidad se incrementa con una puntuación cada vez mayor. La mortalidad es del 0 al 3% cuando la puntuación es < 3, del 11 y 15% cuando la puntuación es ≥ 3, y del 40% cuando la puntuación es ≥ 6³⁰. En un metaanálisis que incluye 12 estudios describen con una puntuación ≥ 3 una sensibilidad y especificidad para predecir una PA grave (75% y 77% respectivamente) y VPN de 91%. Pero escaso VPP 49%, lo que implica que muchos pacientes con una puntuación ≥ 3 no desarrollarán una PA grave.

Una modificación de los criterios de Ranson fue realizada por Clemens Imrie y colegas (escala Imrie o escala de Glasgow)^{128,129} (tabla 9), con una precisión similar a la de Ranson, aunque sigue siendo ampliamente utilizada.

Estos sistemas tienen el inconveniente de que requieren 48 horas para una valoración completa. Aunque continúan utilizándose los criterios de Ranson, un metanálisis que incluye 110 estudios considera que tienen escaso valor predictivo¹³⁰.

Tabla 9. Criterios de Glasgow. 1984.

| Criterios | Uso | Ventajas | Desventajas | Puntuación de corte |
|--|-----------------------------|--------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Leucocitos >15.000/mm ³ Calcio sérico <8 mg/dl LDH >600 UI/L GOT o GPT >200 UI/L Albumina <3.2 g/L BUN >45 mg/dl PO ₂ <60 mmHg | Al ingreso y a las 48 horas | Simple de calcular | Requiere 48 horas para completarlo | Puntuación: >3: indica PA grave |

LDH: lactato deshidrogenasa. GOT: transaminasa glutámico oxalacética sérica. GPT: transaminasa glutámico pirúvica. BUN, nitrógeno uréico basal. PO₂: Presión parcial de oxígeno.

Escala APACHE II

El sistema APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Examination II*) (tabla 10) fue desarrollado inicialmente para valorar la gravedad de enfermedades susceptibles de precisar cuidados intensivos¹³¹, y posteriormente se ha utilizado y recomendado para calibrar la gravedad en la PA. Incluye 12 variables fisiológicas y puntos adicionales basados en la edad y estado de salud previo.

Es probablemente el sistema de puntuación de gravedad más estudiado en la PA y está ampliamente validado para predecir la mortalidad en la PA. Fue incluido en la clasificación de Atlanta 1992, estableciendo una puntuación ≥ 8 como indicativa de PA grave.

La precisión de este sistema depende del valor de corte establecido y del momento que se calcula. Cuando se realiza al ingreso, una puntuación APACHE II ≥ 8 predice la PA grave con una sensibilidad del 65%, especificidad del 76%, VPP del 43% y VPN del 89%¹. Aumentando el punto de corte a > 9 , mejora la especificidad y VPP, pero se reduce la sensibilidad^{132,133}. A las 24

horas, la sensibilidad es del 65-70.3%, especificidad del 71.9-81%, VPP del 20-67% y VPN del 80-93%¹³⁴⁻¹³⁷.

Valores decrecientes durante las primeras 48 horas sugieren un brote leve, mientras que valores crecientes sugieren un episodio severo. Los estudios sugieren que la mortalidad es inferior al 4% con una puntuación < 8 y es del 11 al 18%, con una puntuación >8^{30,88}.

Se considera un sistema útil para valorar la gravedad en el momento del ingreso hospitalario (primeras 24 horas). Su cálculo diario permite hacer un seguimiento del curso de la pancreatitis, y existe la posibilidad de recalcularlo en cualquier momento si la condición clínica cambia de curso.

Sin embargo, su utilidad diagnóstica para predecir la evolución de la enfermedad ha sido cuestionada, debido a su bajo VPP y la determinación es compleja y engorrosa de utilizar.

Tabla 10. APACHE II. 1989.

| Criterios | Uso | Ventajas | Desventajas | Puntuación de corte |
|--|-----------------------------|--|---|---------------------------------|
| Temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, PaO ₂ , PAM, pH arterial, bicarbonato, potasio, sodio, creatinina, hematocrito, recuento de leucocitos, escala de coma de Glasgow, edad y enfermedades crónicas. | Al ingreso y a las 48 horas | Ampliamente validado, puede ser calculado en cualquier momento | Complicado y todos los parámetros no se determinan de forma rutinaria | Puntuación ≥ 8: indica PA grave |

PaO₂: Presión arterial de oxígeno. PAM: presión arterial media.

Escala APACHE-O

La obesidad (IMC ≥ 30) es también un factor de riesgo para desarrollar una PA grave. La incorporación de la obesidad al sistema APACHE (APACHE-O) mejora por una parte la capacidad de predicción de la gravedad, en comparación con la escala APACHE II convencional. Añade 1 punto si el IMC es > 25-30 y 2 puntos con IMC >30. Una puntuación APACHE-O mayor de 8 ha

mostrado ser buen predictor de PA grave en las primeras 24 horas del ingreso con una sensibilidad del 82%, especificidad del 86%, VPP del 74% y VPN del 91%¹³⁸ Aunque por otra parte se ha observado que no es superior al sistema APACHE-II¹³⁹.

Escala BISAP

El desarrollo de la escala BISAP (*Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*) se basa en 17.922 casos de PA de 2000 a 2001 y validado en 18.256 casos de 2004 a 2005⁹⁸. Incluye 5 variables dicotómicas: edad > 60 años, derrame pleural, alteración de la consciencia, BUN > 25 mg/dl y presencia de SRIS. Cada variable positiva representa un punto. Se aplica durante las primeras 24 horas (tabla 11). Los pacientes con una puntuación > 2 presentaban 7 veces mayor riesgo de fracaso orgánico y 10 veces mayor riesgo de mortalidad¹⁴⁰

Los pacientes con una puntuación de 0 tenían una mortalidad < 1%, mientras que los pacientes con una puntuación de 5 tenían una tasa de mortalidad del 22%. El punto de corte más reproducido para predicción de gravedad es de 3.

En un estudio de validación la escala BISAP obtuvo similar rendimiento para predecir la mortalidad que APACHE II, criterios de Ranson, y el sistema de índice de gravedad de la TC¹³⁴. Aunque la escala BISAP presenta la ventaja de su simplicidad de cálculo en la cabecera del paciente, se ha observado que al aplicarla no es tan sencilla como se describió inicialmente, debido a las 4 variables que deben de tenerse en cuenta para determinar el SRIS.

Además otra de las desventajas que presenta es que no distingue pacientes con fracaso orgánico persistente del transitorio y por tanto puede sobreestimar la severidad y en imposibilitar la diferencia entre PA moderada y severa. Como problema similar a muchos de los otros sistemas de puntuación, la escala BISAP no ha sido validada para predecir eventos, tales como duración de la estancia hospitalaria, necesidad de atención en UCI o necesidad de intervención.

Tabla 11. Escala BISAP. 2008.

Durante las primeras 24 horas de ingreso:

- BUN >25 mg/dl
- Deterioro del estado mental (escala de coma Glasgow <15)
- Presencia de SRIS
- Edad > 60 años
- Presencia de derrame pleural

BUN: Nitrógeno ureico basal. SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Escala HAPS

La escala HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score) 2009¹⁴¹, se desarrolló para identificar pacientes con PA leve que no precisan cuidados de UCI. Por lo general se puede calcular dentro de los 30 minutos del ingreso. Pacientes sin dolor de rebote y/o defensa a la palpación, con hematocrito normal y niveles de creatinina normales presentan alta probabilidad (VPP: 98-98.7%) de presentar un curso benigno¹⁴². Identifica la mayoría de los pacientes que no presentan ni desarrollarán PA necrotizante o fracaso orgánico. Esta escala ha sido validada por estudios realizados en Suiza¹⁴² e India¹⁴³.

Escala del SRIS

El SRIS fue desarrollado para el diagnóstico de sepsis y requiere dos de los cuatro criterios (tabla 12)¹⁴⁴. Estudios iniciales sugieren que puede predecir con fiabilidad la gravedad de la pancreatitis y tiene la ventaja añadida de que se puede aplicar fácilmente a la cabecera del paciente y diariamente. El desarrollo del fracaso orgánico parece estar relacionado con el desarrollo y persistencia del SRIS.

La presencia de SRIS durante las primeras 24 horas del ingreso presenta alta sensibilidad (85%) para predecir fracaso orgánico y muerte (100%), pero carece de especificidad para enfermedad grave (41%). La especificidad aumenta con la duración del síndrome y en aquellos con 3 o 4 criterios de SRIS el primer día¹⁴⁵. En un estudio validado, la tasa de mortalidad fue del 25% en pacientes con SRIS al ingreso persistente, 8% SRIS al ingreso pero no persistente y 0% sin SRIS⁷⁸.

Desde el punto de vista clínico, el seguimiento de la situación del SRIS del paciente ofrece información pronóstica importante. Al ingreso del 25- 60% de los pacientes con PA presentan SRIS^{145,146}, pero se resuelve en más de la mitad de estos en las primeras 24 horas cuando la reposición de fluidos es apropiada¹⁴⁶. El aumento del número de criterios del SRIS durante las primeras 24 horas de ingreso, incrementa el riesgo de fracaso orgánico persistente y necrosis, así como mortalidad¹⁴⁵. El SRIS persistente (> 48 horas) se asocia con una mortalidad del 11% y 25%^{91,145}.

Así pues, parece que la escala SRIS es barata, fácilmente aplicable, se equipara favorablemente con otras escalas más complejas y ayuda a monitorizar la progresión de la enfermedad.

Tabla 12. Escala de SRIS. 2006.

| Crterios | Uso | Ventajas | Desventajas | Puntuación de corte |
|---|--------------------------------------|----------------------|---|---|
| FC (>90 lpm), FR (>20 rpm) o PaCO ₂ (<32 mmHg), temperatura (<36 °C o >38°C), leucocitos (< 4.000/mm ³ o >12.000 /mm ³) | Medido en cualquier momento | Alta sensibilidad | Carece de especificidad, salvo si el síndrome se presenta durante >48 horas | Deben estar presentes 2 de los 4 criterios del SRIS |

FC: frecuencia cardíaca. lpm: latido por minuto. rpm: respiraciones por minuto. PaCO₂: Presión de dióxido de carbono en sangre arterial.

2.2.4 Predictores radiológicos

Radiografía de tórax

La presencia de derrame pleural y/o infiltrados pulmonares durante las primeras 24 horas pueden estar asociados con la insuficiencia de órganos y la necrosis⁶⁴.

Tomografía computarizada

Actualmente hay dos “scores” radiológicos para valorar la severidad del brote de PA, basados en los hallazgos de la TC:

- Índice de gravedad de Balthazar; es el más generalizado y se basa en la valoración de los cambios morfológicos inflamatorios y la detección de áreas de necrosis pancreática⁷³.
- Índice de gravedad modificado de Mortelet; que añade al índice de Balthazar los hallazgos extrapancreáticos⁷⁵.

Tabla 13. Índice de gravedad de Balthazar.

| Grado morfológico | Puntuación | TC con contraste intravenoso: detección de áreas de hipoperfusión (sin realce radiológico) =necrosis | |
|---|------------|--|------------|
| | | Extensión de la necrosis | Puntuación |
| A. Normal | 0 | - | - |
| B. Agrandamiento difuso del páncreas | 1 | - | - |
| C. Anomalías intrínsecas del páncreas asociadas a cambios del tejido peripancreático | 2 | < 30% | 2 |
| D. Presencia de una colección mal definida | 3 | 30-50% | 4 |
| E. Presencia de dos o más colecciones líquidas mal definidas. Presencia de gas pancreático o retroperitoneal. | 4 | > 50% | 6 |
| - ISTC 0-3 puntos: PA Leve (< 4% de morbilidad y 0% de mortalidad) - ISTC 4-6 puntos: PA Grave - ISTC 7-10 puntos: PA Necrotizante (17%-42% mortalidad y hasta el 92%, con más del 90% de complicaciones) | | | |

ISTC: Índice de severidad en la tomografía computarizada

En resumen, una multitud de modelos de predicción se han desarrollado para predecir la severidad de la PA, basados en datos clínicos, analíticos y radiológicos, factores de riesgo, diversos sistemas multifactoriales de gravedad, y marcadores séricos. Algunos de ellos se pueden realizar al ingreso desde el triaje, mientras que otros sólo pueden obtenerse después de las primeras 48 a 72 horas.

En general¹³, los sistemas de puntuación de gravedad de la PA tienen un valor limitado, son sistemas engorrosos y requieren 48 horas; y cuando el sistema de puntuación demuestra la gravedad de la enfermedad, la condición del paciente es obvia, independientemente de la puntuación, por lo que proporcionan escasa información al clínico en la evaluación del paciente y puede retrasar el manejo apropiado.

Además estos modelos de predicción tienen una baja especificidad (es decir, altas tasas de falsos positivos), que cuando se combina con la baja prevalencia de PA severa (15 a 25 %) resulta en bajos valores predictivos positivos.

Aunque las pruebas de laboratorio como el hematocrito y BUN pueden ayudar a los médicos, ninguna prueba de laboratorio está prácticamente disponible o es consistentemente precisa como para predecir la gravedad en pacientes con PA. Incluso la PCR, el marcador inflamatorio más ampliamente estudiado en la PA, no es práctico ya que requiere 72 horas para ser preciso.

La TC y/o RM tampoco pueden determinar con fiabilidad la gravedad precoz en el curso de la PA, dado que la necrosis habitualmente no se presenta al ingreso y se desarrolla después de 24-48 horas.

2.2.5 Factores de riesgo de gravedad en la evaluación inicial. Pancreatitis aguda potencialmente grave

A pesar de todo ello, las guías establecen una serie de factores de riesgo de gravedad en la evaluación inicial que nos indican que pacientes pueden tener una evolución desfavorable. En la guía establecida por *American College of Gastroenterology* de 2013¹³ incluyen factores de laboratorio y de imagen, sin sistemas de puntuación (tabla 14); mientras que la *Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias* (SEMICYUC)¹⁴⁷ de 2012 introduce el concepto de “*pancreatitis aguda potencialmente grave*” (PAPG). Definida como aquella PA que presenta uno o más fallos orgánicos (hipotensión arterial, insuficiencia respiratoria, renal) o signos de alarma y es útil para el manejo inicial del paciente.

Los “signos de alarma” versus antiguos criterios precoces de gravedad son: aquellos datos o síntomas/signos en un paciente con PA que indican una posible evolución desfavorable. Pueden ser clínicos, radiológicos, analíticos o escalas pronósticas que se enumeraban en la clasificación de Atlanta (tabla 15).

Tabla 14. Los hallazgos clínicos asociados con un curso evolutivo grave de la PA. Factores de riesgo de gravedad en la evaluación inicial¹³.

Características del paciente

- Edad > 55 años
- Obesidad (IMC > 30 Kg/m²)
- Nivel de conciencia alterado
- Presencia de comorbilidad

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)

Hallazgos de laboratorio

- BUN > 20 mg/dl¹
- Incremento del BUN¹
- Hematocrito >44%¹
- Incremento del hematocrito¹
- Creatinina elevada

Hallazgos radiológicos

- Derrame pleural
- Infiltrados pulmonares
- Colecciones extrapancreáticas múltiples o extensas

1. Signo de hipovolemia. IMC: Índice de masa corporal. BUN: nitrógeno ureico basal.

Tabla 15. Signos de alarma pancreática.

- **Clínicos:** obesidad, edad, defensa abdominal, derrame pleural, alteración de conciencia.
- **Analíticos:** PCR >150mg/L ó elevación progresiva en 48 horas; Hematocrito >44%, PCT >0,5 ng/ml en las primeras 24 horas.
- **Radiológicos:** derrame pleural, líquido libre peritoneal.
- **Escalas pronósticas:** APACHE II >8; APACHE-0 >6; Ranson-Glasgow >3 puntos.

De tal forma que la SEMICYUC 2012⁷¹, recomienda emplear la categoría de PAPG para las PA que desarrollan fallo orgánico o un signo de alarma al inicio de la evolución, a la espera de que desarrolle fallo transitorio, persistente o infección pancreática. La reanimación de los pacientes con PA y fracaso orgánico debe ser precoz, dirigida por objetivos y evaluada continuamente con un seguimiento clínico y analítico protocolizado y periódico durante las primeras 72 horas, para detectar precozmente el fracaso orgánico e iniciar su tratamiento enérgico lo antes posible⁷.

3 REGIÓN MEDIA DE LA PROADRENOMEDULINA

Kitamura, Kangawa y col. identificaron en el año 1993 un nuevo péptido vasoactivo aislado originariamente del feocromocitoma humano, al que denominaron Adrenomedulina (ADM)¹⁴⁸. Se pensó que sólo era producida a nivel de la médula adrenal, de ahí su denominación. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que la distribución tisular de la ADM es amplia, y está presente en el sistema cardiovascular, riñón, pulmón, cerebro, glándula adrenal así como en el sistema gastrointestinal y páncreas entre otros¹⁴⁹.

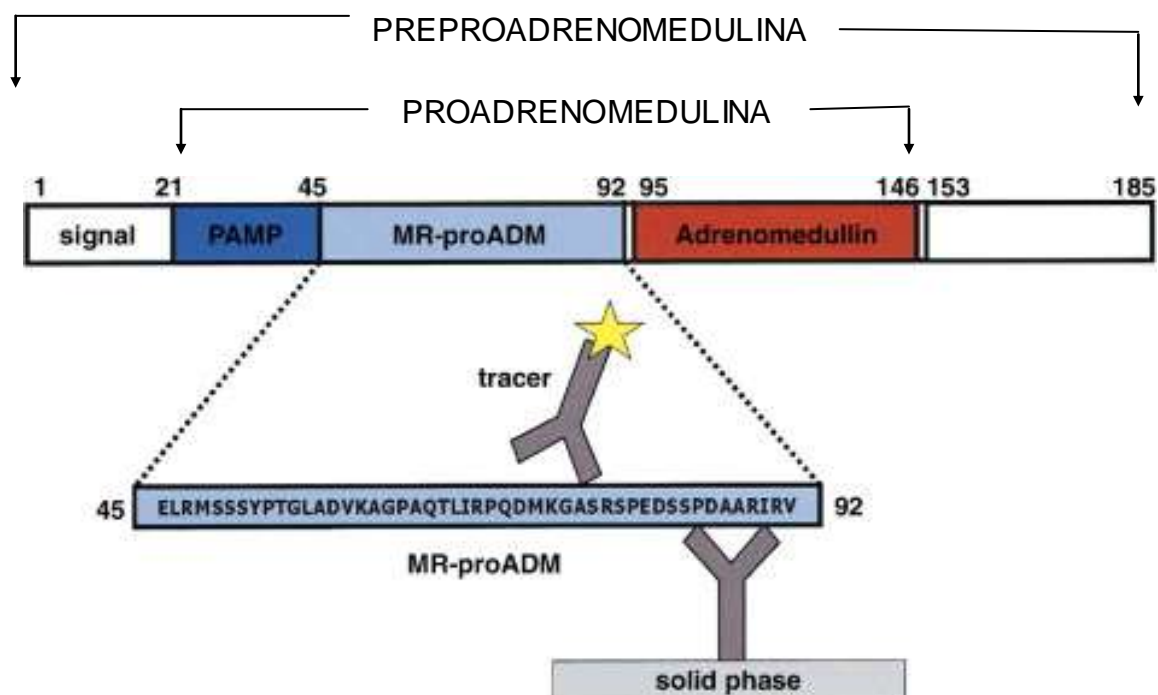
La ADM posee múltiples propiedades de las cuales el efecto vasodilatador hipotensor es el más característico. También posee actividad metabólica, inmunomoduladora y bactericida. Sus niveles plasmáticos se hallan aumentados en diversas enfermedades tales como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia renal, diabetes complicada, cáncer y sepsis¹⁵⁰.

3.1 ESTRUCTURA DE LA ADRENOMEDULINA

La ADM es un péptido de 52 aminoácidos que tiene homología con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)¹⁵¹. ADM es sintetizada a partir de un precursor de mayor tamaño, la preproadrenomedulina (preproADM) constituido por 185 aminoácidos¹⁵² (figura 4). En su extremo N-terminal presenta un péptido señal de 21 aminoácidos que es cortado por una endopeptidasa específica dando lugar a una prohormona de 164 aminoácidos, la proadrenomedulina (proADM). El procesamiento de la proadrenomedulina origina a su vez dos péptidos vasoactivos, la ADM de 52 aminoácidos y el péptido N-terminal de la proADM, (*proAM nt Peptide*, PAMP) constituido por 20 aminoácidos. El PAMP inhibiría la transmisión neuronal en las terminaciones simpáticas periféricas, mientras que la ADM relajaría directamente al músculo liso vascular. El péptido auricular natriurético aumenta la liberación de ADM, por lo que la acción diurética e hipotensora del péptido podría deberse en parte a ésta última sustancia^{153,154}.

Figura 4. Esquema de preproADM, precursor de adrenomedulina (ADM).

Se muestran las posiciones de los aminoácidos del precursor y donde es procesado proteolíticamente. Se indican Tracer y los anticuerpos de la fase sólida utilizados en el sandwich inmunoensayo para la detección de MR-proADM. Modificado de: Khan, S.Q., y col¹⁵⁵.



PAMP: péptido N-terminal de la proADM. MR-proADM: región media de proADM. Signal: péptido señal.

3.2 EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA ADRENOMEDULINA

El gen de la ADM humana está localizado en el brazo corto del cromosoma 11¹⁵⁰, está formado por 4 exones y 3 intrones; el cuarto exon es el que codifica la forma madura de ADM. Existen múltiples sitios de ligado para la proteína-2 activadora y el facilitador regulado por adenosin monofosfato cíclico (AMPC). El factor nuclear para interleucina-6 (NF-IL-6) y proteína-2 activadora participan en la regulación de la transcripción del gen¹⁵⁶. El aumento de ADM en situaciones de inflamación y daño tisular (como por ejemplo en el shock

séptico) estaría mediada por NF-IL-6, mientras la elevación de los niveles plasmáticos en enfermedades cardiovasculares estaría mediada a través de la activación de la fosfolipasa C y protein kinasa C, a través de la inducción de proteína-2 activadora¹⁵⁷.

La distribución tisular y expresión génica de este factor es ubicua, y está especialmente presente en el sistema cardiovascular, riñón, pulmón y glándula suprarrenal, aunque existen altas tasas de transcripción del gen y síntesis del péptido en células musculares lisas vasculares y endoteliales¹⁵⁸. Su mRNA (ácido ribonucleico mensajero) es altamente expresado en las células endoteliales. Las acciones posteriores de ADM están mediadas por un aumento de los niveles de AMPc ejerciendo una potente vasodilatación e hipotensión, aunque la ADM también posee actividad autocrina y paracrina.

La actividad biológica de la ADM es muy amplia (tabla 16)¹⁵⁴. A nivel del sistema cardiovascular posee un potente y prolongado efecto vasodilatador; entre otros efectos, este péptido activa la óxido nítrico sintasa endotelial; además, la ADM también puede reducir la producción de entotelina-1 por las células endoteliales y, por ende, su efecto vasoconstrictor. Todo ello implica una reducción de la resistencia vascular periférica disminuyendo la presión arterial sistémica, lo que suele conllevar un aumento del gasto cardíaco por reducción de la postcarga¹⁵⁸. Diversos estudios han demostrado que la ADM además inhibe la síntesis proteica y la hipertrofia de los cardiomiocitos así como la proliferación de los fibroblastos y la producción de la matriz extracelular, pudiendo regular y remodelar la hipertrofia miocárdica en la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca de una manera paracrina/autocrina.

Su actividad sobre el riñón incluye la acción diurética y natriurética; este efecto está fuertemente relacionado con la vasodilatación renal que incrementa el flujo renal de sangre y el filtrado glomerular, pero también inhibe la reabsorción tubular de sodio. Además, la ADM inhibe la secreción de aldosterona estimulada por angiotensina

El efecto fisiológico a nivel cerebral inhibe la sed y el apetito por la sal; en la glándula suprarrenal a pesar de que produce grandes cantidades de ADM tiene

sólo un efecto muy débil sobre la producción de catecolaminas. A nivel gastrointestinal especialmente en las células endocrinas gástricas inhibe tanto la secreción basal de ácido clorhídrico como el estimulado por la gastrina.

La ADM también se sintetiza en el páncreas y sus receptores se expresan tanto en las células β productoras de insulina como en el tejido exocrino, en los islotes y en el epitelio ductal. Su efecto endógeno inhibe la secreción de insulina, mostrando niveles elevados en algunos grupos de pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2¹⁵⁹. Por otra parte, ADM de las células pancreáticas también se ha involucrado en la respuesta al shock séptico mediante el aumento de los niveles circulantes. Una tercera función es la inhibición de la secreción de amilasas por las células pancreáticas exocrinas^{160,161}.

Onur y col.¹⁶¹ investigó el efecto del tratamiento de ADM en la PA inducida por ceruleína en ratas. ADM redujo los niveles de amilasa en plasma, el peso pancreático, los niveles de aldehído malónico del páncreas, y la gravedad de las lesiones microscópicas. Por lo que sugiere que ADM tiene un efecto protector sobre la PA inducida por ceruleína. Esto podría ser debido a la inhibición de la secreción de citoquinas proinflamatorias, pero también a la reducción de la permeabilidad endotelial incrementada por especies reactivas del oxígeno, endotoxinas o citoquinas y así limitar la formación de exudado inflamatorio¹⁶².

En cuanto a la inmunidad y la inflamación, la ADM posee propiedades antimicrobianas contra Gram positivos y Gram negativos; es sintetizada por células epiteliales en la mucosa del tracto respiratorio, gastrointestinal y urinario, así como en la cavidad oral y en la piel, donde puede conferir una protección local antimicrobiana; por otra parte, el gen de la ADM se expresa en los monocitos de la sangre periférica y es rápidamente regulada al alza durante su transformación a macrófagos.

Recientes estudios sugieren que la ADM tiene un potente efecto anabólico sobre el tejido óseo y también actúa sobre el sistema reproductivo. Finalmente, la ADM está expresada en casi todas las células tumorales estudiadas, lo que sugiere que puede ser un factor de crecimiento tumoral importante pudiendo promover la angiogénesis tumoral debido a sus propiedades¹⁶³.

Tabla 16. Principales acciones biológicas de la ADM¹⁵⁷

| Órgano o estirpe celular | Efecto biológico |
|---------------------------------|--|
| Vasos | Vasodilatación de la fibra muscular lisa de los vasos Inhibición de la secreción de endotelina Inhibición/activación de la proliferación de la fibra muscular lisa de los vasos Aumento de la síntesis endotelial de óxido nítrico Inhibición de la apoptosis de la célula endotelial |
| Corazón | Efecto inotrópico positivo Inhibe la hipertrofia del cardiomiocito |
| Riñón | Vasodilatación renal Aumento del filtrado glomerular Reducción de la reabsorción tubular distal de sodio Estimulación de la secreción de renina |
| Pulmón | Vasodilatación pulmonar |
| Plaquetas | Elevación de la AMPc |
| Suprarrenal | Inhibición de la secreción de aldosterona |
| SNC | Inhibición de la ingesta de sal y agua |
| Hipófisis | Inhibición de la secreción de ACTH |

De forma general, los diversos efectos que, como vía neurohormonal compensatoria sobre los órganos diana, le confiere su amplia actividad biológica sugieren que la ADM actúa como un potente factor de protección para el organismo en situaciones de marcado estrés celular que van desde la mejora en la transferencia de oxígeno por medio de la circulación hasta la remodelación tisular pasando por la descarga del sistema cardiovascular, para lo cual utiliza mecanismos de diuresis y natriuresis, o la colaboración en la lucha contra la infección entre otros muchos.

Varios estudios han demostrado que la síntesis y secreción de ADM está regulada por varios factores tales como citoquinas inflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α TNF- β) y endotoxina bacteriana (lipopolisacarido) por lo que este péptido podría jugar un papel en la vasodilatación e hipotensión asociados al

shock endotóxico o la inflamación¹⁶⁴. Asimismo, también estimulan la producción y secreción de ADM hormonas circulantes (glucocorticoides, angiotensina II, endotelina-1, aldosterona, etc), el estrés mecánico de los vasos (“*shear stress*”), factores de crecimiento y factores metabólicos como hipoxia, isquemia, el estrés oxidativo y la hiperglucemia¹⁶⁵⁻¹⁶⁸. En contraste con otros péptidos, la ADM no se almacena en los gránulos secretores sino que más bien es liberada tras su síntesis, excepto en las células endocrinas pancreáticas¹⁵⁴.

La cuantificación fiable de la ADM plasmática es difícil de llevar a cabo debido a que forma parcialmente un complejo con el factor H del complemento, lo que le confiere una vida media plasmática corta de aproximadamente 22 minutos y es eliminada rápidamente de la circulación sistémica¹⁶⁹. Pero su precursor, el **Fragmento Regional Medio** del complejo peptídico de la **Proadrenomedulina (RM- proADM)** es más estable y su concentración plasmática se correlaciona con la actividad funcional de la hormona. Este se secreta en cantidades equimolares a la ADM, lo que permite su cuantificación de forma indirecta. Pero a diferencia de ADM, RM- proADM no tiene actividad biológica¹⁷⁰.

La ADM circula en el plasma sanguíneo humano en muy pequeñas concentraciones, similares a las de otros péptidos natriuréticos como el péptido natriurético auricular, por ejemplo, pudiendo ser cuantificada a un nivel picomolar¹⁷¹.

Tanto el metabolismo como el aclaramiento de la ADM son mecanismos que aún no se presentan del todo claros. Los pulmones parecen ser el principal sitio de aclaramiento sistémico de la ADM, y se han identificado dos vías para su eliminación: la unión a receptores de aclaramiento y mediante un proceso de degradación enzimática por endopeptidasas neutras y aminopeptidasas. Aunque también parece tener una excreción renal¹⁵⁴.

Un aspecto importante si se tiene en cuenta y que limita la utilización de la RM- proADM como biomarcador es que existe una correlación significativa en las cifras de este péptido con algunos factores como la edad¹⁷²; pacientes mayores de 70 años incluidos en un estudio tienen de forma significativa cifras de RM- proADM superiores al grupo de menor edad (1.21 vs 0.71 nmol/l)¹⁷³; además de la edad avanzada como factor de confusión, se encuentran la función renal,

la presencia de diabetes mellitus e incluso el índice de masa corporal¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ que deben ser tenidas en cuenta e incluirlas en los análisis de regresión múltiple.

3.3 IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA ADRENOMEDULINA

Existe gran interés clínico por la cuantificación de RM- proADM como posible herramienta útil en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de diversas enfermedades.

Desde el punto de vista clínico los niveles plasmáticos de RM- proADM han demostrado estar aumentados en el curso de algunas patologías de gran importancia para el compromiso vital (tabla 17), siendo de utilidad en la estratificación del riesgo al haber sido capaz de predecir la mortalidad de los pacientes con sepsis, neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y embolismo pulmonar^{177-180 181}.

En el estudio realizado por Christ-Crain y col.¹⁸² la cuantificación de la RM- proADM en pacientes críticos al ingreso permitió estratificar a los pacientes con SRIS, sepsis, sepsis grave o shock séptico e incluso predecir el riesgo de muerte como biomarcador independiente para todos los casos, con áreas bajo la curva de 0.81, mostrándose superior como valor pronóstico a la PCR y PCT y a un nivel similar a las escalas clínicas. Además puede ser complementaria a la PCT para mejorar sustancialmente el rendimiento diagnóstico de la sepsis, infección bacteriana y respuesta a tratamiento antibiótico^{183,184}, donde ambas han mostrado tanto una alta especificidad como un alto valor predictivo negativo¹⁸⁵.

En el estudio realizado por Ueda y col.¹⁸⁶ que incluyen pacientes críticos de UCI, los niveles de ADM se encontraron marcadamente elevados en pacientes con distintas formas de SRIS, incluso en pacientes con pancreatitis necrosante (13.8 ± 3.8 fmol/ml) y su aumento fue proporcional a la severidad de la enfermedad, aunque sin alcanzar niveles tan elevados como en el shock séptico (193.5 ± 30.1 fmol/ml). ADM se correlacionó positivamente en el shock séptico con APACHE II y con la escala de fracaso orgánico múltiple, pero no en el shock traumático.

Diferencia significativamente los sobrevivientes de los que no lo logran en el shock séptico¹⁸⁷. Sin embargo en otros estudios, la RM- proADM aunque muestra mejor valor predictivo frente a otros biomarcadores como PCT o PCR, encuentran que es inferior a las escalas clínicas SOFA y APACHE II en predecir la mortalidad¹⁸⁸.

Tabla 17. Enfermedades asociadas con niveles elevados de ADM¹⁶⁹

| | |
|-------------------------------|--|
| Enfermedades cardiovasculares | Hipertensión arterial Infarto de miocardio Accidente cerebrovascular Insuficiencia cardíaca Preeclampsia Shock hemorrágico Hipertensión pulmonar (etiología mixta) Estenosis mitral Hemorragia subaracnoidea |
| Enfermedades respiratorias | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Agudización de asma |
| Enfermedades endocrinas | Diabetes mellitus tipo 1 (con complicaciones renales) Diabetes mellitus no insulín dependiente Insuficiencia adrenal primaria Tirotoxicosis (enfermedad de Graves) Hiperaldosteronismo primario |
| Enfermedades renales | Insuficiencia renal crónica Fracaso renal (etiología mixta) Insuficiencia renal terminal Nefropatía Ig A Glomerulonefritis |
| Otras situaciones | Cirrosis hepática Cáncer de pulmón, mama, gastrointestinales Adenoma secretor de hormona adrenocorticotropa Enfermedad de Raynaud Sepsis Granulomatosis de Wegener |

También MR- proADM aporta valor pronóstico en pacientes con neumonía comunitaria, puesto que parece correlacionar con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad^{178,185,189}, permitiendo además la estratificación del

riesgo en pacientes considerados de alto riesgo según la escala de gravedad Índice de Severidad de Neumonía; este marcador peptídico alcanza variada especificidad pero alta sensibilidad y valor pronóstico negativo¹⁹⁰, mostrándose superior a corto y a largo plazo frente a otros marcadores como propéptido natriurético auricular (RM- proANP), PCR, PCT, copeptina, proendotelina-1 (CT-proET-1) y CRB-65 (confusión, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad mayor de 65 años)^{188,189,191}. Cuando se asocia a RM- proADM a estas escalas su valor pronóstico aumenta ligeramente¹⁷⁸. Suponiéndose el biomarcador más fuertemente correlacionado con la predicción de mortalidad, pero también útil como marcador de seguimiento de los efectos en los pacientes ingresados con infecciones de las vías respiratorias inferiores¹⁹², así como para confirmar la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹⁹³.

Por el contrario, Hoeboer y col.¹⁹⁴ al valorar pacientes críticos de UCI con fiebre de reciente comienzo, la PCT superó a RM- proADM en discriminar el riesgo de infección microbiana; mientras que Travaglino y col.¹⁹⁵ consideran que la combinación de ambos biomarcadores en urgencias en pacientes con fiebre ayudan a predecir la evolución durante el ingreso.

Así, se ha encontrado que en los pacientes con fallo cardíaco agudo las cifras de esta proteína en el plasma de los sobrevivientes al proceso fue menor en el ingreso hospitalario que las del grupo que no sobrevivió¹⁷⁴; estas afirmaciones han sido demostradas en diversos estudios, como el estudio BACH (*Biomarkers in Acute Heart Failure*) informando de un valor pronóstico incrementado tanto a corto como a largo plazo¹⁹⁶, por lo que puede considerarse como un biomarcador potente e interesante de la predicción de eventos cardiovasculares, sobretodo aplicable a los sujetos más jóvenes¹⁷⁵.

En este sentido, se han publicado estudios referidos al infarto agudo de miocardio en los que se pone de manifiesto el poder predictivo de la MR- proADM para el fallo cardíaco y la muerte; Khan y col.¹⁵⁵ publicaron en su estudio LAMP (*Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide*) una mediana para los que fallecieron de 1,19 nmol/L con una OR de 4,22, y también mejoró el modelo predictivo cuando se asociaba al NT-proBNP como multimarcador; y

Dhillony col.¹⁹⁷ en el estudio LAMP II referido a pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST hallaron que cifras del biomarcador, en el momento de la admisión, superiores a 1,11 nmol/L identificaban a las personas con mayor riesgo de muerte y apuntaban los beneficios de la revascularización para estos pacientes identificados; a conclusión parecida llegaron Tzikas y col.¹⁹⁸ al proponer la reclasificación de los pacientes con dolor torácico agudo según sus niveles de MR- proADM para eventos cardiovasculares en los siguientes 6 meses desde el momento de la inscripción.

También se ha demostrado su utilidad en un abanico amplio de posibilidades en la predicción de futuros eventos cardiovasculares en pacientes con *angor pectoris* estable¹⁹⁹, pasando por la posibilidad de descartar, con un alto valor predictivo negativo, la hipertrofia ventricular izquierda²⁰⁰; así como se ha mostrado útil como predictor del riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a hemodiálisis²⁰¹, en la insuficiencia cardiaca aguda o en la disnea aguda de diferentes etiologías¹⁷⁷.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La pancreatitis aguda es una enfermedad de curso clínico variable con una mortalidad entre el 15-20% de las formas graves. La mortalidad precoz de la PA está a menudo asociada con el SRIS, resultado de una severa inflamación intra y extrapancreática mediada por citoquinas, con colapso cardiovascular o síndrome de distrés respiratorio agudo; mientras que la morbilidad y mortalidad tardía está asociada con necrosis pancreática infectada y sepsis^{27,28,34,68,90,202,203}.

La disfunción orgánica suele iniciarse entre las 12-72 horas del ingreso, coincidiendo con el pico máximo de citoquinas y de otros mediadores de tipo pro- y antiinflamatorio. Los estudios actuales tratan de determinar cuáles de estos mediadores son más sensibles y específicos para predecir precozmente (en las primeras 24-48 horas) los pacientes que tendrán una mala evolución, antes de que aparezcan las complicaciones⁶⁵.

Detectar de forma temprana pacientes con elevado riesgo para desarrollar una PA grave en Urgencias es de vital importancia, ya que de esto se derivará una estrecha vigilancia, la instauración precoz del tratamiento de las complicaciones sistémicas y seleccionar los pacientes que deben ingresar en la UCI. No hay un método de predicción de gravedad que sea perfecto; ninguno de ellos es capaz de detectar la totalidad de pacientes que van a desarrollar una complicación¹.

La ADM posee efectos bactericidas y antiinflamatorios entre otros. Ha mostrado inhibir la secreción las citoquinas proinflamatorias, así como reducir el aumento de la permeabilidad endotelial generado por especies reactivas de oxígeno, endotoxinas y citoquinas, por lo que podría limitar la formación del exudado inflamatorio^{162,204,205}. También posee una acción inhibitoria en la regulación de la exocitosis del páncreas exocrino. De forma experimental, tratamiento de ADM en ratas con PA (inducida por ceruleina), reduce el daño tisular que parece estar relacionado con el descenso de la infiltración leucocitaria y producción de citoquinas proinflamatorias y/o liberación de metabolitos reactivos de oxígeno¹⁶¹.

La ADM se puede medir de forma indirecta mediante su precursor, RM-proADM, que es más estable y su concentración plasmática se correlaciona con la actividad funcional de la hormona, dado que se liberan de manera estequiométrica. Estudios previos han demostrado su valor pronóstico en distintas formas de SRIS, sepsis y neumonía entre otros.

El paralelismo en los mecanismos fisiopatológicos que conducen al desarrollo del SRIS en enfermedades infecciosas como la sepsis y la neumonía y a la aparición de fracaso orgánico en enfermedades graves de causa no infecciosa, como la PA grave, sugiere que la concentración plasmática de RM-proADM aumenta de forma precoz en estos pacientes y podría utilizarse como un marcador precoz de mala evolución en la pancreatitis aguda.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La concentración plasmática de RM- proADM aumenta en las formas de pancreatitis aguda grave en las primeras 48 horas de evolución, y se comporta de forma similar a otros parámetros clínicos y biológicos utilizados en Urgencias para estimar la gravedad de la PA de forma precoz.

OBJETIVOS

PRINCIPALES

- Describir la concentración plasmática de RM- proADM en la PA a las 12 y 48 horas de la llegada al servicio de Urgencias.
- Analizar los niveles plasmáticos de RM- proADM a las 12 y 48 horas según la gravedad de la PA, de acuerdo con la clasificación de Atlanta de 2012.
- Analizar si los niveles de RM- proADM a las 12 y 48 horas se asocian con las complicaciones y mortalidad de los pacientes con PA.

SECUNDARIOS

- Comparar los niveles plasmáticos de RM- proADM a las 12 y 48 horas de ingreso con otros marcadores clínicos, biológicos y escalas de gravedad de la PA.
- Valorar los distintos marcadores clínicos, biológicos y escalas de gravedad de la PA con la clasificación de gravedad de Atlanta de 2012.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, sobre pacientes ingresados en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) con el diagnóstico de pancreatitis aguda, durante el período del 1 de Mayo de 2010 al 4 de Marzo de 2012.

4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico en el Servicio de Urgencias de pancreatitis aguda: hemos utilizado para el diagnóstico de PA, los criterios definidos internacionalmente aceptados⁶⁷, que establece cuando hay al menos 2 de siguientes 3 criterios: clínica compatible con dolor abdominal agudo, elevación de amilasa o lipasa en suero mayor de 3 veces su valor normal (amilasa sérica mayor de 300 U/L y/o lipasa sérica mayor de 201 U/L) y/o hallazgos característicos de PA en pruebas de imagen, tomografía computarizada, resonancia magnética ó ecografía transabdominal.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.
- Pacientes que no precisan ingreso en UCI por criterios clínicos de gravedad en la primera evaluación en el Servicio de Urgencias.

Criterios de exclusión:

- Pancreatitis aguda con colangitis y/o sepsis de origen hepatobiliar.
- Infección concomitante de origen no biliar (pulmonar, urinaria, cutánea...).
- Pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

4.3 DESARROLLO DEL ESTUDIO

La inclusión del paciente en el estudio se realizó durante la asistencia inicial en el Servicio de Urgencias, una vez comprobados los criterios de inclusión y exclusión.

Los pacientes se reclutaron de forma prospectiva por los facultativos del servicio de Urgencias (días al azar a lo largo del año, durante las 24 horas del día).

Se obtuvo consentimiento informado del paciente para su participación antes de su inclusión en el estudio. El manejo del paciente y el tratamiento aplicado han seguido los protocolos vigentes en el hospital, bajo las indicaciones de los médicos responsables del paciente en cada momento y con total independencia de la participación en el estudio.

Para la obtención de los biomarcadores a estudio se extrajeron muestras de sangre venosa mediante venopunción a cada paciente a su llegada al Servicio de Urgencias, así como a las 12 y 48 horas de su ingreso.

La recogida de datos (Anexo1) se realizó de forma prospectiva durante la asistencia en Urgencias. Al alta, se revisaron las historias clínicas para analizar los datos de evolución y complicaciones durante la hospitalización.

4.4 VARIABLES A ESTUDIO

Se recogieron las variables específicas para determinar la gravedad así como variables clínicas específicas para la determinación de las escalas fisiopatológicas, analíticas, morfológicas y de evolución asociadas a la gravedad según la literatura. La recogida de datos se realizó en papel en un formulario específico diseñado para el estudio (Anexo 1), posteriormente fue tabulado en una base de datos informática diseñada para tal fin.

Variable principal

Diagnóstico de gravedad de la PA establecido por la nueva clasificación revisada de Atlanta de 2012⁶⁷.

Se analizaron las siguientes variables cualitativas nominales policotómicas, categorías:

- **Pancreatitis aguda leve:** se caracteriza por la ausencia tanto de fracaso orgánico como de complicaciones locales o sistémicas.
- **Pancreatitis aguda moderadamente severa:** se caracteriza por la presencia fracaso orgánico transitorio (que se resuelve en 48 horas) y/o complicaciones locales o sistémicas, sin fracaso orgánico persistente (de más de 48 horas de duración).
- **Pancreatitis aguda grave:** se caracteriza por la presencia de fracaso orgánico persistente (de más de 48 horas de duración) que puede comprometer uno o varios órganos.

Definiciones:

- **Fracaso orgánico** se define a una puntuación mayor o igual de 2 de cualquiera de los tres sistemas utilizando la escala pronóstica de Marshall (Anexo 2).

Variables cuantitativas discretas, categorías sistema respiratorio, cardiovascular o renal.

- **Complicaciones locales de la pancreatitis aguda** en la TC abdominal, que incluyen variables cualitativas nominales policotómicas, categorías: colección líquida aguda peripancreática, pseudoquiste pancreático, colección necrótica aguda, necrosis encapsulada y necrosis infectada (definidos en la introducción).
- **Complicaciones sistémicas** definidas como exacerbación de comorbilidades preexistentes.

VARIABLES cualitativas policotómicas, categorías insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática crónica, enfermedad pulmonar crónica, diabetes y enfermedad hepática crónica.

Variables demográficas

- **Edad**

Se valoró la fecha de nacimiento y fecha del ingreso, calculando la edad en el momento del ingreso en Urgencias. Variable cuantitativa continua, categoría años.

Se valoraron edad mayor de 55 y de 75 años. Variables cualitativas dicotómicas, categorías si/no.

- **Sexo**

Variable cualitativa dicotómica, categorías hombre/mujer.

Variables clínicas

- **Peso**

Variable cuantitativa continua, categoría kilogramos.

- **Altura**

Variable cuantitativa continua, categoría metros.

- **Índice de Masa Corporal (IMC)**

Se calculó $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$.

Variable cuantitativa continua, categoría kg/m^2 .

IMC se estableció en rangos. Variable cualitativa ordinal, categorías < 25 , $25-30$ y ≥ 30 .

Obesidad establecida como $IMC \geq 30$. Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.

- **Causa de la PA** (diagnosticada previamente o durante el ingreso).

Variables cualitativas policotómicas, categorías biliar/ alcohólica/ tras CPRE o cirugía previa/ otras causas/no filiada.

- Biliar: se considera cuando se ha encontrado litiasis a nivel de la vesícula biliar o en el conducto biliar común por ecografía, TC o CPRE.
- Alcohólica: se considera consumo regular de alcohol de más de 3 litros al día de cerveza ó más de 120 g/día de alcohol puro en forma de vino o licores ó una ingesta excesiva de alcohol inmediatamente antes del episodio de PA.
- Tras CPRE o cirugía previa
- Otras causas
- Idiopática (no filiada)

- **Episodio de pancreatitis aguda previa**

Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.

- **Colecistectomía previa al ingreso**

Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.

- **Neoplasia maligna y presencia de neoplasia maligna en estadio avanzado**

Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.

- **Enfermedades crónicas** (para el cálculo de APACHE II)

Si el paciente presenta historia de alguna de las siguientes:

- Postoperatorio: programado urgente o médico.
- Hepática: cirrosis (confirmado por biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático (hemorragia digestiva, encefalopatía).
- Cardiovascular: Disnea o angina de reposo, clase IV New York Heart Association (NYHA).
- Respiratoria: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar o dependencia respiratoria.
- Renal: Diálisis crónica.
- Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor (por ejemplo quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides, o enfermedades leucemia, linfoma, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Variables cualitativas dicotómicas, categorías si/no.

- **Presencia de masa o defensa abdominal en la exploración clínica**

Variables cualitativas dicotómicas, categorías si/no.

- **Infiltrados pulmonares o derrame pleural en la radiografía de tórax (realizada a su ingreso)**

Variables cualitativas dicotómicas, categorías si/no.

- **Comienzo de los síntomas**

Establecido desde el inicio de los síntomas hasta su llegada a Urgencias.

Variable cuantitativa discreta, categorías horas.

Se registró en todos los pacientes el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso, y el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la extracción de la muestras. La suma de ambos reflejó el tiempo pasado entre el inicio de los síntomas y la extracción de la muestra.

Variable cuantitativa discreta, categorías horas.

Variables para las escalas fisiopatológicas

Se analizaron variables precisas (al ingreso, a las 12 y 48 horas de hospitalización) para el cálculo de las siguientes escalas:

a) Fallo orgánico (Anexo 3)

Para el cálculo de fallo orgánico de la clasificación de Atlanta 1992, incluye las siguientes variables:

- PaO₂ (≤ 60 mmHg), creatinina sérica (> 2 mg/dl) tras una adecuada rehidratación, u oliguria < 30 ml en 3 horas o 700 ml en 24 horas, presión arterial sistólica (< 90 mmHg), pérdidas de sangre: > 250 ml en una vez o > 500 ml/24 horas, en hematemesis, por sonda nasogástrica o melenas.

Variables cualitativas dicotómicas, categorías si/no.

b) Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) (Anexo 4)

SRIS definido por dos o más de las siguientes variables:

- Frecuencia cardíaca (> 90 latidos por minuto), frecuencia respiratoria (> 20 respiraciones por minuto) o PaCO₂ (< 32 mmHg), temperatura (< 36 °C o > 38 °C) y leucocitos ($< 4.000/mm^3$ o $> 12.000/mm^3$).
- Variables cualitativas dicotómicas, categorías si/no.

c) **Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II)**
(Anexo 5)

Incluye la suma de las siguientes variables cuantitativas discretas, categorías:

- Temperatura (°C), tensión arterial media (calculada), frecuencia cardíaca (latidos por minuto), presión arterial de oxígeno (mmHg), pH, sodio sérico (mEq/l), potasio sérico (mEq/l), creatinina sérica (mg/dl), hematocrito (%), leucocitos (total/mm³), edad (años), escala de coma de Glasgow (puntuación), motivo de ingreso (no quirúrgico, quirúrgico no urgente, quirúrgico urgente), puntuación por enfermedad crónica (descrita previamente).

- Tensión arterial media.

Cálculo de tensión arterial media= Presión arterial diastólica+ 1/3 (Presión arterial sistólica- presión arterial diastólica).

Variable cuantitativa continua, categoría mmHg.

- Escala de coma Glasgow (Anexo 6): establecida según apertura ocular, respuesta verbal y respuesta motora.

Variables cuantitativas discretas, categoría puntuación 3-15.

APACHE II. Variable cuantitativa discreta, categoría puntuación numérica.

Posteriormente APACHE II establecido en: variable cualitativa dicotómica, categorías <8 / ≥8, y en rangos, variable cualitativa ordinal, categoría en intervalos de 5.

d) **Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)** (Anexo 7)

Incluye las siguientes variables cuantitativas ordinales, categorías:

- Presión parcial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (PaO₂/FiO₂), plaquetas/mm³, bilirrubina sérica (mg/dl), tensión

arterial media (mmHg) realizado por el mismo calculo que para APACHE II o necesidad de aminas durante al menos 1 hora (aminas incluyen: dopamina, dobutamina, adrenalina o noradrenalina), escala coma Glasgow, creatinina sérica (mg/dl) o diuresis ml/día.

Se considera fracaso orgánico por la escala de SOFA > 2.

e) **Escala de Ranson** (ajustadas con la etiología) al ingreso y a las 48 horas (Anexo 8)

Escala de Ranson. Variable cuantitativa discreta, categoría puntuación 0-11.

- Al ingreso. Incluye las siguientes variables cualitativas nominales, categorías:
 - En PA no biliar: Edad (> 55 años), leucocitos (>16.000/mm³), glucemia (>200 mg/dl), lactato deshidrogenasa sérica (LDH) (>350 U/L), transaminasa glutámico oxalacética sérica (GOT) (>250 U/L).
 - En PA biliar: Edad (>70 años), leucocitos (>18.000/mm³), glucemia (>220 mg/dl), LDH sérica (>400 U/L), GOT sérica (>250 U/L).
- A las 48 horas. Incluye las siguientes variables cualitativas nominales, categorías:
 - Caída del Hematocrito (>10%), creatinina sérica (>2 mg/dl), PaO₂ (<60 mmHg), calcio sérico (< 8 mg/dl), déficit de bases (>-4 mEq en PA no biliar y >-5 mEq en PA biliar), secuestro de líquido (>6 litros en PA no biliar y >5 litros en PA biliar).
- f) **Escala de Glasgow** (antes de las primeras 48 horas del ingreso). (Anexo 8)

Escala de Glasgow. Variable cuantitativa discreta, categoría puntuación 0-7.

Incluye las siguientes variables cualitativas nominales, categorías:

- Leucocitos ($>15.000/\text{mm}^3$), calcio sérico ($< 8 \text{ mg/dl}$), LDH ($>600 \text{ U/L}$), GOT o transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) ($>200 \text{ UI/L}$), albumina ($<3.2 \text{ g/dl}$), BUN ($>45 \text{ mg/dl}$) y PaO_2 ($<60 \text{ mmHg}$).
- Posteriormente escalas Ranson-Glasgow establecidas en variable cualitativa dicotómica, categorías $\leq 3/ >3$ puntos.

Variables analíticas

- **RM- proADM en plasma**

- Variable cuantitativa continua, categoría nmol/L.
- Determinación a las 12 y 48 horas del ingreso.

- **Hematocrito**

- Variable cuantitativa continua, categoría %.
- Valor de referencia: 36-48%.
- Determinado al ingreso, a las 12 y 48 horas de la hospitalización.

- **Creatinina sérica**

- Variable cuantitativa continua, categoría mg/dl.
- Valor de referencia 0.51-0.95 mg/dl.
- Determinada al ingreso, a las 12 y 48 horas de la hospitalización.

- **Urea sérica para la determinación de Nitrógeno Ureico en Sangre (BUN)**

- Urea sérica variable cuantitativa continua, categoría mg/dl.
- Cálculo de BUN: $\text{Urea (mg/dl)} / 2.1428$.
- BUN variable cuantitativa continua, categoría mg/dl.

- Determinados ambos al ingreso y a las 48 horas de la hospitalización.
- **Amilasa en suero**
 - Variable cuantitativa continua, categoría U/L.
 - Valor de referencia: 28-100 U/L.
 - Determinada al ingreso.
- **Procalcitonina (PCT) plasmática**
 - Variable cuantitativa continua, categoría ng/ml.
 - Valor de referencia: 0-0.5 ng/ml.
 - Determinada a las 12 y 48 horas del ingreso.
- **Proteína C reactiva (PCR)**
 - Variable cuantitativa continua, categoría mg/dl
 - Valor de referencia: 0-0.5 mg/dl
 - Determinada a las 48 horas del ingreso
 - Se transformó PCR de mg/dl a mg/l (multiplicando x 10)

Variables morfológicas

- **Radiografía de tórax**
 - Presencia de derrame pleural y/o infiltrados pulmonares
 - Variables cualitativas dicotómicas, categorías si/no.
- **Ecografía abdominal**

Variable cualitativa dicotómica, categoría litiásica/ no litiásica.

Momento de su realización tras el ingreso. Variable cuantitativa discreta, categorías días.

- **Tomografía computarizada (TC) abdominal** (con contraste)

Con los criterios tomográficos según la clasificación de Balthazar (Anexo 9)

- Variables cualitativas nominales policotómicas, categorías A, B, C, D, E.
- Variables cualitativas nominales policotómicas, categorías pseudoquiste, necrosis intrapancreática, necrosis extrapancreática comprobada por TC con contraste o intraoperatoria, necrosis infectada y absceso

Complicaciones locales (clasificación Atlanta 2012). Variables cualitativas nominales policotómicas, categorías colección líquida aguda peripancreática, pseudoquiste pancreático, colección necrótica aguda, necrosis encapsulada y necrosis infectada (incluidos en la variable principal y definidos en la introducción).

Momento de su realización tras el ingreso. Variable cuantitativa discreta, categorías días.

Momento desde el inicio de los síntomas hasta la realización del TC. Variable cuantitativa discreta, categorías días.

- **Colangiografía Magnética abdominal**

Similares variables que para TC abdominal

Variables relacionadas con las complicaciones durante su ingreso

- **Exacerbación de comorbilidades previas** (incluidas en la variable principal)
- **Complicaciones infecciosas sistémicas**
 - Infección pulmonar
 - Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.

- Definido por clínica de infección respiratoria documentada en la historia clínica.
- Infección de catéter
 - Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.
 - Definido por la presencia de signos locales de infección en el punto de entrada del catéter, documentado en la historia clínica.
- Infección del tracto urinario
 - Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.
 - Definido por la presencia de piuria y bacteriuria significativa, documentada en la historia clínica.
- **Complicaciones sistémicas**
 - Coagulación intravascular diseminada (CID)
 - Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.
 - Definido como: disminución de índice tiempo de protrombina < 70% y trombopenia < 100.000/mm³ e hipofibrinogenemia < 100 mg/dl y elevación de dímero D > 250 ng/ml.
 - Hiperglucemia
 - Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.
 - Definido como: glucemia >120 mg/dl, de forma persistente y que necesita insulina terapéutica para su control.
 - Hipocalcemia
 - Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.
 - Definido como: calcemia <8 mg/dl de forma persistente y que necesita calcio terapéutico.
 - Encefalopatía pancreática
 - Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.

- Definido como: disminución de la conciencia, con GCS < 14 con trastornos del comportamiento, en forma de agitación, euforia o síndrome confusional; alteración del estado de vigilia con obnubilación; Electroencefalograma inespecífico; TC craneal normal y líquido cefalorraquídeo con disociación albúmino-citológica. Deben excluirse el síndrome de abstinencia alcohólica, la encefalopatía hepática, otros desórdenes metabólicos (como la acidosis hiperosmolar, hipoglucemia, hipofosfatemia, hipernatremia, etc.) y las alteraciones secundarias a la sepsis o al estado de shock.

Variables relacionadas con el tratamiento

- Necesidad de fluidoterapia intensiva
 - Definida como: la administración de más de 5 litros en PA litiásica ó más de 6 litros en la PA no litiásica en 24 horas.
 - Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.
- Necesidad de inótropos
 - Definida como: uso de dopamina, dobutamina o noradrenalina en el tratamiento.
 - Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.
- Necesidad de tratamiento antibiótico
 - Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.
- Necesidad de intervención
 - Quirúrgica: necrosectomía
 - Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.
 - Drenaje percutáneo guiado por TC
 - Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.

- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.

Variables relacionadas con la evolución

- Ingreso en UCI

Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.

- Fecha de ingreso y fecha de alta en UCI

- Cálculo de días de estancia en UCI: la diferencia desde fecha de ingreso en UCI hasta la fecha de alta en UCI.
- Variable cuantitativa discreta, categoría días.

- Mortalidad hospitalaria

- Definido como fallecimiento durante el ingreso por cualquier causa en cualquier servicio.
- Variable cualitativa dicotómica, categorías si/no.

- Estancia hospitalaria total

- Calculado con la diferencia desde fecha de ingreso hasta la fecha de alta), independientemente del ingreso en uno o varios servicios.
- Variable cuantitativa discreta, categoría días de hospitalización.

Definiciones

- **Hemoconcentración:** hematocrito mayor de 44% en las tres determinaciones (al ingreso, a las 12 y 48 horas).
- **Persistente:** presencia de fallo orgánico, SRIS ≥ 1 o SOFA > 2 en las 3 determinaciones (al ingreso, a las 12 y 48 horas).

- **Transitorio:** presencia de fallo orgánico, SRIS ≥ 1 o SOFA > 2 en alguna de las tres determinaciones (al ingreso, a las 12 y 48 horas) de menos de 48 horas.

4.5 MATERIALES

Procesamiento de muestras biológicas

Para la determinación de Región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) se emplearon muestras de sangre con Ácido etilendiamonotetraacético (EDTA), se centrifugaron y se separaron las alícuotas de plasma. Las muestras de plasma se congelaron a -80°C hasta el momento de su determinación. La determinación de RM-proADM se realizó mediante una técnica inmunofluorescente automatizada basada en la tecnología TRACE (*Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*) en el sistema KRYPTOR de ThermoFisher Scientific. Los valores de referencia de RM-proADM fueron 0.05-100 nmol/L.

Para la determinación de las analíticas, las muestras de sangre total con EDTA como anticoagulante, fueron remitidas al Servicio de Hematología donde se realizó un hemograma completo en la siguiente media hora a su extracción. Las muestras de suero y sangre con EDTA se enviaron al Servicio de Bioquímica donde fueron centrifugadas y procesadas (PCR y resto de bioquímica) siguiendo el procedimiento de habitual de rutina del hospital.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado en primer lugar un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas media y desviación estándar (DE) y para variables sin distribución normal, mediana e rango intercuartílico.

Para analizar la relación entre las variables a estudio, se ha realizado un análisis bivalente. Se ha utilizado correlación de Pearson o Spearman para evaluar relación lineal entre dos variables cuantitativas continuas, el coeficiente

de correlación puede tomar valores entre -1 y 1, indicando el 0 nula correlación entre las variables. Se ha aplicado el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas, y se ha sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplen los criterios de aplicación.

Para comparar medias entre grupos independientes se ha utilizado el test U Mann-Whitney para dos grupos y el test de Kruskal Wallis para k grupos. Si la variable continua sigue distribución normal se ha utilizado el test T de Student o ANOVA según los grupos a estudio. Para analizar normalidad de las variables, se ha empleado el Test de Komolgorov-Smirnov.

Se ha establecido el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Para toda la investigación se ha utilizado el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

4.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Consentimiento informado y confidencialidad de los datos.

Se trata de un estudio observacional sin interferencia con la práctica asistencial que no implicó ninguna intervención ni modificación del protocolo local del centro en cuanto a la asistencia del paciente, por lo que no se alteró en modo alguno el tratamiento médico de los pacientes incluidos durante el desarrollo del estudio.

Con el fin de cumplir con la ley 41/2002 reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, se informó a los pacientes de forma verbal y escrita y se obtuvo su consentimiento (Anexo 10) para la incorporación al estudio, recogida de datos clínicos y realización del seguimiento.

Los datos fueron tratados siguiendo las normas de seguridad y confidencialidad propias de este tipo de estudios. El anonimato del paciente se mantuvo en todo momento.

Aprobación por el Comité Ético

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con fecha 16-3-11, Acta N° 04/2011 (Anexo 11), así como por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) (código PIRR/00029).

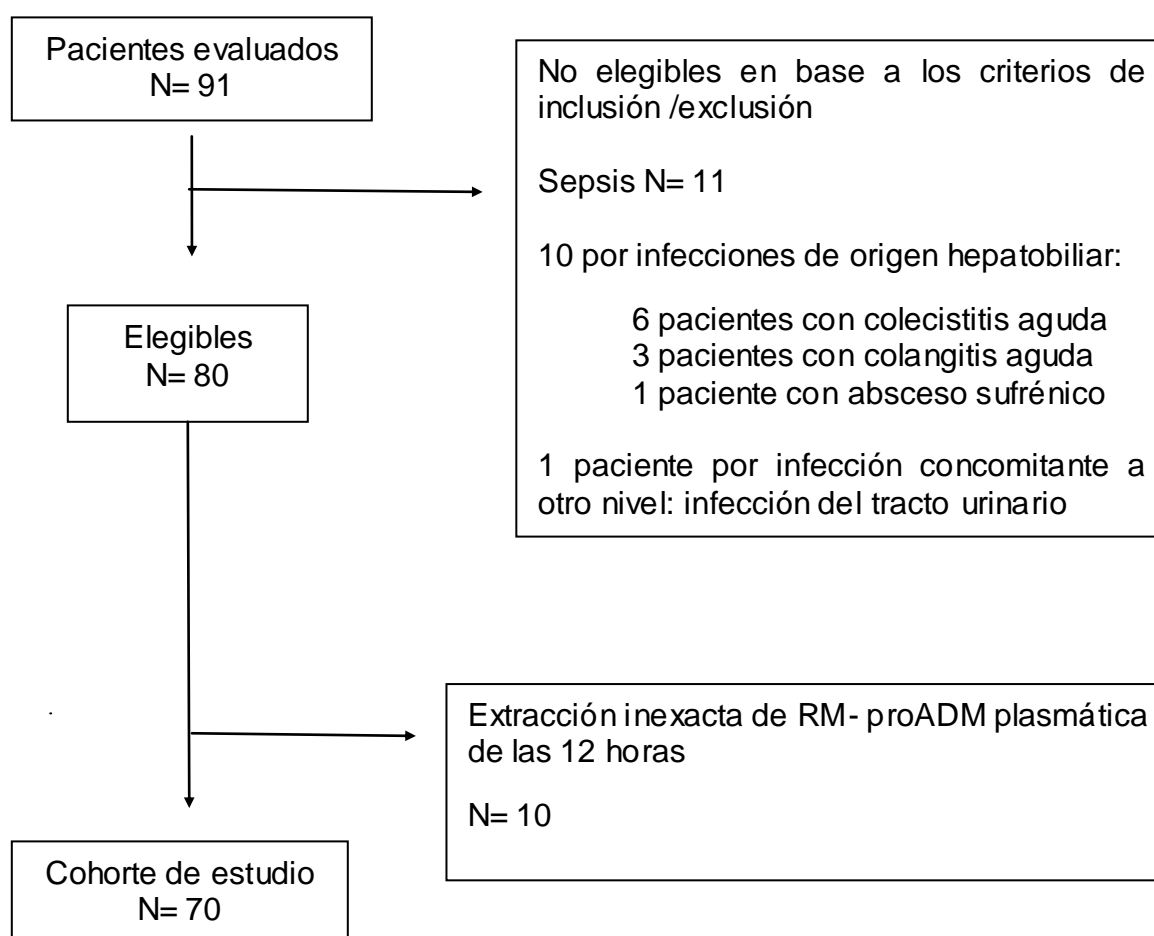
4.8 RECURSOS FINANCIEROS

La financiación de los medios materiales necesarios para la realización de este estudio se obtuvo a través de una beca de ayuda a la investigación solicitada a ThermoFisher Scientific por un importe total de 5.000 euros, destinados a la adquisición de los reactivos para la determinación de MR- proADM. El importe de la beca fue gestionado a través del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (código PIRR/00029).

V. RESULTADOS

Se reclutaron un total de 91 pacientes en el periodo de estudio, de los cuales 21 pacientes fueron excluidos. Por lo que contamos finalmente con 70 pacientes para el análisis de los datos. Los datos parecen reflejados en la figura 5.

Figura 5. Diagrama de flujo de reclutamiento de pacientes con PA en el estudio



5.1 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, ETIOLOGÍA Y ANTECEDENTES PERSONALES

Características demográficas

32 hombres y 38 mujeres fueron incluidos en el estudio. Esto supuso que un 54,3% de los pacientes fueron mujeres, frente al 45,7% de los hombres, como se puede observar en la figura 6.

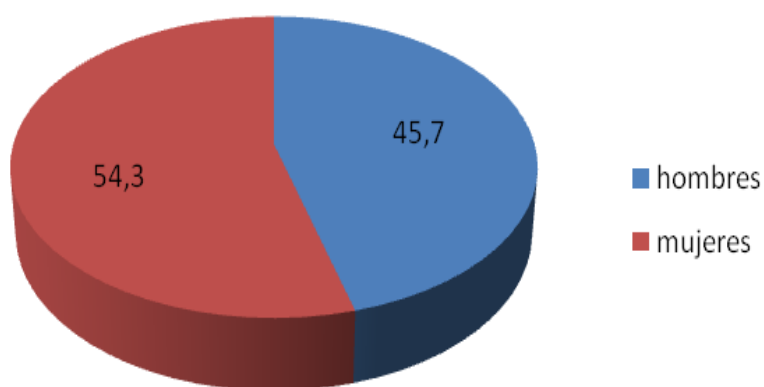


Figura 6. Distribución por sexo (%).

La edad media de los pacientes fue de 67,9 años, con una desviación estándar de 15,9. La media de edad fue ligeramente superior en los hombres (68,6 años) que en las mujeres (67,2 años). El paciente más joven tuvo 25 años y el más anciano tenía 94. El 84,3% de los pacientes tuvieron más de 55 años y el 31,4% más de 75. Esta información se puede ampliar en la tabla 18.

Tabla 18. Descriptivo de la edad de los pacientes global y por sexo.

| | Global | Hombres | Mujeres |
|----------------------------|--------|---------|---------|
| Media | 67,9 | 68,6 | 67,2 |
| Desviación Estándar | 15,9 | 15,0 | 16,7 |
| Mínimo | 25 | 39 | 25 |
| Máximo | 94 | 90 | 94 |

Etiología de la PA y su relación con el sexo y la edad

El 62,9% de las pancreatitis fueron de causa litiásica (44 pacientes), con una distribución similar para ambos sexos, y en el 7,1% fueron de causa enólica, correspondiendo todos los casos a pacientes varones (p: 0,011). En 15 pacientes (21,4% de los casos) no pudo identificarse la causa, no existiendo diferencias por sexo. Estos resultados se pueden observar en la tabla 19.

La edad media de los pacientes con PA enólica fue de $44,9 \pm 8,1$ años y la edad de los pacientes con PA litiásica fue de $70,9 \pm 13,1$ años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 19. Etiología de la PA y su relación con el sexo.

| Etiología | N (%) | Varones N (%) | Mujeres N (%) | p |
|---|-----------|------------------|------------------|---------------|
| Litiásica | 44 (62,9) | 21 (65,6) | 23 (60,5) | NS |
| Enólica | 5 (7,1) | 5 (15,6) | 0 (0,0) | 0,011* |
| Vasculitis | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 1 (2,6) | NS |
| Tras cirugía previa o CPRE ¹ | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 1 (2,6) | NS |
| Autoinmune | 2 (2,9) | 0 (0,0) | 2 (5,3) | NS |
| Viral | 2 (2,9) | 0 (0,0) | 2 (5,3) | NS |
| No filiada | 15 (21,4) | 6 (18,8) | 9 (23,7) | NS |

* resultados estadísticamente significativos para el test de Chi cuadrado.1. PA tras cirugía de colección hepática: No hubo ningún paciente tras CPRE. NS: no significativo.

En 23 pacientes existió una pancreatitis previa (32,9% de los casos). Ésta fue de causa litiásica en 10 pacientes y no litiásica en 13, no observándose

diferencias estadísticamente significativas. Se produjeron pancreatitis en 10 pacientes colecistectomizados. En 7 la pancreatitis fue de causa no litiasica, frente a 3 en los que sí lo fue. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p: 0,020$).

Obesidad

El 46,8% de los pacientes (29 pacientes) tenían un IMC entre 25 y 30, seguido del 27,4% (17 sujetos) que tenían un IMC de menos de 25. El 25,8% de los pacientes (16) eran obesos (IMC >30). Esta distribución se puede observar en la figura 7.

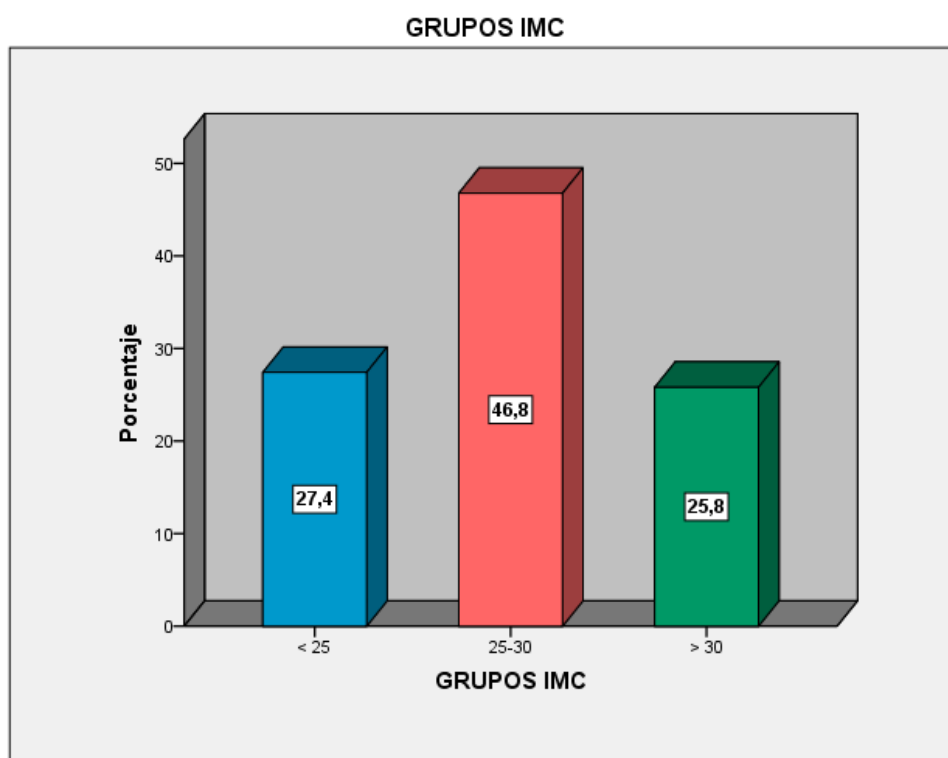


Figura 7. Distribución del IMC (%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexo, siendo similar la proporción de hombres y mujeres según el IMC. No obstante, sí que se observaron más mujeres que hombres con IMC >30 (12 mujeres frente a 4 hombres), aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas

(figura 8). Tampoco se observaron diferencias en el IMC por causa litiásica o enólica (p: 0,571) (figura 9).

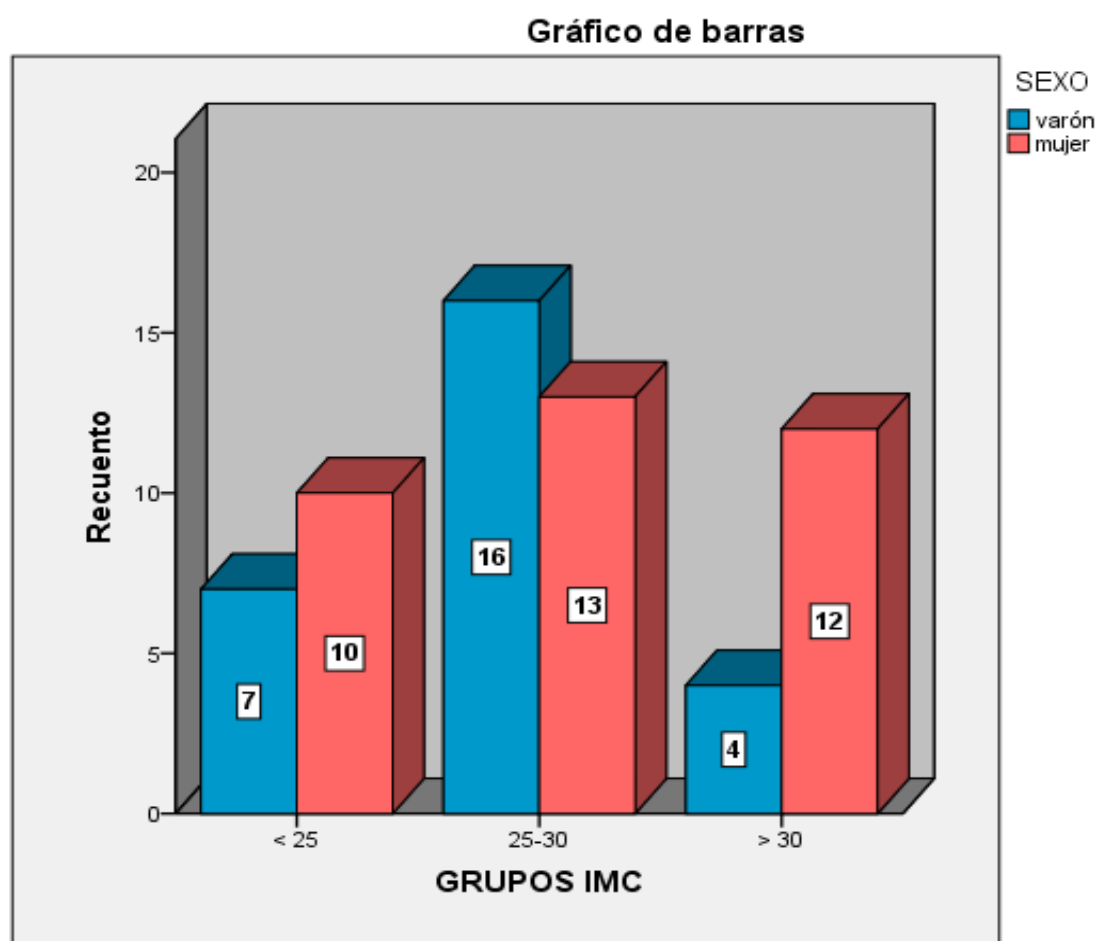


Figura 8. Distribución del IMC según el sexo.

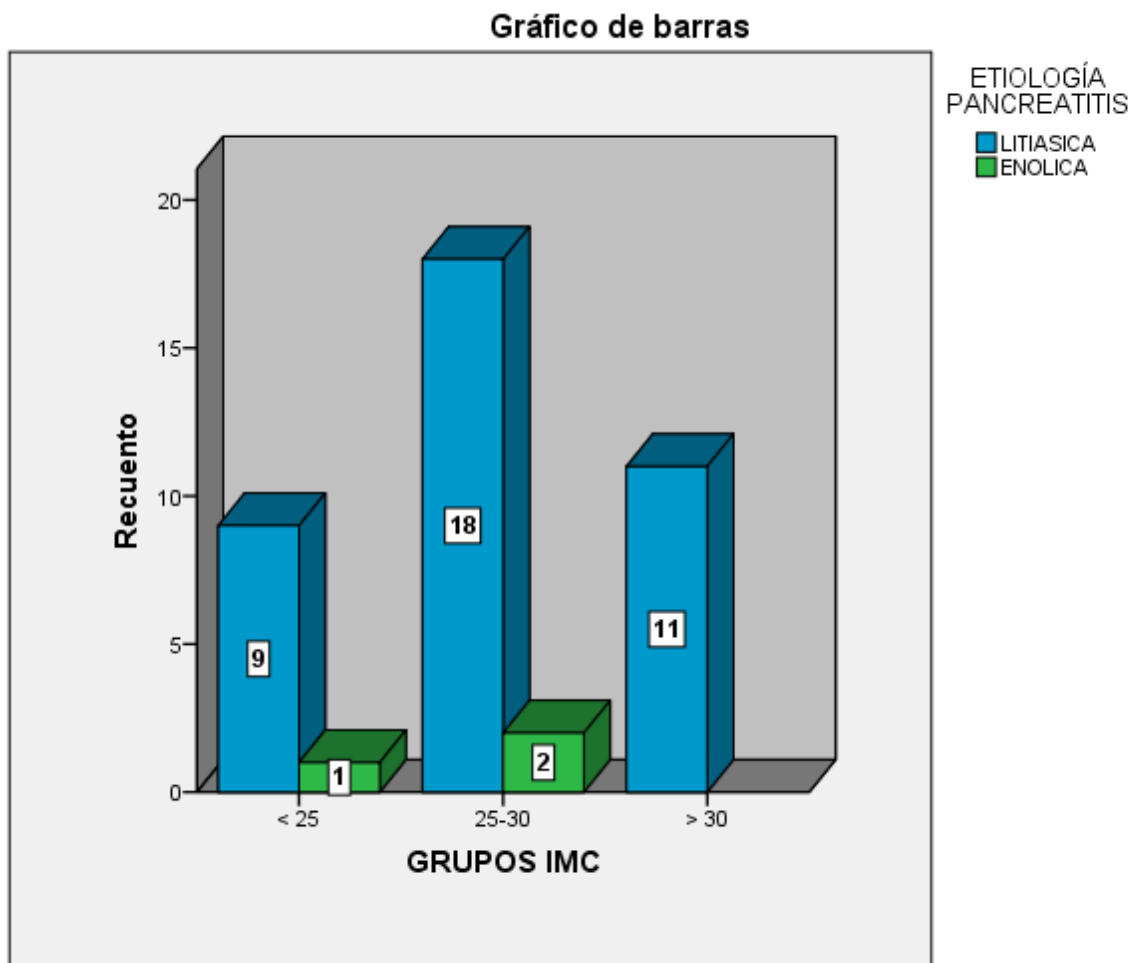


Figura 9. Distribución del IMC según la etiología.

La edad media de los pacientes con obesidad (IMC >30) fue de 72,9 años. Esta edad fue superior a la de los pacientes con IMC < de 25 (64,2 años de media) e IMC 25-30 (67,8 años de media). Estas diferencias no fueron, sin embargo, estadísticamente significativas (p: 0,283).

Comorbilidades de los pacientes con PA en el momento del ingreso

El 80,0% de los pacientes (56 sujetos) no presentaba comorbilidades. 12 pacientes tuvieron una comorbilidad y en 2 pacientes se encontraron 2 comorbilidades (ver tabla 20).

Tabla 20. Presencia de comorbilidades.

| | N | % |
|---------------------------|----------|----------|
| Sin comorbilidades | 56 | 80,0 |
| 1 comorbilidad | 12 | 17,1 |
| 2 comorbilidades | 2 | 2,9 |

En el momento del ingreso, 7 pacientes (10,0%) tenían una neoplasia. Además, 3 pacientes estaban en el postoperatorio y otros 3 tenían una enfermedad respiratoria. Otras comorbilidades observadas fueron la presencia de neoplasias avanzadas y hepatopatías. Esta información se encuentra disponible en la tabla 21.

Tabla 21. Tipo de comorbilidades.

| | N | % |
|---------------------------------|----------|----------|
| Postoperatorio | 3 | 4,3 |
| Hepatopatía | 1 | 1,4 |
| Patología cardiovascular | 0 | 0,0 |
| Enfermedad respiratoria | 3 | 4,3 |
| Enfermedad renal | 0 | 0,0 |
| Neoplasia | 7 | 10,0 |
| Neoplasia avanzada | 2 | 2,9 |

5.2 DESCRIPCIÓN DE LA GRAVEDAD Y MORTALIDAD

5.2.1 Gravedad según criterios Atlanta 2012

La mayor parte de los pacientes (44 sujetos, que supuso un 62,9%) fueron clasificados como leves, 23 pacientes moderadamente graves y 3 como graves. Estos datos se pueden observar en la figura 10.

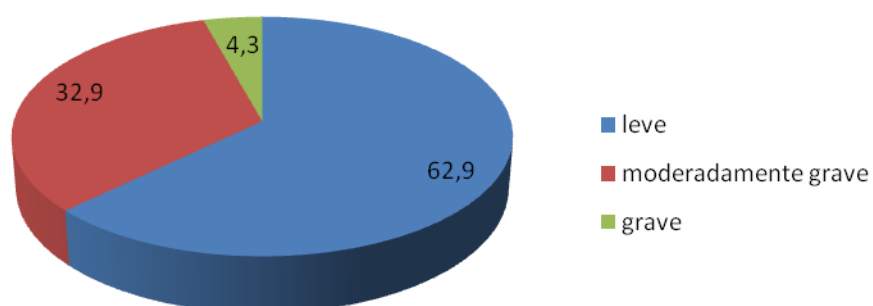


Figura 10. Gravedad de los pacientes (%).

La gravedad de los pacientes se estableció según la relación de los siguientes hallazgos: fracaso orgánico, exacerbación de comorbilidades y complicaciones locales; como se encuentra disponible en la tabla 22.

Se pudo observar exacerbación en la comorbilidad de los pacientes, produciéndose en el 4,3% de los casos fibrilación auricular con insuficiencia cardíaca. Estos resultados se pueden consultar en la tabla 23.

Tabla 22. Descripción de la gravedad según la clasificación de Atlanta 2012.

| | | PA leve | PA moderadamente grave | PA grave |
|---------------------------------------|-----------|------------------|------------------------------|----------------|
| | N= 70 (%) | N= 44 (62.9%) | N= 23 (32.9%) | N= 3 (4.3%) |
| Fracaso orgánico | | | | |
| Ausente | 59 (84,3) | 44 (100) | 15 (65,2) | 0 |
| Transitorio | 8 (11,4) | 0 | 8 (34,8) | 0 |
| Persistente | 3 (4,3) | 0 | 0 | 3 (100) |
| Exacerbación de comorbilidades | 7 (10,0) | 0 | 6 (26) | 1 (33,3) |
| Complicaciones locales | 17 (24,3) | 0 | 15 (65,2) | 2(66,6) |
| Colección líquida peripancreática | 10 (14,3) | 0 | 10 (43,8) | 0 |
| Pseudoquiste | 1 (1,4) | 0 | 1 (4,3) | 0 |
| Colección necrótica aguda | 4 (5,7) | 0 | 3 (13) | 1 (33,3) |
| Necrosis encapsulada | 2 (2,8) | 0 | 1 (4,3) | 1 (33,3) |

Tabla 23. Exacerbación de comorbilidades previas.

| | N | % |
|-----------------------------------|---|-----|
| EPOC exacerbado | 1 | 1,4 |
| Fibrilación auricular e IC | 3 | 4,3 |
| Insuficiencia respiratoria | 1 | 1,4 |
| Ascitis cirrótico | 1 | 1,4 |
| HTA descompensada | 1 | 1,4 |

IC, insuficiencia cardíaca

Se realizó TC y/o RM abdominal a 53 pacientes. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta la realización del TAC fue de 4,5 días de media, con una mediana de 5 días. La desviación estándar fue de 2,6 días. El mínimo tiempo transcurrido fue de 0 días y el máximo de 9.

En relación a las complicaciones locales detectadas por la TC abdominal, en 36 pacientes (67,9%) no se apreciaron complicaciones locales (de estos, la TC fue

normal en 12 [22.5%] pacientes y en 24 [45.3%] se apreció leve inflamación pancreática), seguido del 18,9% donde se observó la presencia de colección líquida peripancreática.

a. Gravedad y su relación con la mortalidad y estancia media

La mortalidad global de nuestra serie fue de 4 pacientes (5,7%), uno en el grupo de PA grave (33%) y tres en el grupo de PA moderadamente grave (13%). Se estudió la asociación entre la gravedad de los pacientes y la mortalidad (figura 11) observando un aumento de la mortalidad a medida que se incrementaba la gravedad (p: 0,0010).

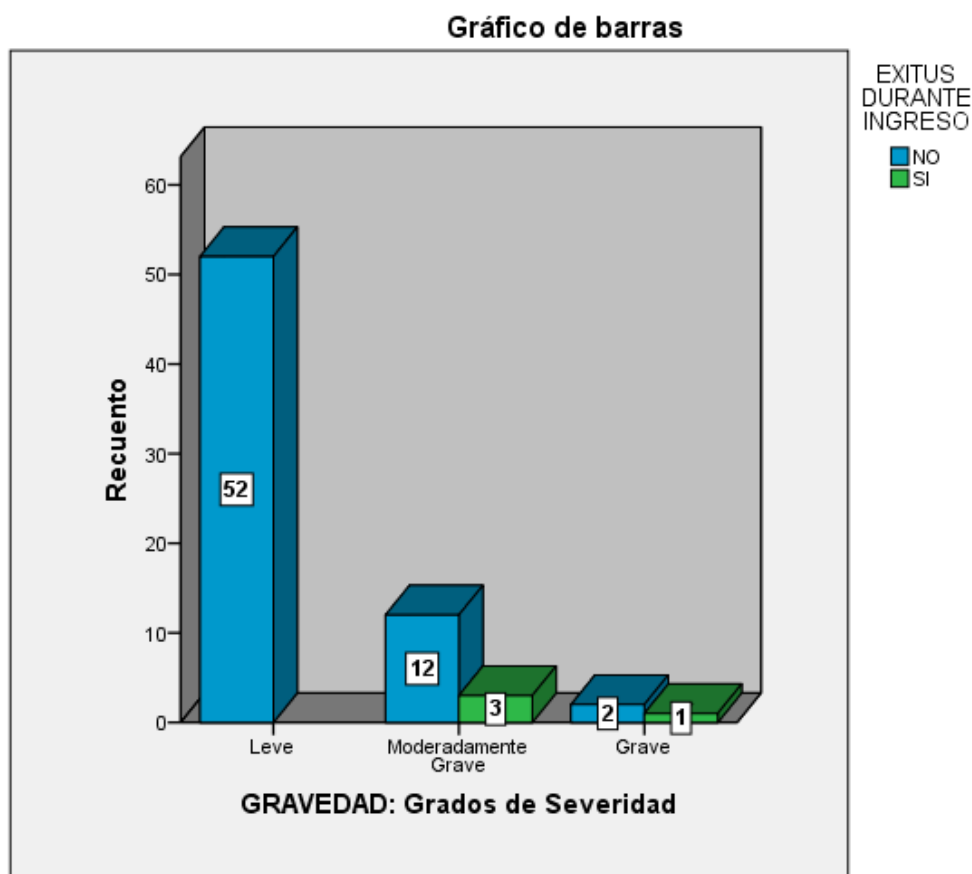


Figura 11. Relación gravedad y mortalidad (%).

Fallecieron 2 pacientes en la 1ª semana (en concreto 1 paciente en las primeras 24 horas y otro el 4º día), y 2 pacientes entre la 4ª-8ª semana (a los 27 días y a los 54 días).

La estancia de los pacientes fue de $11,5 \pm 8,6$ días con un mínimo de 1 día y máximo de 54 días. La mediana fue de 10 días, no siguiendo esta variable una distribución normal ($p: <0,001$). La estancia hospitalaria fue mayor en el grupo de pacientes graves (32 días) frente a aquellos con PA moderadamente grave (11 días) y PA leve (9 días), pero sin apreciar diferencias estadísticamente significativas ($p: 0,052$) (figura 12).

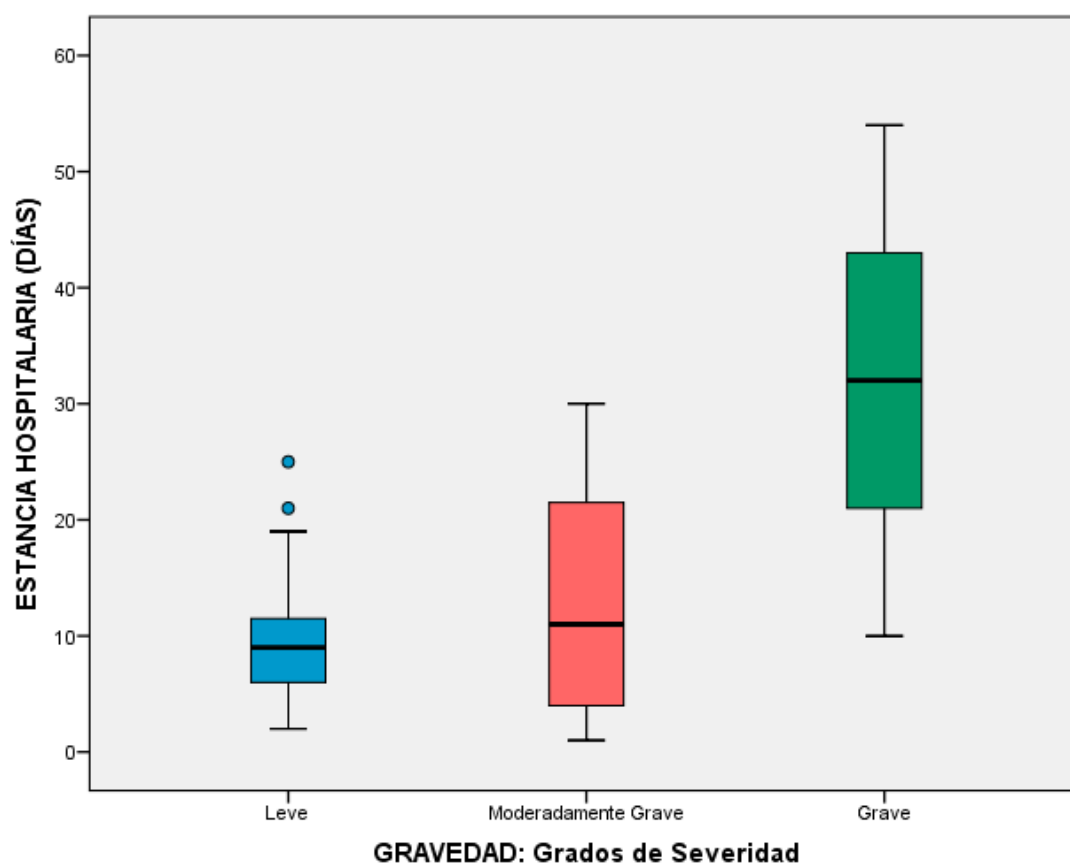


Figura 12. Relación gravedad y estancia media hospitalaria (días).

b. Fracaso orgánico y su relación con la mortalidad y estancia hospitalaria

Se observó (figura 13), que a medida que aumenta la gravedad del fracaso orgánico, aumenta el porcentaje de éxitos. Así, de los pacientes sin fracaso orgánico se observó un caso (1,7%) de éxitos (que estaba dentro de los clasificados como PA moderadamente grave), por el contrario 2 (25%) pacientes fallecieron en aquellos con fracaso orgánico transitorio y 1 (33%) de los que presentaron fracaso orgánico persistente. Estas diferencias según gravedad fueron estadísticamente significativas ($p: 0,003$).

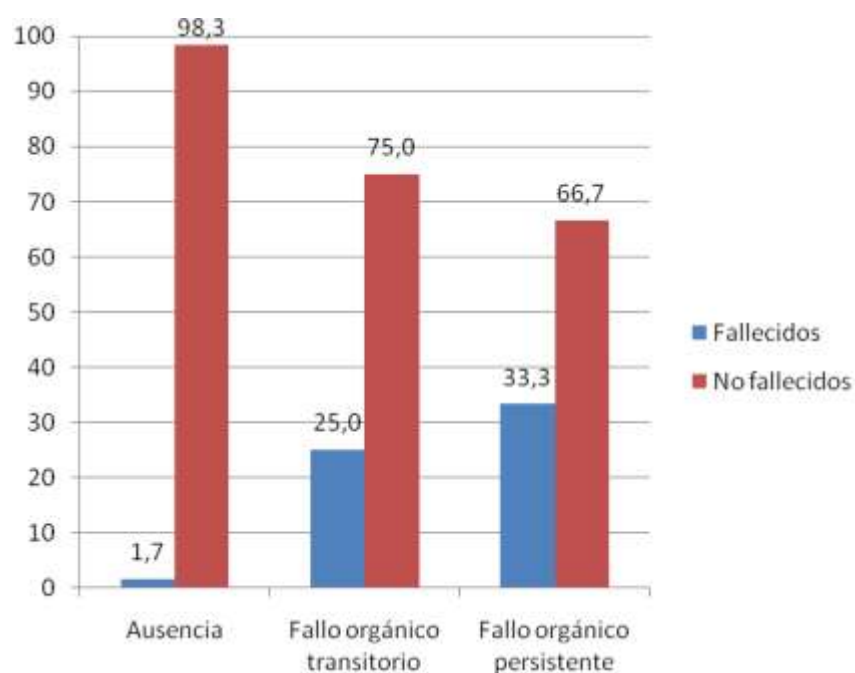


Figura 13. Distribución de los éxitos según fallo orgánico (Clasificación de Marshall: Atlanta 2012) (%).

En cuanto a la relación entre el fracaso orgánico y la mortalidad, se pudieron observar diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en los pacientes con fracaso orgánico persistente ($p: <0,001$) con una mayor

mortalidad en los pacientes con fracaso orgánico. También se observaron diferencias en la mortalidad según si el fracaso orgánico era único o múltiple, de modo que a mayor número de órganos involucrados, existía una mayor mortalidad.

Por último, se observó una mayor mortalidad en los pacientes con insuficiencia respiratoria que en aquellos que no la tenían, ($p: <0,001$). No se encontraron diferencias según la existencia de hipotensión al ingreso y no pudieron comprobarse en los pacientes según insuficiencia renal, ya que ninguno de los sujetos incluidos en el estudio tenían una creatinina >2 mg/dl en el momento del ingreso. Estos resultados se pueden encontrar en la tabla 24.

Tabla 24. Fracaso orgánico y mortalidad.

| | No fallecidos | Fallecidos | p |
|---------------------------------------|------------------|------------|-------------------|
| Fracaso orgánico según órganos | | | |
| Ausencia de Fracaso orgánico | 62 (93,9) | 2 (50,0) | <0,001* |
| Fracaso orgánico único | 4 (6,1) | 1 (25,0) | |
| Fracaso orgánico múltiple | 0 (0,0) | 1 (25,0) | |
| Según los órganos afectados | | | |
| Insuficiencia respiratoria | 1 (1,5) | 2 (50,0) | <0,001* |
| Insuficiencia renal | NC | NC | NC |
| Hipotensión al ingreso | 3 (4,5) | 1 (25,0) | NS |

*Diferencias estadísticamente significativas para el test de Chi cuadrado. NC: no calculado (no existencia de casos con insuficiencia renal al ingreso). NS: no significativo.

Se estudió la duración de la estancia según el fracaso orgánico existente. En los pacientes con ausencia de fracaso orgánico la mediana de estancia fue de 10 días con un rango entre 1 y 27 días. Los pacientes con fracaso orgánico transitorio tuvieron una mediana de estancia de 7 días, y el rango osciló entre 1 y 30 días. Por último, los pacientes con fallo orgánico persistente, tuvieron una

mediana de ingreso de 32 días, con un rango entre 10 y 54 días. Pese a estos resultados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la estancia según el tipo de fracaso orgánico ($p: 0,096$) (figura 14).

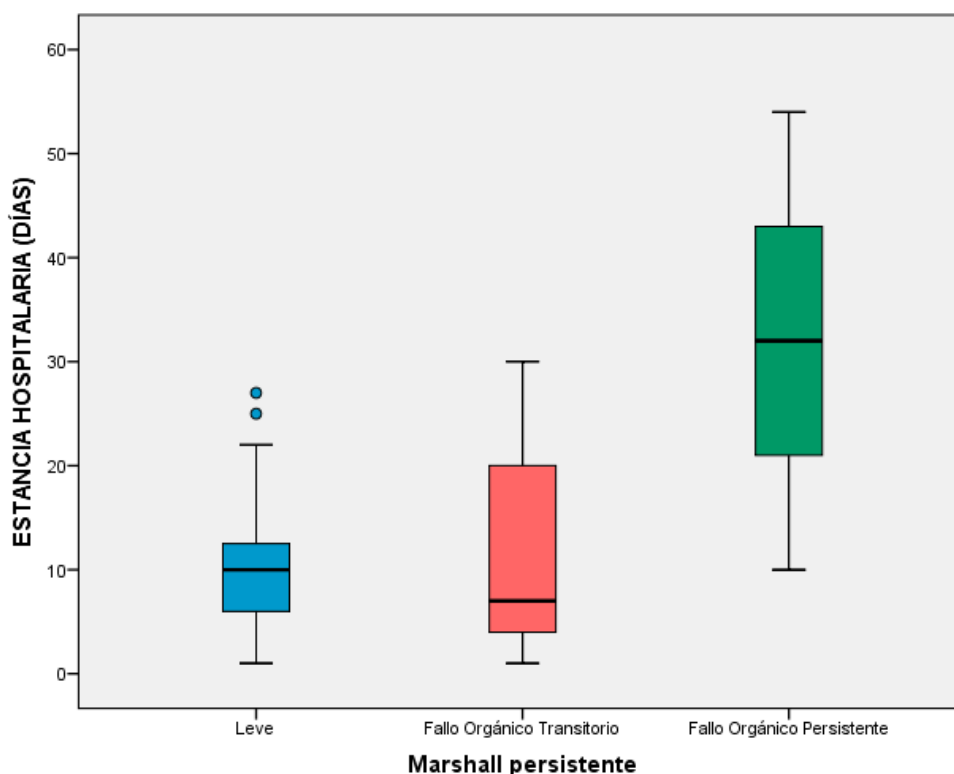


Figura 14. Relación fracaso orgánico y estancia hospitalaria (días).

c. Complicaciones locales y su relación con la mortalidad y estancia hospitalaria

Al explorar la relación entre las complicaciones locales y la mortalidad se observó como los pacientes con necrosis encapsulada fueron proporcionalmente los que más fallecieron, seguido de los que presentaron una colección necrótica aguda y posteriormente aquellos con una colección líquida peripancreática. En los pacientes sin complicaciones no existió ningún caso de éxitus. Las diferencias encontradas para la mortalidad fueron estadísticamente significativas ($p: 0,026$). Estos resultados están disponibles en la tabla 25.

Tabla 25. Complicaciones locales y su relación con la mortalidad.

| | N (%) | Fallecidos N (%) | No fallecidos N (%) |
|--|--------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Colección líquida aguda peripancreática | 10 (14,3) | 1 (10,0) | 9 (90,0) |
| Pseudoquiste pancreático | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 1 (100,0) |
| Colección necrótica aguda | 4 (5,6) | 1 (25,0) | 3 (75,0) |
| Necrosis encapsulada | 2 (2,8) | 1 (50,0) | 1 (50,0) |

En relación a la estancia hospitalaria, la mayor estancia se detectó en los pacientes con necrosis encapsulada (mediana: 38 días) seguido de los pacientes con colección líquida aguda peripancreática (mediana: 19 días). El paciente que más tiempo estuvo ingresado estuvo en el hospital durante 54 días y era un paciente con necrosis encapsulada. Las diferencias en la duración de la estancia según el tipo de complicación local existente fueron estadísticamente significativas (p: 0,008). Aquellos pacientes con TC normal tuvieron una mediana de 9,5 días de estancia, siendo el mínimo de 2 días de ingreso y el máximo de 25. Los resultados completos están disponibles en la tabla 26.

Tabla 26. Complicaciones locales y su relación con la estancia (días).

| | Mediana | Mínimo | Máximo |
|--|----------------|---------------|---------------|
| Colección líquida aguda peripancreática | 19,0 | 8 | 30 |
| Pseudoquiste pancreático | NC | NC | NC |
| Colección necrótica aguda | 7,5 | 1 | 32 |
| Necrosis encapsulada | 38,0 | 22 | 54 |

NC: no calculada (sólo existe un paciente con esta complicación)

5.2.2 Gravedad según criterios de Atlanta 1992

Según los criterios de Atlanta 1992, la mayoría de los pacientes (81,4%) fueron clasificados como pacientes leves. Al comparar la clasificación de Atlanta 1992 y la versión revisada 2012, vemos que en ambas clasificaciones el grupo más numeroso es el clasificado como leve (81,4% y 62,9% respectivamente). En la clasificación de Atlanta revisada 2012 sólo 3 pacientes fueron clasificados como graves, frente a los 13 de la clasificación de 1992. Estos resultados se encuentran en la tabla 27.

Tabla 27. Distribución de los pacientes con PA según la clasificación de gravedad de Atlanta 1992 y revisada 2012.

| | Clasificación de Atlanta 1992 | | Clasificación de Atlanta revisada 2012 | |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------|---|----------|
| | N (%) | Exitus | N (%) | Exitus |
| Leve | 57 (81,4) | 0 | 44 (62,9) | 0 (0,0) |
| Moderadamente grave | - | - | 23 (32,9) | 3 (75,0) |
| Grave | 13 (18,6) | 4 (100,0) | 3 (4,3) | 1 (25,0) |

Según la clasificación de Atlanta 1992, los 4 sujetos que fallecieron estuvieron clasificados como graves. Estas diferencias en la distribución de la mortalidad fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Por otro lado, la mayoría de los fallecidos (3) fueron clasificados como moderadamente graves según la clasificación de Atlanta revisada 2012, existiendo también diferencias estadísticamente significativas ($p: 0,010$).

5.2.3 Gravedad y mortalidad según las características clínicas, antecedentes personales y etiología

Se valoró la gravedad de los pacientes en función de sus características clínicas, antecedentes personales y la etiología. Estos resultados están disponibles en la tabla 28. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la gravedad, en función de si el paciente era obeso o no ($p: 0,015$). En el resto de las características estudiadas, la gravedad fue similar para las categorías analizadas.

Tabla 28. Gravedad de los pacientes y sus características clínicas, antecedentes personales y etiología.

| | N (%) | PA Leve N= 44 | PA Moderadamente grave N= 23 | PA Grave N= 3 | p |
|--|-------------|------------------|---------------------------------------|---------------------|---------------|
| Características demográficas | | | | | |
| Varones | 32 (45,7) | 19 (43,2) | 13 (56,5) | 0 (0,0) | NS |
| Edad media (años) (media \pm DE) | 67,9 (15,9) | 65,8 (16,5) | 72,7 (14,1) | 75,0 (4,2) | NS |
| Edad > 75 años | 22 (31,4) | 15 (34,1) | 6 (26,1) | 1 (33,3) | NS |
| Etiología | | | | | |
| Litiásica | 44 (62,9) | 27 (61,4) | 15 (65,2) | 2 (66,7) | NS |
| Enólica | 5 (7,1) | 2 (4,5) | 3 (13,0) | 0 (0,0) | NS |
| Tras cirugía previa | 1 (1,4) | 1 (2,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | NS |
| Autoinmune | 2 (2,9) | 2 (4,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | NS |
| No filiada | 15 (21,4) | 9 (20,5) | 5 (21,7) | 1 (33,3) | NS |
| Obesidad (IMC > 30) | 16 (25,8) | 11 (27,5) | 2 (10,5) | 3 (100,0) | 0,015* |
| Presencia de comorbilidad | 14 (20,0) | 8 (18,2) | 5 (21,7) | 1 (33,3) | NS |
| Tiempo evolución de los síntomas al ingreso (< 24 h) | 55 (78,5) | 8 (81,8) | 17 (73,9) | 2 (66,6) | NS |
| Signos en la exploración física | | | | | |
| Defensa abdominal o irritación peritoneal | 27 (38,6) | 15 (34,1) | 9 (39,1) | 3 (100,0) | NS |
| Masa palpable | 3 (4,3) | 2 (4,5) | 1 (4,3) | 0 (0,0) | NS |
| Equimosis | 0 (0,0) | NC | NC | NC | NC |

NC: no posible de calcular; 1 en todos los casos se ha utilizado el test de Chi cuadrado salvo en la variable edad, en la que se empleó el test de ANOVA; *test estadísticamente significativo. NS: no significativo.

En relación a la mortalidad, y tal y como se observa en la tabla 29, se encontraron diferencias significativas según la edad de los pacientes, de tal

modo que los pacientes con mayor edad fueron los que fallecieron con mayor frecuencia (p: 0,022). Esto se puede observar más claramente cuando se analiza de manera específica el grupo de edad >75 años, en el que todos los fallecidos comprendían esta edad (p: 0,002).

Tabla 29. Mortalidad de los pacientes y sus características clínicas, antecedentes personales y etiología.

| | N (%) | Fallecidos | No fallecidos | p |
|--|-------------|------------|---------------|---------------------------|
| Características demográficas | | | | |
| Varones | 32 (45,7) | 3 (75,0) | 29 (43,9) | NS |
| Edad media (años) (media ± DE) | 67,9 (15,9) | 85,3 (4,4) | 66,8 (15,7) | 0,022*¹ |
| Edad > 75 años | 22 (31,4) | 4 (100,0) | 18 (27,3) | 0,002* |
| Etiología | | | | |
| Litiásica | 44 (62,9) | 3 (75,0) | 41 (62,1) | NS |
| Enólica | 5 (7,1) | 0 (0,0) | 5 (7,6) | NS |
| Tras CPRE o cirugía previa | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 1 (1,5) | NS |
| No filiada | 15 (21,4) | 1 (25,0) | 14 (21,2) | NS |
| Obesidad (IMC >30) | 16 (25,8) | 1 (33,3) | 15 (25,4) | NS |
| Presencia de comorbilidad | 14 (20,0) | 2 (50,0) | 12 (18,2) | NS |
| Tiempo evolución de los síntomas al ingreso (< 24 h) | 55 (78,5) | 4 (100,0) | 51 (77,3) | NS |
| Signos en la exploración física | | | | |
| Defensa abdominal o irritación peritoneal | 27 (38,6) | 2 (50,0) | 25 (37,9) | NS |
| Masa palpable | 3 (4,3) | 0 (0,0) | 3 (4,5) | NS |
| Equímosis | 0 (0,0) | NC | NC | NC |

NC: no posible de calcular; 1 en todos los casos se ha utilizado el test de Chi cuadrado salvo en la variable edad, en la que se empleó el test de ANOVA; *test estadísticamente significativo. NS: no significativo.

5.2.4 Gravedad y mortalidad según los parámetros analíticos

En la tabla 30 se muestran distintos parámetros analíticos y su valoración en función de la gravedad de los pacientes. Al ingreso existieron diferencias según gravedad en los pacientes con hematocrito superior a 44% siendo especialmente frecuente en aquellos pacientes moderadamente graves (p: 0,028). Se observaron diferencias estadísticamente significativas para todos los parámetros analizados a las 12 horas de evolución, en función de la gravedad del paciente. A las 48 horas de la evolución, existieron diferencias

estadísticamente significativas en el BUN, PCT y CRP en función de la gravedad, existiendo en todos los casos una mayor proporción de personas que tenían estos parámetros analíticos alterados a medida que aumentaba la gravedad.

Tabla 30. Valoración de la gravedad con los parámetros analíticos

| | N (%) | PA Leve | PA Moderadamente grave | PA Grave | p |
|----------------------------------|-----------|-----------|------------------------|-----------|---------------|
| Al ingreso | | | | | |
| Hematocrito >44% | 34 (49,3) | 17 (50,0) | 16 (72,7) | 1 (33,3) | 0,028* |
| Creatinina elevada | NC | NC | NC | NC | NC |
| BUN ≥ 20 | 30 (42,9) | 18 (40,9) | 10 (43,5) | 2 (66,7) | NS |
| A las 12 h | | | | | |
| Hematocrito >44% | 15 (22,4) | 4 (9,5) | 10 (45,5) | 1 (33,3) | 0,004* |
| Creatinina elevada | 2 (2,9) | 0 (0,0) | 1 (4,3) | 1 (33,3) | 0,003* |
| PCT [†] elevada (ng/ml) | 21 (31,3) | 9 (21,4) | 9 (40,9) | 3 (100,0) | 0,009* |
| A las 48 h | | | | | |
| Hematocrito >44% | 8 (13,6) | 3 (8,1) | 5 (26,3) | 0 (0,0) | NS |
| Creatinina elevada | 1 (1,7) | 0 (0,0) | 1 (5,3) | 0 (0,0) | NS |
| BUN ≥20 | 8 (13,8) | 4 (11,1) | 2 (10,5) | 2 (66,7) | 0,024* |
| PCT [†] elevada (ng/ml) | 20 (36,4) | 9 (26,5) | 8 (44,4) | 3 (100,0) | 0,027* |
| CRP [‡] > 150 mg/L | 27 (50,0) | 12 (35,3) | 12 (70,6) | 3 (100,0) | 0,012* |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de Chi cuadrado y test de Kruskal-Wallis. Creatinina sérica elevada: > 2 mg/dl. PCT elevada: > 0.5 ng/ml. NC: no hubo ningún paciente con creatinina elevada en el momento del ingreso. NS: no significativo.

En relación a la hemoconcentración (hematocrito >44% en las tres determinaciones), no se observaron diferencias en función de la gravedad, pero se acercaban a valores muy próximos a la significación estadística (p: 0,057). No se pudo valorar la creatinina elevada persistente, al no existir ningún paciente que reuniese estas características. Estos resultados están disponibles en la tabla 31.

Tabla 31. Valoración de la gravedad con los parámetros analíticos (2)

| | N (%) | PA Leve | PA Moderadamente grave | PA Grave | p |
|--|-----------|-----------|------------------------|----------|---------------|
| Hematocrito >44% al ingreso | 34 (49,3) | 17 (50,0) | 16 (72,7) | 1 (33,3) | 0,028* |
| Hematocrito >44% persistente | 7 (10,6) | 2 (4,8) | 5 (23,8) | 0 (0,0) | NS |
| Creatinina elevada al ingreso | NC | NC | NC | NC | NC |
| Creatinina elevada persistente | NC | NC | NC | NC | NC |
| BUN ≥20 al ingreso | 30 (42,9) | 18 (40,9) | 10 (43,5) | 2 (66,7) | NS |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de Chi cuadrado.

NC: no hubo ningún paciente con creatinina elevada en el momento del ingreso.

NS: no significativo

La hemoconcentración al ingreso se asoció con el fracaso orgánico (p: 0,049), pero no se asoció ni a las 12 horas ni a las 48 horas (tabla 32)

Tabla 32. Relación hematocrito elevado y fracaso orgánico.

| | Sin FO | FO transitorio | FO persistente | p |
|---------------------------------------|-----------|----------------|----------------|---------------|
| Hematocrito >44% al ingreso | 26 (45,6) | 8 (80,0) | 0 (0,0) | 0,049* |
| Hematocrito >44% a las 12h | 10 (18,2) | 5 (50,0) | 0 (0,0) | NS |
| Hematocrito >44% a las 48h | 8 (17,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | NS |

* resultados estadísticamente significativos para el test de Chi cuadrado. NS: no significativo.

En la tabla 33 se estudia la relación entre los parámetros analíticos y la mortalidad de los pacientes. A las 12 horas de evolución se observaron diferencias para la mortalidad en todos los parámetros analíticos estudiados. Así, el porcentaje de éxitus fue alto en los pacientes con hematocrito elevado y con creatinina y PCT elevada. A las 48 horas, esta asociación entre la

mortalidad y los parámetros analíticos se mantuvo para la creatinina ($p < 0,001$), el BUN ($p < 0,001$) y la PCT ($p = 0,049$).

Tabla 33. Valoración de la mortalidad con los parámetros analíticos.

| | N (%) | Éxito | Sin éxito | p |
|--|-----------|------------|------------|-------------------|
| Al ingreso | | | | |
| Hematocrito >44% | 34 (49,3) | 3 (75,0) | 31 (47,7) | NS |
| Creatinina elevada | NC | NC | NC | NC |
| BUN ≥ 20 | 30 (42,9) | 3 (75,0) | 27 (40,9) | NS |
| A las 12 h | | | | |
| Hematocrito >44% | 15 (22,4) | 3 (75,0) | 12 (19,0) | 0,009* |
| Creatinina elevada | 2 (2,9) | 1 (25,0) | 1 (1,5) | 0,007* |
| PCT ^a at 12 h (ng/ml) (mediana y rango) | 21 (31,3) | 1,1 (31,2) | 0,2 (93,8) | 0,032* |
| A las 48 h | | | | |
| Hematocrito >44% | 8 (13,6) | 0 (0,0) | 8 (14,3) | NS |
| Creatinina elevada | 1 (1,7) | 1 (33,3) | 0 (0,0) | <0,001* |
| BUN ≥ 20 | 8 (13,8) | 3 (75,0) | 5 (9,1) | <0,001* |
| PCT ^a (ng/ml) (mediana y rango) | 20 (36,4) | 1,7 (3,8) | 0,2 (44,6) | 0,049* |
| CRP ^b > 150 mg/L | 27 (50,0) | 3 (100,0) | 24 (47,1) | NS |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de Chi cuadrado. NC: no hubo ningún paciente con creatinina elevada en el momento del ingreso. NS: no significativo.

5.2.5 Gravedad y mortalidad según las escalas de gravedad

a. Descripción de los pacientes con PA según la escala APACHE II

Se estudió la asociación entre la gravedad de los pacientes y la valoración de los pacientes según la escala APACHE II, como se puede observar en la tabla 34. Existieron diferencias estadísticamente significativas en la escala APACHE II al ingreso, observándose un aumento en la escala a medida que se incrementaba la gravedad ($p = 0,014$). No se observaron diferencias

estadísticamente significativas ni a las 12 ni a las 48 horas, ni tampoco entre aquellos pacientes con valores iguales o superiores a 8 y los que obtuvieron un valor inferior en la escala.

Tabla 34. Relación entre la gravedad y la escala APACHE II.

| | N (%) | PA Leve | PA Moderadamente grave | PA Grave | p |
|---------------------------------|-----------|-----------|------------------------|-----------|---------------|
| APACHE II | | | | | |
| al ingreso (mediana y rango IQ) | | 7,0 (4,0) | 8,0 (5,0) | 14,0 (NC) | 0,014* |
| a las 12 h (mediana y rango IQ) | | 7,0 (5,0) | 8,0 (5,0) | 9,0 (NC) | NS |
| a las 48 h (mediana y rango IQ) | | 7,0 (5,0) | 7,0 (5,0) | 11,0 (NC) | NS |
| APACHE II | | | | | |
| ≥ 8 al ingreso | 34 (48,6) | 18 (40,9) | 13 (56,5) | 3 (100,0) | NS |
| ≥ 8 a las 12 h | 31 (44,3) | 17 (38,6) | 12 (52,2) | 2 (66,7) | NS |
| ≥ 8 a las 48 h | 32 (45,7) | 19 (43,2) | 10 (43,5) | 3 (100,0) | NS |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de Kruskal-Wallis y Chi cuadrado. NS: no significativo

La relación con la mortalidad se puede encontrar en la tabla 35. Aquí se observa que aquellos pacientes que fallecieron presentaron valores mayores en la escala APACHE II, siendo estas diferencias estadísticamente significativas al ingreso y a las 48 horas de evolución. En relación a los pacientes con APACHE II ≥8, existió un mayor riesgo de mortalidad en aquellos que tenían valores altos al ingreso (p valor test de Chi cuadrado: 0,034).

Tabla 35. Relación entre la mortalidad y la escala APACHE II.

| | N (%) | Éxitus | No Éxitus | p |
|---------------------------------|-----------|-------------|-----------|---------------|
| APACHE II | | | | |
| al ingreso (mediana y rango IQ) | | 13,0 (7,0) | 7,0 (3,0) | 0,003* |
| a las 12 h (mediana y rango IQ) | | 12,0 (15,0) | 7,0 (5,0) | NS |
| a las 48 h (mediana y rango IQ) | | 13,0 (9,0) | 7,0 (4,0) | 0,023* |
| APACHE II | | | | |
| ≥ 8 al ingreso | 34 (48,6) | 4 (100,0) | 30 (45,5) | 0,034* |
| ≥ 8 a las 12 h | 31 (44,3) | 2 (50,0) | 29 (43,9) | NS |
| ≥ 8 a las 48 h | 32 (45,7) | 3 (75,0) | 29 (43,9) | NS |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de U de Mann Whitney y Chi cuadrado. NS: no significativo.

Cuando se valoraron las diferencias entre la gravedad y la escala APACHE II por rangos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al ingreso (p valor test de Chi cuadrado: 0,002) y a las 48 horas (p valor test de Chi cuadrado < 0,001). Así, al ingreso la mayoría de los pacientes presentaron un valor en la escala APACHE entre 6 y 10 puntos. Según gravedad, los pacientes leves y moderadamente grave presentaron principalmente puntuaciones entre 6 y 10, mientras que los pacientes graves presentaron valores superiores a 10. En relación a las 48 horas del ingreso, se observaron resultados similares que al ingreso, siendo la categoría de 6 a 10 puntos la más frecuente entre los pacientes leves y moderadamente graves. Estos resultados se pueden encontrar con más detalle en la tabla 36.

Tabla 36. Relación entre la gravedad y la escala APACHE II en rangos.

| | N (%) | PA Leve | PA Moderadamente grave | PA Grave | p |
|-----------------------------|-----------|-----------|------------------------|----------|-------------------|
| APACHE II al ingreso | | | | | |
| 0 a 5 | 13 (18,8) | 10 (23,3) | 3 (13,0) | 0 (0,0) | 0,002* |
| 6 a 10 | 42 (60,9) | 28 (65,1) | 14 (60,9) | 0 (0,0) | |
| 11 a 15 | 12 (17,4) | 4 (9,3) | 6 (26,1) | 2 (66,7) | |
| 16 a 20 | 2 (2,9) | 1 (2,3) | 0 (0,0) | 1 (33,3) | |
| 21 a 25 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| APACHE II a las 12 h | | | | | |
| 0 a 5 | 17 (24,6) | 12 (27,9) | 5 (21,7) | 0 (0,0) | NS |
| 6 a 10 | 38 (55,1) | 24 (55,8) | 12 (52,2) | 2 (66,7) | |
| 11 a 15 | 9 (13,0) | 6 (14,0) | 3 (13,0) | 0 (0,0) | |
| 16 a 20 | 4 (5,8) | 1 (2,3) | 2 (8,7) | 1 (33,3) | |
| 21 a 25 | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 1 (4,3) | 0 (0,0) | |
| APACHE II a las 48 h | | | | | |
| 0 a 5 | 23 (33,8) | 14 (33,3) | 9 (39,1) | 0 (0,0) | <0,001* |
| 6 a 10 | 34 (50,0) | 23 (54,8) | 10 (43,5) | 1 (33,3) | |
| 11 a 15 | 10 (14,7) | 5 (11,9) | 4 (17,4) | 1 (33,3) | |
| 16 a 20 | 1 (1,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (33,3) | |
| 21 a 25 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de Chi cuadrado. NS: no significativo.

b. Descripción de los pacientes con PA según otras escalas de valoración de gravedad

En la tabla 37 se observa la distribución de los pacientes según diversas escalas de gravedad, como son la escala SOFA, Ranson y el Glasgow. Se observaron diferencias estadísticamente significativas para la distribución del SRIS en alguna determinación y a las 48 horas, SOFA >2 persistente (en las 3 determinaciones), y en el índice de Glasgow >2 a las 48 horas.

Tabla 37. Descripción de los pacientes según diversas escalas de gravedad.

| | N (%) | PA Leve | PA Moderadamente grave | PA Grave | p |
|---|-----------|----------|------------------------|-----------|-------------------|
| SRIS persistente | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 1 (4,5) | 0 (0,0) | NS |
| SRIS en alguna determinación y a 48 h | 3 (5,1) | 0 (0,0) | 2 (12,5) | 1 (50,0) | 0,002* |
| SOFA > 2 persistente | 6 (8,7) | 1 (2,3) | 3 (13,6) | 2 (66,7) | <0,001* |
| Índice de Ranson (≥3) | | | | | |
| Litiásicas | 19 (43,2) | 9 (33,3) | 8 (53,3) | 2 (100,0) | NS |
| Alitiasicas | 11 (42,3) | 7 (41,2) | 3 (37,5) | 1 (100,0) | NS |
| Índice de Glasgow (>2) a las 48 horas | 3 (4,6) | 0 (0,0) | 2 (10,0) | 1 (33,3) | 0,011* |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de Chi cuadrado. NS: no significativo.

Al comparar la mortalidad de los pacientes según diversas escalas de gravedad, como se puede observar en la tabla 38 se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la mortalidad en los pacientes con SRIS en alguna determinación y a las 48 horas (p valor test de Chi cuadrado <0,001), índice de Ranson ≥3 de tipo litiásicas (p valor test de Chi cuadrado: 0,040), en el cual todos los pacientes que fallecieron tenían un Ranson ≥3 y en el índice de Glasgow (p: 0,015).

Tabla 38. Mortalidad de los pacientes según diversas escalas de gravedad.

| | N (%) | Fallecidos | No fallecidos | p |
|--|-----------|------------|---------------|-------------------|
| SRIS persistente | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 1 (1,5) | NS |
| SRIS en alguna determinación y a las 48 h | 3 (5,1) | 1 (100,0) | 2 (3,4) | <0,001* |
| SOFA >2 persistente | 6 (8,7) | 6 (9,1) | 0 (0,0) | NS |
| Indice de Ranson (≥3) | | | | |
| Litiásicas | 19 (43,2) | 3 (100,0) | 16 (39,0) | 0,040* |
| Alitiasicas | 11 (42,3) | 1 (100,0) | 10 (40,0) | NS |
| Indice de Glasgow (>2) | 3 (4,6) | 1 (33,3) | 2 (3,2) | 0,015* |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de Chi cuadrado. NS: no significativo.

5.2.6 Gravedad y mortalidad según complicaciones, evolución y tratamiento

En relación a la existencia de complicaciones infecciosas sistémicas, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de infecciones pulmonares e infección de catéter en función de la gravedad de los pacientes. También se observaron diferencias para todas las complicaciones no infecciosas sistémicas estudiadas (tabla 39). En cuanto al tratamiento, existieron diferencias por gravedad en relación a la fluidoterapia intensiva, el uso de aminas y la realización de necrosectomía y del drenaje percutáneo guiado por TC. Por último, la gravedad de los pacientes influyó en la posibilidad de ingreso en UCI. Todos estos resultados se encuentran disponibles en la tabla 40.

Tabla 39. Descripción de la gravedad y mortalidad con las complicaciones, evolución de los pacientes.

| | N (%) | PA leve | PA moderadamente grave | PA grave | p |
|---|----------|---------|------------------------|----------|-------------------|
| Complicaciones infecciosas sistémicas | | | | | |
| Infección respiratoria | 3 (4,3) | 1 (2,3) | 1 (4,3) | 1 (33,3) | 0,037* |
| Infección de cateter | 5 (7,1) | 0 (0,0) | 3 (13,0) | 2 (66,7) | <0,001* |
| Infección del tracto urinario | 2 (2,9) | 2 (4,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | NS |
| Complicaciones no infecciosas sistémicas | | | | | |
| | CID NC | NC | NC | NC | NC |
| Hiperglucemia | 7 (10,0) | 2 (4,5) | 3 (13,0) | 2 (66,7) | 0,002* |
| Hipocalcemia | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (33,3) | <0,001* |
| Encefalopatía pancreática | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (33,3) | <0,001* |
| CPRE | 8 (11,4) | 4 (9,1) | 3 (13,0) | 1 (33,3) | NS |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de Chi cuadrado y test de Kruskal-Wallis. NC: no fue posible calcular los valores para CID al no existir ningún caso. NS: no significativo.

Tabla 40. Descripción de la gravedad y mortalidad con el tratamiento de los pacientes.

| | N (%) | PA leve | PA moderadamente grave | PA grave | p |
|--------------------------------------|-----------|-----------|------------------------|----------|-------------------|
| Tratamiento | | | | | |
| Fluidoterapia intensiva | 6 (8,8) | 2 (4,5) | 2 (9,5) | 2 (66,7) | 0,001* |
| Uso de inótrpos ¹ | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (33,3) | <0,001* |
| Necesidad de tratamiento antibiótico | 34 (50,0) | 17 (40,5) | 15 (65,2) | 2 (66,7) | NS |
| Necesidad de intervención | | | | | |
| Quirúrgica: necrosectomía | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (33,3) | <0,001* |
| Drenaje percutáneo guiado por TC | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (33,3) | <0,001* |
| CPRE | 8 (11,4) | 4 (9,1) | 3 (13,0) | 1 (33,3) | NS |
| Evolución durante el ingreso | | | | | |
| Ingreso en UCI | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (33,3) | <0,001* |

1. Uso de inótrpos, dopamina, dobutamina o noradrenalina. * Resultados estadísticamente significativos para el test de Chi cuadrado y test de Kruskal-Wallis. NC: no fue posible calcular los valores para CID al no existir ningún caso. NS: no significativo.

5.3 CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE LA REGIÓN MEDIA DE LA PROADRENOMEDULINA

5.3.1 RM- proADM según las características clínicas, antecedentes personales y etiología

En la tabla 41 se pueden observar los niveles de RM- proADM a las 12 y a las 48 horas en función de determinadas características propias del paciente y de la enfermedad.

Tabla 41. Niveles de RM- proADM y su relación con características clínicas, antecedentes personales y etiología.

| | | RM- proADM a las 12 h N=70 | | RM- proADM a las 48 h N=48 | | | |
|--|---|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----|---------------------------------|-------------------|
| | | N | Mediana (rango IQ) nmol/L | p | N | Mediana (rango IQ) nmol/L | p |
| Sexo | Varones | 32 | 0,4 (0,4) | NS | 24 | 0,5 (0,4) | NS |
| | Mujeres | 38 | 0,4 (0,6) | | 24 | 0,5 (0,4) | |
| Edad | < 75 años | 48 | 0,3 (0,4) | 0,001* | 30 | 0,4 (0,4) | <0,001* |
| | > 75 años | 22 | 0,6 (0,4) | | 18 | 0,7 (0,4) | |
| Etiología | Litiásica | 44 | 0,4 (0,6) | NS | 32 | 0,5 (0,4) | NS |
| | Enólica | 5 | 0,0 (0,4) | 0,042* | 2 | 0,1 (NC) | 0,016* |
| | Tras cirugía previa | 1 | NC | NC | 1 | NC | NC |
| | Idiopática | 15 | 0,5 (0,4) | NS | 10 | 0,7 (0,3) | NS |
| IMC | ≤30 | 46 | 0,4 (0,4) | 0,012* | 30 | 0,4 (0,4) | 0,032* |
| | > 30 | 16 | 0,6 (0,5) | | 13 | 0,6 (0,5) | |
| Con comorbilidad | | 14 | 0,5 (0,4) | NS | 11 | 0,5 (0,3) | NS |
| Tº síntomas(<24 horas) | | 15 | 0,4 (0,4) | NS | 9 | 0,6 (0,4) | NS |
| Signos en la exploración física | | | | | | | |
| | Defensa abdominal o irritación peritoneal | 27 | 0,4 (0,6) | NS | 18 | 0,6 (0,5) | NS |
| | Masa palpable | 3 | 0,2 (NC) | NS | 2 | 0,7 (NC) | NS |

NC: no posible de calcular. Tº síntomas (<24 horas): tiempo de evolución de los síntomas al ingreso (<24 horas). *test estadísticamente significativo. NS: no significativo.

A las 12 horas se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de RM- proADM en función de la edad, de modo que se observaron niveles más altos en los pacientes mayores de 75 años que en los pacientes más jóvenes ($p: 0,001$) (figura 15). También se observaron diferencias en función de si la pancreatitis era o no de causa enólica, obteniéndose valores muy inferiores en los pacientes con pancreatitis enólica ($p: 0,042$) (figura 16). Por último, los pacientes con índice de masa corporal mayor de 30 tuvieron valores más altos de RM- proADM de manera estadísticamente significativa ($p: 0,012$) (figura 17).

En relación a los niveles obtenidos a las 48 horas, se siguió observando unos valores más altos en los pacientes más ancianos ($p: <0,001$), en aquellos pacientes con pancreatitis de causa no enólica ($p: 0,016$) y en los pacientes con mayor IMC ($p: 0,032$).

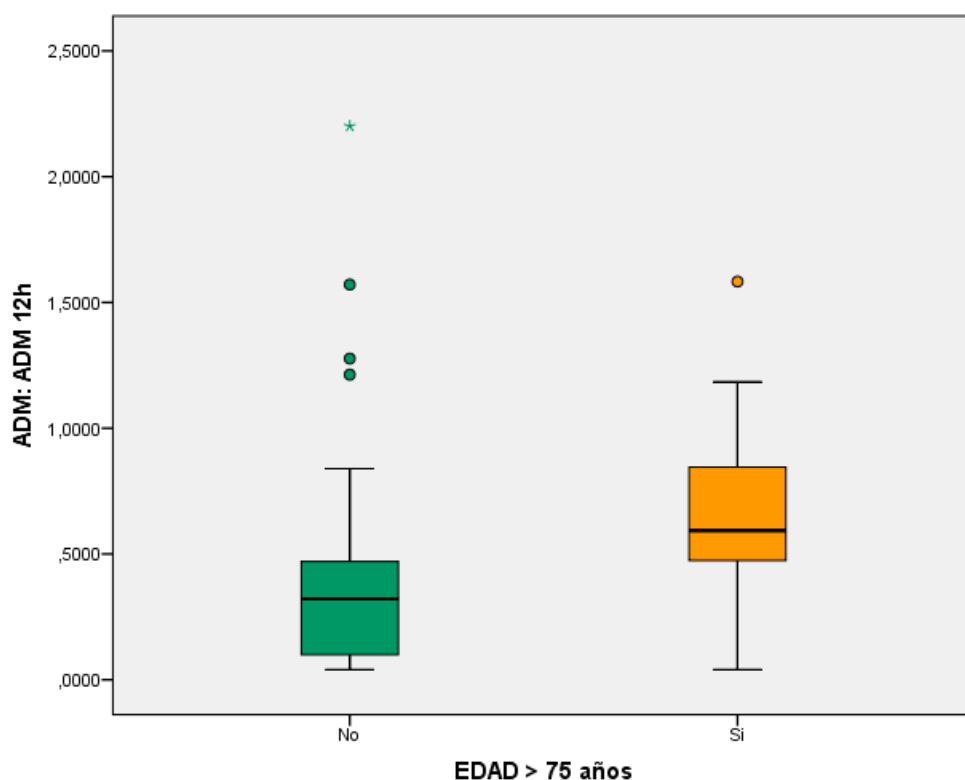


Figura 15. Relación de niveles plasmáticos de RM- proADM (nmol/L) a las 12 horas y edad.

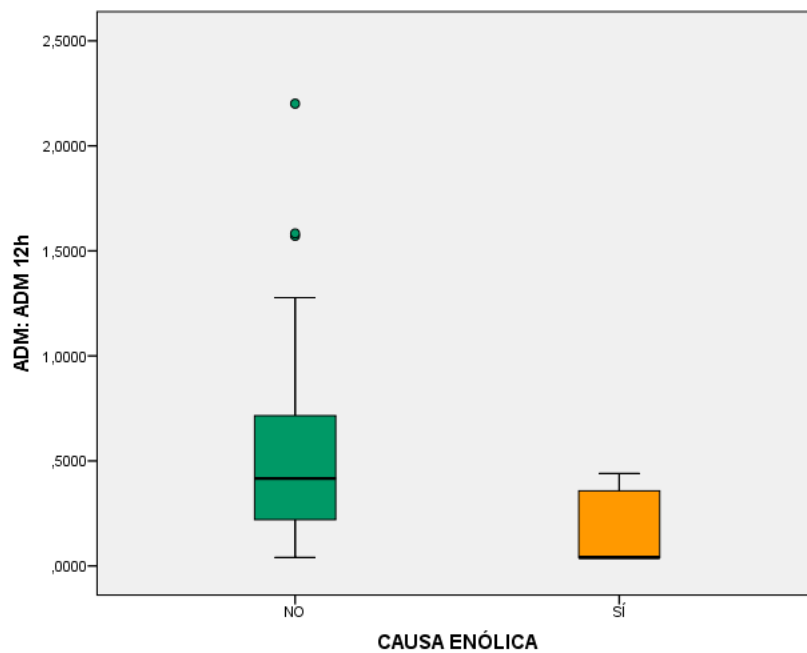


Figura 16. Relación de niveles plasmáticos de RM-proADM (nmol/L) a las 12 horas y causa enólica.

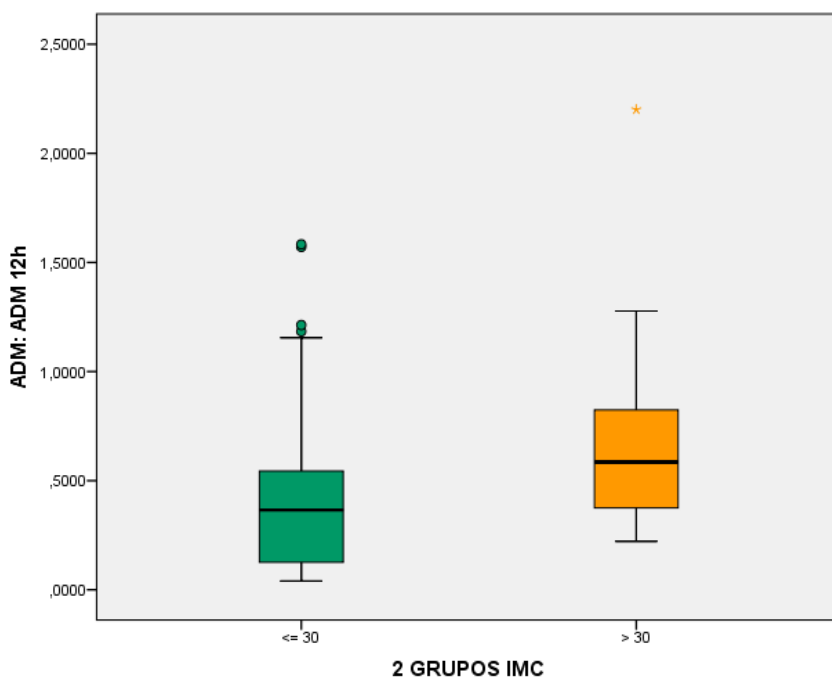


Figura 17. Relación de niveles plasmáticos de RM-proADM (nmol/L) a las 12 horas y obesidad.

5.3.2 RM- proADM según la gravedad y mortalidad

En la tabla 42 se observa cómo varían los niveles de RM- proADM a las 12 y 48 horas en función de la gravedad. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a las 12 horas según la gravedad (p: 0,029) (figura 18) y a las 48 horas en la gravedad en dos subgrupos (leve y moderadamente grave frente a grave) observándose valores mucho más elevados en aquellos pacientes con PA grave. También se observó que aquellos pacientes con fracaso orgánico persistente tenían unos valores más altos de RM- proADM a las 48 horas que aquellos sin fracaso orgánico o con fracaso orgánico transitorio, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p: 0,043) (figura 19).

Tabla 42. Niveles de RM- proADM y su relación con la gravedad, fracaso orgánico y complicaciones locales.

| | RM- proADM a las 12 h N= 70 | | | RM- proADM a las 48 h N=48 | | |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------|
| | N | Mediana (rango IQ) nmol/L | p | N | Mediana (rango IQ) nmol/L | p |
| Gravedad | | | | | | |
| PA Leve | 44 | 0,5 (0,5) | 0,029* | 31 | 0,5 (0,4) | NS |
| PA moderadamente grave | 23 | 0,3 (0,5) | | 15 | 0,5 (0,5) | |
| PA grave | 3 | 1,3 (0,5) | | 2 | 1,2 (NC) | |
| Gravedad en subgrupos | | | | | | |
| PA leve y moderadamente grave | 67 | 0,4 (0,5) | NS | 46 | 0,5 (0,4) | 0,011* |
| PA grave | 3 | 1,3 (NC) | | 2 | 1,2 (NC) | |
| Complicaciones sistémicas | | | | | | |
| Sin Fracaso orgánico | 57 | 0,4 (0,5) | 0,052 | 37 | 0,5 (0,4) | 0,043* |
| Con fracaso orgánico transitorio | 11 | 0,4 (0,5) | | 9 | 0,6 (0,5) | |
| Con fracaso orgánico persistente | 2 | 1,7 (NC) | | 2 | 1,2 (NC) | |
| Complicaciones locales en el TC | | | | | | |
| Con complicaciones peri pancreáticas | 34 | 0,3 (0,4) | NS | 22 | 0,5 (0,3) | NS |
| Sin complicaciones peri pancreáticas | 36 | 0,5 (0,5) | | 26 | 0,5 (0,5) | |
| Fallecidos | | | | | | |
| Si | 4 | 0,4 (0,8) | NS | 2 | 1,1 (NC) | NS |
| No | 66 | 0,4 (0,5) | | 46 | 0,5 (0,4) | |

*Resultados estadísticamente significativos test de U de Mann-Whitney y test de Kruskal Wallis. NS: no significativo.

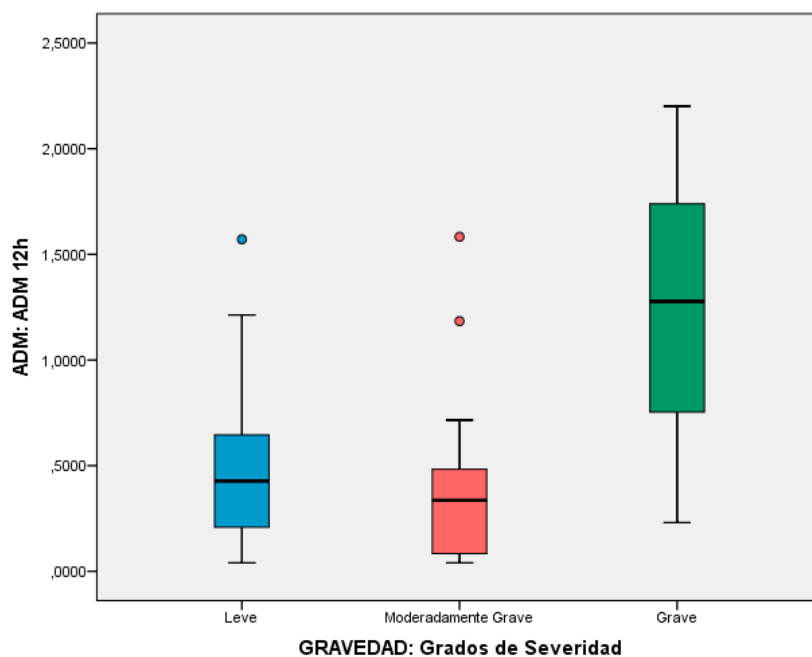


Figura 18. Relación niveles plasmáticos de RM-proADM (nmol/L) a las 12 horas y la gravedad.

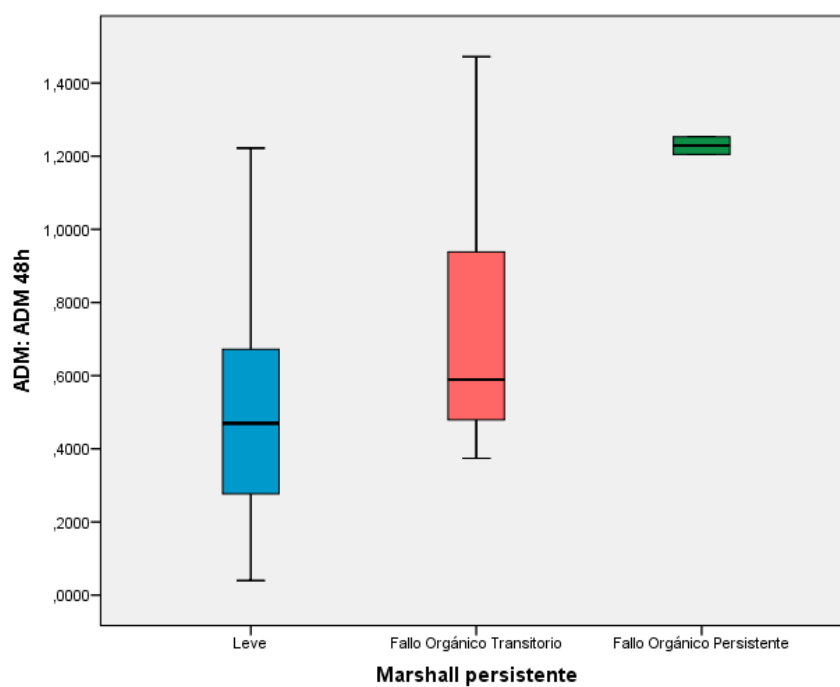


Figura 19. Relación niveles plasmáticos de RM- proADM (nmol/L) a las 48 horas y fallo orgánico.

Por el contrario, a las 12 horas de evolución no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de RM- proADM ni en función de la presencia de fracaso orgánico, ni por la existencia de complicaciones locales ni muerte.

No se observaron diferencias en los valores de RM- proADM a las 12 ni a las 48 horas según el número de órganos en fracaso orgánico. Estos resultados se encuentran disponibles en la tabla 43.

Tabla 43. Niveles de MR- proADM y su relación con el número de órganos en fracaso.

| | N | Fracaso 0 órganos Mediana (rango IQ) nmol/L | Fracaso 1 órgano Mediana (rango IQ) nmol/L | p |
|------------------------------|----------|--|---|----------|
| RM- proADM a las 12 h | 70 | 0,4 (0,5) | 0,5 (1,2) | NS |
| RM- proADM a las 48 h | 48 | 0,5 (0,4) | 1,2 (NC) | NS |

Test de Kruskal Wallis. NS: no significativo.

No se encontraron diferencias en los niveles de RM- proADM entre los pacientes con o sin fracaso respiratorio, ni a las 12 horas ni a las 48 horas. Estos resultados están disponibles en la tabla 44.

Tabla 44. Niveles de MR- proADM según órganos afectados.

| | Fracaso respiratorio Mediana (rango IQ) nmol/L | p |
|------------------------|---|----------|
| RM- proADM 12 h | 0,4 (NC) | NS |
| RM- proADM 48 h | 0,8 (NC) | NS |

Test de U de Mann-Whitney. NS: no significativo.

5.3.3 RM- proADM según los parámetros analíticos

En la tabla 45 se observan las variaciones en los niveles de RM- proADM a las 12 y a las 48 horas en función de los parámetros analíticos. A las 12 horas existieron variaciones en el hematocrito, siendo más altos los valores de RM- proADM en los pacientes con hematocritos bajos (p : 0,008). Esta relación entre hematocrito y RM- proADM a las 12 horas, se observó también para el hematocrito a las 12 (figura 20) y a las 48 horas. En cuanto a los valores de RM- proADM a las 48 horas, se observaron diferencias en función del hematocrito a las 48 horas (p : 0,010).

Tabla 45. Valoración de los niveles de MR- proADM a las 12 y a las 48 horas con los parámetros analíticos.

| | N | RM- proADM 12h Mediana (rango IQ) nmol/L | p | N | RM- proADM 48h Mediana (rango IQ) nmol/L | p |
|----------------------------------|----|--|---------------|-----------|---|---------------|
| Al ingreso | | | | | | |
| Hematocrito $\leq 44\%$ | 35 | 0,5 (0,6) | 0,008* | 26 | 0,5 (0,5) | NS |
| Hematocrito $> 44\%$ | 34 | 0,3 (0,5) | | 21 | 0,5 (0,4) | |
| Creatinina normal | 70 | 0,4 (0,5) | NC | 48 | 0,5 (0,4) | NC |
| Creatinina elevada | 0 | NC | | 0 | NC | |
| BUN ≥ 20 | 30 | 0,5 (0,6) | NS | 21 | 0,7 (0,5) | 0,001* |
| A las 12 h | | | | | | |
| Hematocrito $\leq 44\%$ | 52 | 0,5 (0,5) | 0,036* | 38 | 0,5 (0,4) | NS |
| Hematocrito $> 44\%$ | 15 | 0,2 (0,4) | | 9 | 0,5 (0,7) | |
| Creatinina normal | 67 | 0,4 (0,5) | NS | 47 | 0,5 (0,4) | NS |
| Creatinina elevada | 2 | 1,4 (NC) | | 1 | NC | |
| PCT ¹ normal (ng/ml) | 46 | 0,4 (0,4) | NS | 33 | 0,4 (0,4) | 0,003* |
| PCT ¹ elevada (ng/ml) | 21 | 0,5 (0,7) | | 13 | 0,7 (0,6) | |
| A las 48 h | | | | | | |
| Hematocrito $\leq 44\%$ | 51 | 0,5 (0,6) | 0,029* | 41 | 0,6 (0,3) | 0,010* |
| Hematocrito $> 44\%$ | 8 | 0,2 (0,3) | | 6 | 0,2 (0,4) | |
| Creatinina normal | 58 | 0,4 (0,6) | NS | 45 | 0,5 (1,4) | NS |
| Creatinina elevada | 1 | NC | | 1 | NC | |
| BUN ≥ 20 | 8 | 0,4 (1,0) | NS | 5 | 1,2 (0,7) | 0,002* |
| PCT ¹ normal (ng/ml) | 35 | 0,4 (0,4) | NS | 32 | 0,5 (0,4) | 0,038* |
| PCT ¹ elevada (ng/ml) | 20 | 0,5 (1,1) | | 15 | 0,7 (0,9) | |
| PCR ² ≤ 150 mg/L | 27 | 0,5 (0,4) | NS | 24 | 0,5 (0,4) | NS |
| PCR ² > 150 mg/L | 27 | 0,4 (0,7) | | 22 | 0,6 (0,7) | |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de U de Mann-Whitney. Creatinina sérica elevada: > 2 mg/dl. PCT elevada: > 0.5 ng/ml. NC: no hubo ningún paciente con creatinina elevada en el momento del ingreso o fue constante. NS: no significativo

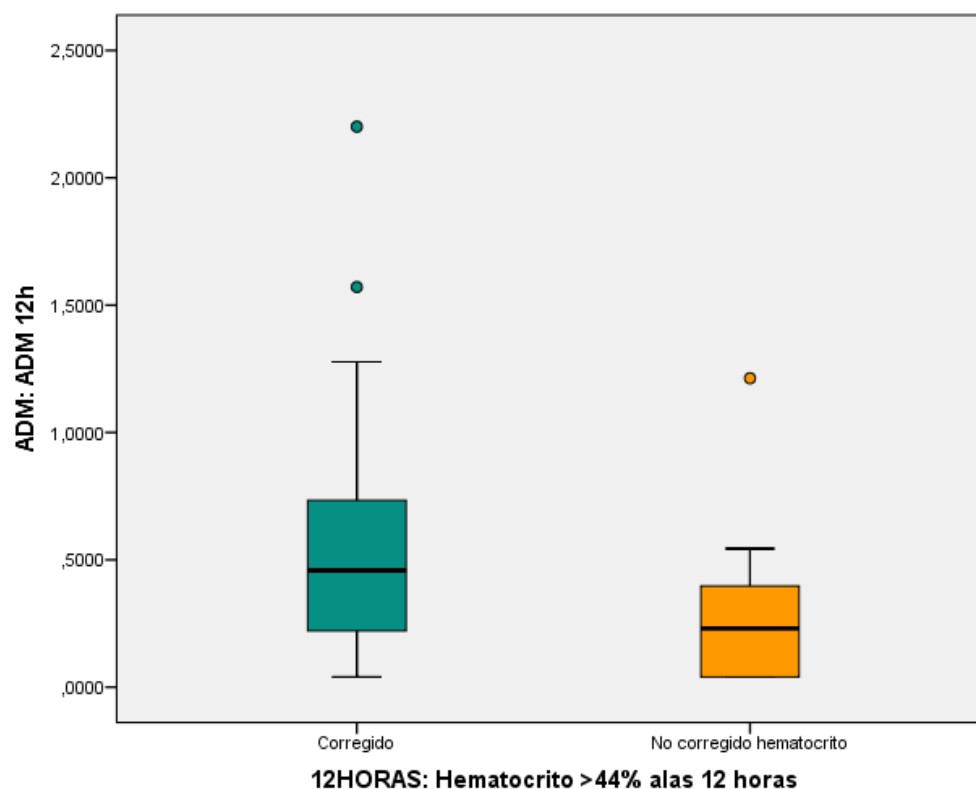


Figura 20. Relación a las 12 horas de los niveles plasmáticos de RM- proADM (nmol/L) y hematocrito >44%.

5.3.4 RM- proADM según las escalas de valoración de gravedad

En la tabla 46 se encuentran disponibles los valores de RM- proADM a las 12 y a las 48 horas en función de diversas escalas de gravedad. Existieron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de RM- proADM a las 12 horas en aquellos pacientes con APACHE II ≥ 8 a las 12 horas ($p: 0,004$) (figura 21). En relación a los niveles de RM- proADM a las 48 horas, se observaron diferencias para los valores de APACHE II tanto al ingreso como a las 12 como a las 48 horas (figura 22). No existieron diferencias para el resto de escalas de gravedad utilizadas.

Tabla 46. Descripción de los niveles de RM- proADM según las escalas de valoración de la gravedad.

| | RM- proADM 12h | | | RM- proADM 48h | | |
|--|----------------------|---------------------------------|---------------|-------------------|---------------------------------|---------------|
| | N | Mediana (rango IQ) nmol/L | | N | Mediana (rango IQ) nmol/L | p |
| APACHE II | | | | | | |
| < 8 al ingreso | 36 | 0,3 (0,4) | NS | 23 | 0,4 (0,4) | 0,010* |
| ≥ 8 al ingreso | 34 | 0,5 (0,5) | | 25 | 0,6 (0,5) | |
| <8 a las 12 h | 39 | 0,3 (0,4) | 0,004* | 23 | 0,4 (0,4) | 0,002* |
| ≥ 8 a las 12 h | 31 | 0,5 (0,4) | | 25 | 0,7 (0,5) | |
| <8 a las 48 h | 38 | 0,4 (0,4) | NS | 23 | 0,4 (0,4) | 0,014* |
| ≥8 a las 48 h | 32 | 0,5 (0,5) | | 25 | 0,6 (0,4) | |
| SRIS persistente | 0 | NC | NC | 0 | NC | NC |
| SRIS en alguna determinación y a las 48 h | 3 | 0,2 (0,3) | NS | 2 | 0,3 (0,5) | NS |
| SOFA >2 persistente | 6 | 0,8 (1,2) | NS | 6 | 0,9 (0,9) | NS |
| Indice de Ranson (≥3) | | | | | | |
| Litiásicas | 19 | 0,2 (0,7) | NS | 14 | 0,6 (0,5) | NS |
| Alitiásicas | 11 | 0,5 (1,0) | NS | 8 | 0,6 (0,6) | NS |
| Indice de Glasgow (>3) | 70 | 0,4 (0,5) | NS | 48 | 0,7 (0,4) | NS |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de U de Mann-Whitney. NC: no se pudo calcular al tener un solo caso. NS: no significativo.

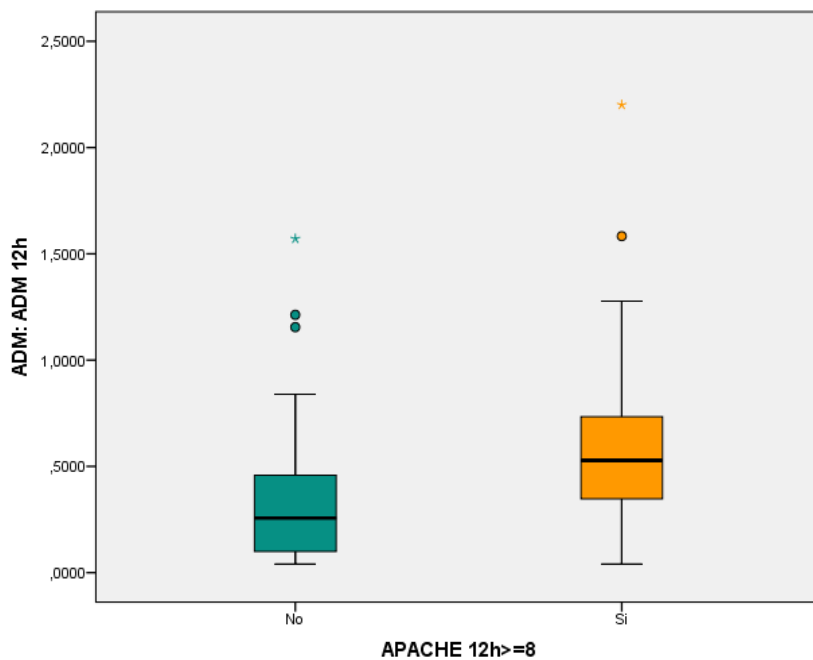


Figura 21. Relación de los niveles de RM- proADM (nmol/L) y APACHE II a las 12 horas.

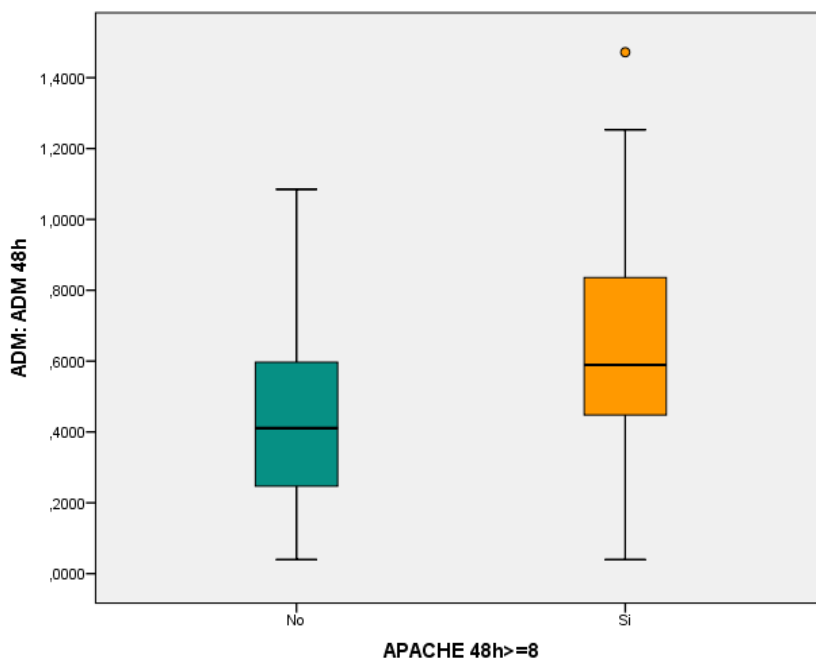


Figura 22. Relación de los niveles de RM- proADM (nmol/L) y APACHE II a las 48 horas.

5.3.5 RM- proADM según las complicaciones durante el ingreso y tratamiento

En la tabla 47 y 48 se encuentra disponible la valoración de los niveles de RM-proADM a las 12 y a las 48 horas para distintas complicaciones durante el ingreso, variables de evolución y de tratamiento de los pacientes. Se observaron diferencias estadísticamente significativas para los niveles de RM-proADM a las 12 horas en función de la existencia de CPRE (p: 0,004) de modo que aquellos pacientes con CPRE presentaron valores más altos que aquellos que no precisaron CPRE. No se observaron diferencias para el resto de variables de tratamiento ni para las complicaciones de tipo sistémico ni de evolución del paciente.

Tabla 47. Descripción de los niveles de RM- proADM según las complicaciones durante e ingreso.

| | RM- proADM 12h | | | RM- proADM 48h | | |
|---|----------------------|---------------------------------|----|----------------------|---------------------------------|----|
| | N | Mediana (rango IQ) nmol/L | p | N | Mediana (rango IQ) nmol/L | p |
| Complicaciones infecciosas sistémicas | | | | | | |
| Infección respiratoria | 3 | 0,4 (NC) | NS | 3 | 0,7 (NC) | NS |
| Infección de cateter | 5 | 1,2 (0,4) | NS | 5 | 1,2 (NC) | NS |
| Infección del tracto urinario | 2 | 0,6 (NC) | NS | 2 | 0,6 (NC) | NS |
| Complicaciones no infecciosas sistémicas | | | | | | |
| CID | 0 | NC | NC | 0 | NC | NC |
| Hiper glucemia | 7 | 0,2 (0,5) | NS | 5 | 0,7 (0,7) | NS |
| Hipocalcemia | 1 | NC | NC | 0 | NC | NC |
| Encefalopatía pancreática | 1 | NC | NC | 0 | NC | NC |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de U de Mann-Whitney. NC: no posible de calcular al no existir casos suficientes para calcular los descriptivos. NS: no significativo.

Tabla 48. Descripción de los niveles de RM- proADM según el tratamiento durante el ingreso.

| | RM- proADM 12h | | | RM- proADM 48h | | |
|--|-------------------|---------------------------------|---------------|-------------------|---------------------------------|----|
| | N | Mediana (rango IQ) nmol/L | p | N | Mediana (rango IQ) nmol/L | p |
| Tratamiento | | | | | | |
| Fluidoterapia intensiva | 6 | 0,2 (0,4) | NS | 4 | 0,5 (1,0) | NS |
| Uso de aminas vasoactivas ¹ | 0 | NC | NC | 1 | NC | NC |
| Necesidad de tratamiento antibiótico | 34 | 0,3 (0,4) | NS | 20 | 0,6 (0,2) | NS |
| Necesidad de intervención | | | | | | |
| Quirúrgica: necrosectomía | 1 | NC | NC | 0 | NC | NC |
| Drenaje percutáneo guiado por TC | 1 | NC | NC | 0 | NC | NC |
| CPRE | 8 | 0,8 (0,9) | 0,004* | 4 | 0,8 (0,5) | NS |
| Evolución durante el ingreso | | | | | | |
| Ingreso en UCI | 1 | NC | NC | 0 | NC | NC |
| Mortalidad hospitalaria | 4 | 0,4 (0,8) | NS | 2 | 1,1 (NC) | NS |

* Resultados estadísticamente significativos para el test de U de Mann-Whitney. NC: no posible de calcular al no existir casos suficientes para calcular los descriptivos. 1. Uso de aminas vasoactivas, dopamina, dobutamina o noradrenalina

VI. DISCUSIÓN

Éste es el primer estudio que analiza RM- proADM en pacientes con PA con el objetivo de describir el comportamiento de este biomarcador durante las primeras 48 horas y su relación con otros modelos predictivos basados en datos clínicos, analíticos, escalas de gravedad, complicaciones y mortalidad. El trabajo se ha realizado de forma prospectiva durante un período de 22 meses, en una población de pacientes adultos con criterios diagnósticos de PA. Excluimos los pacientes con criterios de cuidados críticos en la primera valoración en el servicio de Urgencias (fracaso multiorgánico y/o sepsis), ya que en estos casos la condición clínica marca la estrategia a seguir sin la necesidad de utilizar biomarcadores y, por otra parte, son situaciones en las que ya se han documentado niveles de RM- proADM significativamente más altos¹⁸⁶.

A continuación realizaremos la discusión de los resultados del estudio, estructurada en los siguientes apartados:

- Características clínicas
- Mortalidad, complicaciones locales y estancia hospitalaria
- Comparación de los criterios de Atlanta 1992 y 2012
- Marcadores clínicos, analíticos, escalas pronósticas
- RM- proADM en la pancreatitis aguda

6.1 Características clínicas

En nuestra serie de pacientes con PA observamos una distribución similar para ambos sexos, aunque a diferencia de otros estudios la media de edad de presentación del cuadro es ligeramente superior (67,9 años)^{8,15-17}. Más del 80% de los pacientes presentan más de 55 años, así como un tercio corresponden a más de 75 años, datos que expresan una población de edad avanzada.

En lo que respecta a la etiología, la causa más frecuente de PA fue el origen litiasico (62,9%). El segundo lugar lo ocuparon las formas idiopáticas y el tercer lugar las PA de origen enólico, similar a otros trabajos realizados en España^{15,18,51}. De forma parecida a Grecia e Italia, la litiasis biliar como responsable de la PA predominó frente al alcohol; a diferencia de países como

Hungría o Francia donde predomina el alcohol^{25,39}.

Los resultados muestran como la etiología de la enfermedad condiciona la incidencia de la PA según el sexo y explica las diferencias observadas por grupos de edad. Las PA de origen enólico fueron exclusivas de varones jóvenes, con una diferencia aproximadamente de 25 años frente a los pacientes con PA litiásica, y aunque la PA de origen biliar predominó en pacientes de edad avanzada, no hubo un claro predominio en mujeres, a diferencia de otros estudios⁹.

Observamos que la prevalencia de obesidad en nuestros pacientes (25,8%) es similar al resto de España, si tenemos en cuenta que según Vinyoles²⁰⁶, en su artículo publicado en 2.008, la prevalencia de obesidad en España para la población de 71,9 años de edad media, se sitúa en un 34,5% (38,4% en mujeres frente a 30% en varones). Pero en nuestro caso, la obesidad no se asoció de forma significativa a la etiología litiásica ni al sexo femenino, como en principio podíamos sospechar. Diversos trabajos muestran como el aumento de la incidencia de la PA probablemente se deba al aumento de la obesidad en la población general con consecuente incremento en la prevalencia de colelitiasis, siendo la PA biliar ligeramente más común en mujeres debido a su mayor tasa de colelitiasis^{9,207}.

Nuestra serie refleja un bajo grado de comorbilidad, donde predomina la presencia de neoplasia, y sólo 2 pacientes presentaron una neoplasia en estadio avanzado. El 80% de nuestra cohorte no incluían en su historial enfermedades de interés por lo que inicialmente se puede prever una evolución favorable de estos pacientes. Murata y col.²³ describen como la comorbilidad se asocia a mayor mortalidad y estancia media en pacientes mayores de 70 años, siendo la patología cardiovascular y renal las que más afectan a la evolución de estos pacientes.

6.2 Mortalidad, complicaciones locales y estancia hospitalaria

Según los criterios expuestos en el diseño del trabajo, de forma intencionada se excluyeron pacientes con PA con fracaso multiorgánico y/o sepsis en la

primera valoración en Urgencias, de tal forma que podemos pensar que el perfil general de la muestra es de menor gravedad que otras series publicadas. Siguiendo la clasificación de gravedad de Atlanta 2012, la mayor parte de nuestros pacientes fueron clasificados como leves (62.9%), un tercio resultaron pacientes con PA moderadamente grave y solo un 4.3% presentaron PA grave. Esta distribución es similar a la descrita por Acevedo-Piedra y col.¹⁸ (PA leve 67%, moderadamente grave 30% y PA grave 4%), aunque otros estudios como el de Chen y col.⁹³ reflejan un mayor porcentaje de PA grave (formas leves 30,1%, moderadamente graves 52,6% y graves 17,2%).

La mortalidad global de nuestra serie fue del 5,7%, similar a otros estudios (2,1%-7,8%)^{8,22,23,25,208}. Además se observó, que a medida que aumenta la gravedad de los pacientes, aumenta la frecuencia de éxitus de forma significativa (0% PA leve, 13% PA moderadamente grave, 33% PA grave), datos concordantes con otros trabajos donde la mortalidad para las formas graves es del 10-30 %^{27,28}.

Por tanto, a pesar de que el perfil general de la muestra es de menor gravedad que otras series publicadas, consideramos que es representativa del tipo de paciente que se maneja en los servicios de Urgencias por las características demográficas y perfil de evolución de los pacientes, con una mortalidad global similar a otros estudios.

Los datos de nuestro estudio reflejan, al igual que la literatura, como la gravedad y mortalidad de la PA viene marcada por la repercusión sistémica que ocasiona (fallo orgánico), sobre todo si es persistente^{20,209} y/o multiorgánico^{87,88}, y también por las complicaciones locales que se pueden desarrollar (coleciones líquidas o necrosis). A continuación analizamos estos aspectos.

Mortalidad

Valorando la mortalidad en el curso de la PA, la mitad de los casos letales tuvo lugar en la primera semana, en concreto el primer y 4º día, en la fase precoz con fracaso orgánico (uno de ellos con colección necrótica) y el resto entre la

4^a-8^a semana, en la fase tardía donde se relaciona con la sepsis secundaria a infección de la necrosis pancreática^{27,28,34,68,90,202,203}. Dos presentaron fracaso orgánico (único y múltiple), y 3 complicaciones locales, correspondiéndose en 2 de ellos con colección necrótica aguda y necrosis encapsulada.

La mortalidad de nuestra cohorte fue proporcional a la presencia de fracaso orgánico (ausente 1,7%, transitorio 25% y persistente 33,3%), hallazgos consistentes con la literatura. Así, Johnson y col.⁸⁸ describen una tasa de mortalidad con fracaso orgánico transitorio del 1.4% frente al fracaso orgánico persistente del 35%, asociando aquellos con fracaso orgánico persistente un mayor número de complicaciones locales (77% frente a un 29% en pacientes con fracaso orgánico transitorio). En nuestro caso, de los 3 pacientes con fracaso orgánico persistente en 2 de ellos se asociaron colecciones con tejido necrótico.

La mortalidad también fue proporcional al número de órganos involucrados (ausencia de fracaso orgánico 3,1%, fracaso orgánico único 20%, fracaso orgánico múltiple 100%). Según los distintos trabajos, la mortalidad en ausencia de algún fallo orgánico es del 0%, en caso de fallo orgánico único es del 3% (rango 0-8%) y si el fallo es multiorgánico llega al 47% (rango 28-69%)^{89,30,84}. Cuando el fracaso orgánico se asocia a necrosis infectada, la mortalidad es mucho mayor, según un metaanálisis realizado por Petrov y col.²¹⁰ y otros estudios²¹¹. En nuestro caso el paciente que presentó fracaso orgánico persistente y necrosis encapsulada falleció.

También observamos una mayor mortalidad en los pacientes con insuficiencia respiratoria respecto a los que no la tenían, de forma significativa. Aquellos con fracaso orgánico transitorio casi siempre tienen fracaso de un órgano y es pulmonar. La hipoxia es una situación frecuente en la PA. Generalmente es de origen multifactorial, ya sea por un aumento de la permeabilidad vascular secundaria a mediadores inflamatorios con trasudación de capilares pulmonares, un aporte incontrolado de volumen en pacientes con una enfermedad cardíaca crónica y un descenso en edema pulmonar, derrame pleural, y la utilización de fármacos analgésicos narcóticos. En estudios

experimentales se ha observado que la hipoxemia tiene un efecto semejante a la hipovolemia en el tejido pancreático e intestinal²⁰.

Complicaciones locales

En nuestra serie se realizó TC y/o RM abdominal al 75.7% de los pacientes, de los cuales un tercio de estos presentaron complicaciones locales, siendo la colección líquida peripancreática la complicación más frecuente. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta la realización del TAC fue de 4,5 días de media, con una mediana de 5 días.

La TC abdominal con contraste intravenoso no está indicada en todos los pacientes con PA, solo en las PA clínicamente graves o en las inicialmente leves con mala evolución clínica; y no se recomienda hasta pasadas 72 horas del inicio de los síntomas dado que el valor es escaso, salvo que existan dudas en su diagnóstico. En nuestro estudio la decisión de realizar TC y/o RM abdominal durante el ingreso fue a criterio del clínico que valoró al paciente, considerando innecesaria su realización en los casos de evolución favorable.

La mortalidad fue proporcional a la severidad de las complicaciones locales, de tal forma que fallecieron más aquellos con necrosis encapsulada, seguido de aquellos con colección necrótica aguda y posteriormente con colección líquida peripancreática. No existió ningún caso de éxito en los pacientes sin complicaciones. Estos datos son consistentes con la literatura. Según los trabajos publicados, en ausencia de necrosis la mortalidad es inferior al 3%, llegando al 17% en casos de necrosis pancreática (30% necrosis infectada, 12% necrosis estéril). La infección de la necrosis aparece en el 30-40% de los pacientes que tienen más del 30% de necrosis^{33,119,212} y triplica la tasa de mortalidad¹¹⁹.

Estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria de nuestra serie fue de media $11,5 \pm 8,6$ días, siendo ligeramente mayor respecto a otros estudios (6.9-10 días)^{8,83}. Pero al analizarlo según la gravedad, la estancia en el subgrupo con PA leve fue de 9 días triplicándose en los pacientes con PA grave. Resultados parecidos o incluso

mayores se obtienen según un estudio realizado en España por De Madaria y col.⁸⁷ con una estancia de pacientes con PA leve, media (rango), de 10 días (7-14), PA moderadamente grave 18 días (13-27) y PA grave 36 días (21-134). Cavallini y col.²⁵ describen una estancia media de pacientes con PA leve de 13 ± 8 días y PA grave 30 ± 14 días, clasificados según Atlanta 1992.

En nuestros pacientes, la duración de la estancia hospitalaria fue proporcional al grado de severidad de las complicaciones locales, siendo mayor en la necrosis encapsulada (mediana 38 días) frente a aquellos con colección líquida aguda o TC normal (mediana 19 días y 9.5 días, respectivamente).

6.3 Comparación de los criterios de gravedad de Atlanta 1992 y Atlanta 2012

Diversos estudios de validación han puesto de relieve como las nuevas clasificaciones de 2012 (tanto Atlanta 2012 como la basada en determinantes) permiten discriminar la gravedad mejorando a la clasificación de Atlanta de 1992^{18,87,93}. Según los expertos la clasificación de Atlanta 1992 presenta varias deficiencias^{30,71,79}, entre estas destacan:

- Pacientes etiquetados como enfermedad “grave” incluye subgrupos con resultados muy diferentes: no reconoce el fallo multiorgánico y persistente (≥ 48 horas), que es más predictivo de gravedad que la insuficiencia de órganos de forma transitoria^{88,202,213}. Tanto la escala modificada de Marshall como el Índice SOFA para medir el fallo orgánico tienen en cuenta el número de sistemas de órganos implicados y el grado de disfunción de cada órgano por individual.
- Limitaciones del sistema de la clasificación de Atlanta de 1992, donde el fracaso orgánico fue establecido como si estuviese presente o ausente, sin especificar el número de órganos que fallan o la gravedad de cada órgano fracasado, cuestión clínicamente relevante.
- Pacientes que sin presentar una insuficiencia de órganos se clasifican en el subgrupo con mayor riesgo de morbilidad debida a un signo morfológico de pancreatitis necrotizante más que intersticial²¹⁴.

- Otra deficiencia en la clasificación de Atlanta 1992, es que no diferencia las distintas complicaciones locales, siendo el pronóstico de la necrosis pancreática más grave, que el del pseudoquiste.

En nuestro estudio hemos podido comprobar las diferencias resultantes de aplicar los criterios de clasificación de gravedad de Atlanta 1992 y 2012. Con la nueva clasificación, que estratifica a los pacientes en tres categorías en lugar de en dos, 13 de los 57 pacientes catalogados como leves y 10 de los 13 pacientes graves según Atlanta 1992 pasan a ser clasificados como PA moderadamente graves en la clasificación de Atlanta 2012, estableciéndose una estratificación del riesgo de gravedad más gradual.

Los pacientes con complicaciones locales sin fracaso orgánico persistente, inicialmente catalogados como “PA grave” en Atlanta 1992, son los que quedan incluidos en un grupo de “PA moderadamente grave” en Atlanta 2012. La justificación de esta modificación es que los pacientes con complicaciones locales en ausencia de insuficiencia orgánica presentan una baja tasa de mortalidad, similar a los pacientes con PA leve, aunque pudieran tener en ocasiones cursos evolutivos tórpidos con hospitalizaciones prolongadas (al igual que los pacientes con PA grave)²¹⁴. En la antigua clasificación, estos pacientes con baja mortalidad compartían el grupo de “PA grave” con pacientes que tenían una mortalidad prohibitiva (media del 47%), cuando coexistía una necrosis pancreática infectada y fallo orgánico persistente.

Por otra parte, la clasificación revisada de Atlanta 2012 incluye en el grupo de PA moderadamente grave complicaciones locales de diferente pronóstico (colecciones líquida aguda peripancreática que se asocia a mejor pronóstico, frente a la necrosis pancreática)²¹⁵. Esto supone que algunos pacientes con PA moderadamente grave podrían desarrollar complicaciones tardías y fallecer. En nuestra serie, 3 de los pacientes de este grupo fallecieron (13%), mientras que con la clasificación de Atlanta 1992 hubieran estado incluidos en el grupo de PA grave. En este aspecto, los resultados obtenidos en otros estudios son muy variables, Chen y col.⁹³ describen una mortalidad en los pacientes con PA leve, moderadamente grave y grave de 0%, 2%, 44% respectivamente. Estos

resultados contrastan con un estudio de Acevedo-Piedra y col.¹⁸ en el que la mortalidad únicamente se apreció en el grupo de PA grave, alcanzando el 80%.

En cualquier caso, las distintas guías señalan que las nuevas clasificaciones de 2012 son dinámicas y evolutivas, y la asignación definitiva de una categoría de gravedad solo puede establecerse en una fase avanzada del proceso asistencial, o incluso a posteriori, una vez finalizado el mismo. En ningún caso en el momento del ingreso hospitalario. Por tanto, desde el punto de vista práctico, recomiendan a los clínicos utilizar para la valoración inicial en Urgencias marcadores pronósticos tanto clínicos como analíticos¹³, incluidas escalas^{147,216}, que nos indican que pacientes pueden tener una evolución desfavorable.

La guía del *American College of Gastroenterology* de 2013¹³ establece una serie de factores de riesgo de gravedad en la evaluación inicial que incluyen factores de laboratorio y de imagen, sin sistemas de puntuación; mientras que la SEMICYUC¹⁴⁷ introduce el concepto de “*pancreatitis aguda potencialmente grave*” como aquella PA que presenta uno o más fallos orgánicos o signos de alarma (entre los que se encuentran edad, obesidad, PCR, hematocrito, PCT, APACHE II, escala de Ranson-Glasgow entre otros). Algunos de ellos se enumeraban en la clasificación de Atlanta de 1992. A la espera de que el paciente desarrolle fallo transitorio, persistente o infección pancreática, la valoración de estos marcadores se considera útil para el manejo inicial del paciente con PA en el servicio de Urgencias.

6.4 Marcadores clínicos, analíticos y escalas pronósticas

En las primeras horas de evolución no es posible, salvo excepciones, diferenciar por la simple exploración física y de constantes vitales a los pacientes con PA que desarrollarán un curso clínico complicado de los que no presentarán ningún tipo de complicación mayor de la enfermedad. La predicción de una posible evolución desfavorable en estas primeras horas mediante marcadores clínicos, analíticos y escalas pronósticas es un aspecto clave en el manejo de la PA en el servicio de Urgencias y en su abordaje terapéutico precoz. En nuestro estudio, el comportamiento de los distintos

factores de riesgo (edad avanzada⁹⁷, obesidad¹³⁹), marcadores analíticos (hematocrito¹⁰⁷, BUN¹¹², creatinina¹¹⁰) y escalas (APACHE II, Glasgow) ha sido concordante a otros estudios realizados en la PA.

En nuestra serie apreciamos como los pacientes de mayor edad tuvieron mayor probabilidad de fallecer, de tal forma que todos los fallecidos comprendían una edad superior a 75 años. Parece obvio el hecho de haber encontrado que la edad mayor de 75 años, en cuyo grupo se encuentran aquellos pacientes que por historia natural tienen bastante mermada su esperanza de vida, esté íntimamente relacionada con la mortalidad. Varios estudios concluyen como la edad es factor predictor de mal pronóstico^{30,96-98} y la mortalidad aumenta con la edad^{8,97}. Aunque se ha descrito que la comorbilidad se asocia a mayor mortalidad y mayor estancia hospitalaria y condiciona la evolución de los pacientes con mayor edad²³, en nuestro caso no apreciamos dichos resultados.

En cuanto a la obesidad, se asoció a la gravedad de la PA de forma significativa, hecho ya descrito en la literatura¹⁰⁰, pero no se asoció a la mortalidad. Tampoco encontramos asociación de gravedad o mortalidad con la etiología, tiempo menor de 24 horas de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso, así como con la presencia de defensa abdominal ó irritación peritoneal, que algunos estudios los asocian con peor pronóstico^{105,207}.

Entre los parámetros biológicos analizados en nuestro estudio en relación con la gravedad y mortalidad, parece que la más consistente es la PCT. Observamos que tanto a las 12 como a las 48 horas, a medida que aumentaba la gravedad, aumentaba la proporción de pacientes con PCT elevada, y los pacientes que fallecieron presentaron valores superiores a los sobrevivientes con una mediana, a las 12 horas, de 1,1 ng/ml y a las 48 horas, de 1,7 ng/ml.

Estos resultados están en línea con lo publicado en la literatura, ya que múltiples estudios avalan la utilidad de la PCT en la PA; en primer lugar la PCT es buen predictor de gravedad en la fase aguda; en las primeras 24 horas, mejora a la PCR, con una sensibilidad y especificidad próximas al 80% y alto VPN. El punto de corte establecido es variable. Hasta tres metaanálisis

establecen una buena precisión diagnóstica con un valor umbral de 0,5 ng/ml¹¹⁶⁻¹¹⁸, mientras que otro estudio concluye que el punto de corte de 1,7 ng/ml, es el que mejor capacidad predictiva tiene³³. Por otra parte, PCT es buen predictor de infección en la fase evolutiva. Aunque no sustituye a la PAAF, valores elevados de PCT se correlacionan con la presencia de infección con sensibilidad y especificidad de 90 y 100% y alto VPN. El valor de corte establecido es 1,8 ng/ml¹¹⁹⁻¹²³.

Al valorar el resto de los parámetros analíticos, observamos como al ingreso y a las 12 horas existieron diferencias según la gravedad en los pacientes con hematocrito mayor de 44%, siendo especialmente frecuente en aquellos con PA moderadamente grave, determinado más por el fracaso orgánico transitorio, y no tanto como podíamos prever con el fracaso orgánico persistente. También apreciamos como los pacientes con PA grave y fallecidos presentaron a las 12 horas niveles más elevados de creatinina sérica, y a las 48 horas BUN \geq 20 respecto a los otros grupos.

El comportamiento de estos marcadores analíticos (hematocrito, creatinina, BUN) ha sido similar a otros trabajos y parece estar relacionado con la deplección de volumen y secuestro de líquidos que aparece en la PA grave^{106,110,111,217}. Tanto el hematocrito como la creatinina y BUN han demostrado ser predictores de gravedad y mortalidad en la PA. Son test de laboratorio de rutina que aportan información de los cambios del estado del volumen intravascular. Por tanto, todos ellos pueden ser útiles para la monitorización y respuesta precoz a la fluidoterapia administrada en los pacientes con PA. Hay cada vez mayor evidencia de que el retardo en la reanimación, principalmente en el aporte de volumen, lleva a un peor curso evolutivo de esta enfermedad³⁵⁻⁴².

En la PA existe una considerable extravasación de líquido intravascular hacia un tercer espacio como consecuencia de mediadores inflamatorios y la respuesta inflamatoria local secundaria a la actividad enzimática pancreática. La reducción del volumen intravascular puede ser detectada como un incremento en el nivel sérico del hematocrito lo cual puede producir disminución en la perfusión de la microcirculación del páncreas y resultar en

necrosis pancreática. La hemoconcentración se ha propuesto como un predictor fiable de la pancreatitis necrotizante y de fracaso orgánico. Un hematocrito mayor o igual de 44% al ingreso e imposibilidad para descenderlo en las siguientes 24 horas son los mejores predictores de pancreatitis necrotizante¹⁰⁷, si bien existen discrepancias con otros estudios¹⁰⁹.

El riñón es uno de los órganos que con mayor sensibilidad detecta la gravedad clínica, discriminando precozmente la severidad en las PA⁶⁴. El BUN puede reflejar el estado fisiológico de base del paciente incluida la deplección de volumen y la azotemia prerrenal, pero su persistente elevación o aumento, puede mostrar tanto el fracaso en la adecuada resucitación de volumen en el curso precoz de la enfermedad, como el deterioro de la función renal o el balance nitrogenado negativo relacionado con el aumento del catabolismo proteico inducido por la PA¹¹². Se ha descrito un aumento del BUN mayor o igual a 20 al ingreso e imposibilidad para disminuirlo se asocia con mortalidad, y parece que es mejor que la hemoglobina y creatinina con un área bajo la curva similar a la escala APACHE II^{112,113}.

Al valorar las escalas de gravedad en nuestra serie, APACHE II al ingreso y a las 48 horas se asoció con la gravedad y mortalidad, y parece discriminar la gravedad mejor en rangos que el establecido límite de 8. Así, tanto al ingreso como a las 48 horas, la mayoría de los pacientes presentaron un valor entre 6 y 10 puntos. Pero los pacientes con PA leve y moderadamente grave presentaron principalmente puntuaciones entre 6 y 10, mientras que los pacientes con PA grave los valores fueron superiores a 10.

APACHE II es una escala que se realiza al ingreso, que se aplica en las primeras 24 horas tan pronto estén disponibles las pruebas al ingreso. El poder del APACHE II es la riqueza en abarcar múltiples dominios en la enfermedad crítica y ofrece un espectro de la severidad de la enfermedad (rango de 0 a 71). Al crear un sistema binario de la escala, se puede perder información (comparación de pacientes con puntuación menor de 8 frente a aquellos con mayor o igual a 8).

Al valorar otras escalas de gravedad, los índices de Ranson y Glasgow (determinados a las 48 horas) también se asociaron con la gravedad y mortalidad.

6.5 RM- proADM en la pancreatitis aguda

La utilidad de RM-proADM en los servicios de Urgencias ha sido demostrada en diversos trabajos, en patologías como disnea de origen respiratorio²¹⁸, diversas patologías médicas²¹⁹, neumonía²²⁰, insuficiencia cardíaca²²¹, sospecha de infección para excluir bacteriemia y gravedad²²², pacientes febriles con ITU²²³ entre otros.

En general, el comportamiento de RM- proADM en nuestra serie se asemeja a otros trabajos en lo que respecta a la edad, comorbilidad, su relación con APACHE II y PCT.

Respecto a las características clínicas, los niveles de RM- proADM tanto a las 12 como 48 horas fueron significativamente más altos en pacientes mayores de 75 años y en obesos; estos datos son concordantes con la literatura, que describen niveles de RM- proADM más elevados en pacientes con estas características²²⁴.

Morgenthaler y col.¹⁷² en un estudio realizado con población sana observó que la RM- proADM se distribuía según una distribución normal, sin diferencias en cuanto al sexo y con los valores medios de 0.37nmol/L (IC 95%, 0.32-0.34 nmol/L), rango 0.10-0.62 nmol/L. El percentil 99 de la población sana fue 0.52 nmol/L. Pero al estratificar la población por edad, entre menores de 25 años, 55-64 años y mayores de 61 años, la media (desviación estándar) aumentaba con unos valores de 0.29 (0.04) nmol/L, 0.41 (0.08) nmol/L y 0.41 (0.06) nmol/L respectivamente, de tal forma que los niveles aumentaban con la edad.

También Bhandari y col.²²⁴ en un estudio en voluntarios sanos ha descrito como la edad, la obesidad y el filtrado glomerular son predictores independientes para la concentración de RM- proADM.

En nuestro estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de si la pancreatitis era o no de causa enólica, obteniéndose valores de RM- proADM muy inferiores en los pacientes con pancreatitis enólica tanto a las 12 como a las 48 horas. Estos resultados contrastan con un estudio experimental realizado en ratas al intentar relacionar el alcohol con la disfunción vascular e hipertensión, donde se ha descrito como el consumo de crónico de alcohol aumenta la expresión de ADM a nivel vascular y reduce la relajación vascular aumentando la presión arterial²²⁵.

No encontramos diferencias en los niveles de RM- proADM en función de la etiología de la PA, así como tampoco con otras características clínicas.

RM- proADM según la gravedad, mortalidad y evolución durante su ingreso

Nuestros resultados muestran como la concentración plasmática de RM- proADM aumenta en las primeras 48 horas en los pacientes con PA grave frente a la PA leve y moderadamente grave, aunque no disponemos de datos consistentes para afirmar que identifique por sí sola o como parámetro aislado la gravedad de estos pacientes en el servicio de Urgencias. Los niveles de RM- proADM a las 12 horas mostraron diferencias significativas según la gravedad (PA leve, PA moderadamente grave y PA grave), con niveles más elevados en los pacientes con PA grave (1.3 nmol/L); y a las 48 horas al valorar la gravedad en dos subgrupos (PA leve y moderadamente grave frente a PA grave) se apreciaron también valores de RM- proADM más elevados en aquellos pacientes con PA grave (1.2 nmol/L).

Respecto al fracaso orgánico, también a las 48 horas se observó que aquellos pacientes con fracaso orgánico persistente tenían unos valores más altos de RM- proADM que aquellos sin fracaso orgánico o con fracaso orgánico transitorio, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, aunque los valores de RM- proADM a las 12 horas eran más elevados en aquellos con fracaso orgánico persistente y fallecidos, no se apreciaron diferencias significativas. Así mismo, no se observaron diferencias de RM- proADM según el número de órganos fracasados (en las dos

determinaciones), ni entre pacientes con fracaso respiratorio o no ó en aquellos con exacerbación de comorbilidades.

Al analizar las distintas complicaciones locales, no hubo diferencias entre las medianas de RM- proADM en ninguna de las dos determinaciones (12 y 48 horas).

Hasta la fecha, no disponemos de estudios que valoren el comportamiento de RM- proADM con la gravedad de la PA y su pronóstico, por lo que no podemos establecer comparaciones directas de nuestros resultados.

Sabemos que en población sana, según los distintos estudios, los niveles plasmáticos de RM- proADM se encuentran con unos valores medios (desviación estándar) de 0.37 ± 0.09 , Caruhei²²⁶, 0.42 ± 0.13 nmol/L, Smith y col.²²⁷ y 0.46 ± 0.13 nmol/L, Melander y col.²²⁸.

Por su parte, Von Haehling y col.¹⁷⁴ publicaron una mediana de RM- proADM de 0.64 nmol/L encontrada en una muestra poblacional de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable. En el estudio BACH¹⁹⁶, la mediana para pacientes con disnea aguda en fallo cardíaco agudo fue de 0.88 nmol/L. Y en el estudio publicado por Herrero Puente y col.¹⁷³ sobre pacientes con disnea de origen respiratorio en Urgencias, aparece un valor medio de MR- proADM de 1 nmol/L. En un estudio realizado por Bello y col.¹⁷⁸ en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, realizado en el mismo centro hospitalario que nuestro estudio (mediante la técnica inmunofluorescente basada en la tecnología TRACE), RM- proADM fue buen predictor precoz de la gravedad de la neumonía y se correlacionó de forma estrecha con el aumento de la severidad de las escalas pronósticas PSI y CURB65. Con un punto de corte de 0.646 nmol/L identifica el 92% de los pacientes con alto riesgo por la escala PSI (clase IV y V) y presenta un considerable poder predictivo de complicaciones y mortalidad a corto y largo plazo.

Sin embargo, en pacientes con patología crítica se han documentado niveles más elevados. Ueda y col.¹⁸⁶ publica sus resultados sobre 89 pacientes con distintas formas de SRIS, incluidos 6 pacientes con pancreatitis aguda (edad media 69 ± 2.9 años), donde los niveles de ADM aumentan proporcionalmente

a la severidad de la enfermedad, con valores (media y desviación estándar) en sanos 5.1 ± 0.2 fmol/ml frente a pacientes con pancreatitis aguda $13,8 \pm 3.8$ fmol/ml, traumatismos 14.9 ± 2.5 fmol/ml, quemados 20.5 ± 3.2 fmol/ml, shock traumático 41.1 ± 7.8 fmol/ml, sepsis severa 59.9 ± 11.2 fmol/ml y shock séptico 193.5 ± 30.1 fmol/ml.

Así mismo, Christ-Crain y col.¹⁸² informaron en pacientes críticos al ingreso, valores de RM- proADM plasmática mediana (rango) de 1.1 nmol/L (0.3-3.7) en pacientes con SRIS, 1.8 nmol/L (0.4-5.8) en pacientes con sepsis, 2.3 nmol/L (1.0-17.6) en pacientes con sepsis severa y 4.5 nmol/L (0.9-21) en pacientes con shock séptico, permitiendo por tanto estratificar a los pacientes e incluso predecir el riesgo de muerte como biomarcador independiente para todos los casos, con áreas bajo la curva de 0.81, mostrándose superior como valor pronóstico a la PCR y PCT y a un nivel similar a las escalas clínicas. A pesar de incluir pacientes críticos de diversas patologías, no constan pacientes con pancreatitis aguda. En dicho estudio, los pacientes con SRIS sin infección que desarrollaron sepsis durante el seguimiento, presentaron al ingreso una mediana de 0.8 nmol/L (rango 0.4-1.5) sin mostrar diferencias frente a los que no la desarrollaron 0.9 nmol/L (rango 0.3-3.7).

Otro estudio publicado por Hoeboer y col.¹⁹⁴, sobre pacientes críticos de UCI todos ellos con criterios de SRIS, muestra medianas de RM- proADM de 3.6 nmol/L para los que presentaban bacteriemia frente a 1.6 nmol/L para aquellos que no la presentaban ($p:0,012$). Estos valores varían en otro estudio realizado en pacientes con sospecha de infección en Urgencias, donde Tudela y col.¹⁸⁵ establecen una RM- proADM mayor de 2 nmol/L para predecir de forma más específica la bacteriemia (con un VPN en torno al 93%) y valores mayores de 1.94 nmol/L (con un VPN del 96%) para la predicción de gravedad.

Por tanto, y a pesar de la variabilidad de los resultados de los distintos estudios, podemos concluir que los niveles de RM- proADM encontrados en nuestros pacientes con PA se encuentran más próximos a las de los pacientes sanos, con patología estable o con patología aguda no crítica que a los de los pacientes con patologías críticas, como los pacientes sépticos. Si bien, en nuestros pacientes con PA grave se observa una tendencia mantenida durante

todo el periodo del estudio de valores más elevados de RM- proADM (a expensas del fracaso orgánico persistente y no tanto condicionado por las complicaciones locales). Además los niveles de RM- proADM son concordantes a los pacientes con SRIS (sin sepsis) de otros estudios. Pero estos resultados se deben de interpretar con cautela dado el escaso número de pacientes con enfermedad grave.

RM- proADM según la mortalidad

Muchas etiologías han demostrado su expresión en la MR- proADM y el reflejo de ésta sobre la predicción de la mortalidad; pero en nuestro caso no hemos encontrado diferencias entre las cifras de RM-proADM, obtenidas a las 12 y 48 horas, de los supervivientes y las de los pacientes fallecidos.

Se ha demostrado RM- proADM como marcador de mortalidad en sepsis aunque con discrepancias interensayos entre los valores. Christ-Crain y col.¹⁸² encontraron que los pacientes con sepsis grave al ingreso que fallecieron tenían 8.5 nmol/L de mediana (rango entre 0.8-21) frente a los 1.7 nmol/L (rango entre 0.4-17.6) de los que sobrevivieron; o Suberviola y col.²²⁹ obtuvo cifras de 5.0 nmol/L para los fallecidos intrahospitalariamente vs. 17 nmol/L para los supervivientes.

En el estudio realizado por Ueda y col.¹⁸⁶ en pacientes con distintas formas de SRIS incluidos pacientes con pancreatitis aguda (de los que ninguno falleció); valorando los pacientes con shock séptico, los niveles de ADM eran mayores en los fallecidos frente a los supervivientes, aunque observaron una considerable variación de valores de forma individual entre pacientes, incluso niveles más elevados en los no fallecidos. Además en el grupo de pacientes no sépticos (con shock traumático), la ADM no fue predictiva de mortalidad.

Si bien, existen discrepancias entre datos. Dieplinger y col.²³⁰ publica sus resultados sobre pacientes con disnea en un servicio de urgencias y encuentra que los supervivientes tienen una mediana de RM- proADM de 0.69 nmol/L frente a 1.14 de los que fallecen. Pedowska- Wloszek y col.¹⁸⁰ al valorar la utilidad de RM- proADM en pacientes con tromboembolismo pulmonar,

encontró niveles más elevados en los fallecidos frente a los supervivientes, 2.1 nmol/L (1.5-4.2), vs. 0.9 nmol/L (0.3-7.4) respectivamente.

Para nosotros las cifras obtenidas de RM- proADM a las 12 horas fueron de 0.4 nmol/L para la supervivientes y de 0.4 nmol/L para los fallecidos; y aunque a las 48 horas los valores fueron más elevados (1.1 nmol/L) frente a los supervivientes (0.5 nmol/L), las diferencias no fueron significativas. Observamos valores muy bajos comparados con los pacientes sépticos que fallecieron en otros estudios.

RM- proADM según las complicaciones durante su ingreso

En nuestra serie los pacientes con PA grave durante su evolución presentaron más complicaciones infecciosas sistémicas (tipo respiratorio e infección de catéter), y propias de la misma patología severa como hiperglucemia, hipocalcemia o encefalopatía, así como tratamiento con fluidoterapia intensiva, uso de inótrupos, necesidad de intervención quirúrgica, e ingreso en UCI como en principio se pudiera prever. Pero, al valorar RM- proADM, no apreciamos diferencias en los niveles para discriminar las complicaciones infecciosas sistémicas; y aunque los pacientes con infección de catéter presentaron valores más elevados, las diferencias no fueron significativas. Tampoco en los que respecta a las complicaciones no infecciosas propias de la PA grave, ni en el tratamiento aplicado, salvo con la CPRE, de modo que aquellos pacientes con CPRE presentaron valores más altos que aquellos que no precisaron CPRE.

RM- proADM según los parámetros analíticos

Al observar las variaciones en RM- proADM en las dos determinaciones en función del hematocrito, los valores de RM- proADM fueron significativamente más bajos en los pacientes con hematocritos altos (>44%). De acuerdo a lo descrito donde los niveles de ADM se correlacionan negativamente con el hematocrito²³¹ y hemoglobina²³². Este hallazgo resulta sorprendente, ya que la hemoconcentración es uno de los parámetros clínicos de más valor pronóstico en la PA²¹⁷. En la PA severa existe una considerable extravasación del líquido intravascular al tercer espacio, resultado de los mediadores inflamatorios así

como de la inflamación local causada por el desprendimiento de exudado pancreático rico en enzimas. La reducción del volumen intravascular, que puede ser detectada por el aumento del hematocrito, puede conducir a un descenso en la perfusión de la microcirculación del páncreas, y como resultado la necrosis pancreática.

Una posible explicación a los bajos niveles de RM- proADM en los pacientes con hematocritos altos (>44%), podría ser que la depleción de volumen esté influyendo en la expresión y producción de ADM. De tal forma, que la hipovolemia de la PA tenga más peso que la liberación de citoquinas proinflamatorias en la expresión y producción de ADM en esta enfermedad.

Al igual que otros estudios, los niveles de RM-proADM se encontraron significativamente más elevados a las 48 horas en pacientes con PCT mayor de 0.5 ng/ml.

ADM, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) y procalcitonina pertenecen a la misma superfamilia de péptidos de la calcitonina, surgen de diferentes genes CALC teleológicamente relacionados, pero con diferentes mecanismos fisiopatológicos de regulación molecular y efectos²¹⁹. Estos péptidos son prototipos de “hormoquinas” que muestran un comportamiento de hormonas y citoquinas, y se encuentran hiperexpresadas de forma ubicua en respuesta al huésped a las infecciones bacterianas²³³. Ambos biomarcadores han demostrado su valor pronóstico en la sepsis.

Varios estudios han evaluado el comportamiento de RM- proADM y PCT, habiendo demostrado que se correlacionan en las formas sépticas. Travaglini y col.¹⁹⁵ al valorar pacientes con fiebre en Urgencias, observaron como los niveles de RM- proADM aumentaban progresivamente con los valores de PCT encontrando una asociación significativa de ambas con la escala APACHE II (establecido en cuartiles). En el estudio realizado por Starre y col.²²³ en pacientes con fiebre e infección del tracto urinario, RM- proADM fue mejor en predecir una evolución complicada que PCT. Schuetz y col.²¹⁹ al estudiar pacientes con distintas patologías médicas que acuden a Urgencias, apreciaron como RM- proADM junto a la información clínica, ayuda a estratificar el riesgo,

y discrimina mejor la mortalidad a 30 días, frente a PCT y coceptina. Pero RM-proADM puede ser complementaria a la PCT para mejorar sustancialmente el rendimiento diagnóstico de la sepsis, infección bacteriana y respuesta a tratamiento antibiótico^{183,184}, o incluso predecir la mortalidad^{181,222} donde ambas han mostrado tanto una alta especificidad como un alto VPN¹⁸⁵.

Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. La exclusión de pacientes graves (en los que ya se han documentado niveles de RM- proADM significativamente más altos) ha condicionado un bajo número de pacientes incluidos en el estudio (70 pacientes). Así mismo, ha dificultado el análisis de determinados resultados de interés, como la mortalidad, y la obtención de diferencias estadísticamente significativas entre variables que, posiblemente, podrían haberse observado en el caso de contar con una muestra de mayor tamaño por lo que hace que algunos de los resultados deban ser interpretados con cautela. El limitado número de pacientes con PA grave ha impedido el análisis multivariante para calcular el odds ratio de cada variable como predictor de gravedad.

Probablemente un estudio prospectivo con una mayor muestra obtendría más pacientes que cambien de nivel de atención y de medidas, esto es, que ingresen en UCI tras el curso de su ingreso hospitalario, de tal forma que se pudiera realizar un análisis de regresión donde se pueden valorar los factores de confusión de RM- proADM, como la edad, el índice de masa corporal y las comorbilidades.

No obstante, consideramos que el bajo número de pacientes es compensado por el elevado nivel de exhaustividad de la información recogida, así como por la alta cumplimentación de la información existente, no existiendo apenas valores perdidos para ninguna de las variables consideradas en el estudio.

Este estudio se desarrolló en 2010 y fue diseñado inicialmente en base a los criterios de gravedad Atlanta 1992, en su momento vigentes por consenso internacional. Al publicarse en 2013 la nueva clasificación de gravedad de Atlanta 2012, se tuvieron que revisar las tomografías computarizadas

abdominales para definir con precisión las imágenes morfológicas de los pacientes.

Aunque el estudio es observacional, longitudinal y prospectivo sobre pacientes ingresados en el servicio de Urgencias con el diagnóstico de PA, no fue posible realizarlo de forma consecutiva. Así mismo, todos los pacientes han sido reclutados en un solo hospital, permitiendo un control más exhaustivo de nuestra cohorte en términos de diagnóstico más preciso y seguimiento, aunque también ha limitado el número de pacientes, que podrían haber sido incluidos en el estudio, caso de haberse tratado de un estudio multicéntrico.

VII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Los niveles de RM- proADM plasmáticos a las 12 y 48 horas se encuentran más elevados en pacientes con PA grave frente a los pacientes con PA leve y moderadamente grave.
- Los niveles de RM-proADM no permiten identificar los pacientes con PA que sufren complicaciones durante su ingreso y que fallecen.
- Los pacientes con hematocrito elevado (mayor de 44%) presentaron niveles más bajos de RM- proADM plasmáticos, tanto a las 12 como a las 48 horas.
- Los pacientes con APACHE II mayor o igual a 8, presentaron niveles más elevados de RM- proADM plasmáticos a las 12 y 48 horas.
- Los niveles de procalcitonina se encuentran más elevados de forma precoz (a las 12 y 48 horas) en los pacientes con PA grave y fallecidos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Forsmark CE, Baillie J, Committee AICPaE, Board AIG. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. May 2007;132(5):2022-2044.
2. Parikh SM, Mammoto T, Schultz A, et al. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans. *PLoS Med*. Mar 2006;3(3):e46.
3. Orfanos SE, Kotanidou A, Glynos C, et al. Angiopoietin-2 is increased in severe sepsis: correlation with inflammatory mediators. *Crit Care Med*. Jan 2007;35(1):199-206.
4. Bradley EL. 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*. May 1993;128(5):586-590.
5. Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas*. Nov 2007;35(4):302-307.
6. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. Nov 2012;143(5):1179-1187. e1171-1173.
7. de Dombal FT. Acute abdominal pain--an O.M.G.E. survey. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1979;56:29-43.
8. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol*. Jul 2007;17(7):491-497.
9. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. Nov 2006;33(4):323-330.
10. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. Jun 2013;144(6):1252-1261.
11. De la Torre M. La pancreatitis aguda desde la perspectiva de la medicina intensiva y crítica. 2003;27(2):74-76.
12. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther*. Sep 2013;38(5):539-548.
13. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, Gastroenterology ACo. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. Sep 2013;108(9):1400-1415; 1416.
14. Goldenberg DE, Gordon SR, Gardner TB. Management of acute pancreatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. Aug 2014;8(6):687-694.
15. Mínguez M. Pancreatitis aguda. Estudio epidemiológico prospectivo en la provincia de Alicante. In: García A, ed. Vol 87: Rev. Esp. Enf. Digest.; 1995:869-873.
16. Chwistek M, Roberts I, Amoateng-Adjepong Y. Gallstone pancreatitis: a community teaching hospital experience. *J Clin Gastroenterol*. Jul 2001;33(1):41-44.
17. Lévy P, Boruchowicz A, Hastier P, et al. Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients. *Pancreatol*. 2005;5(4-5):450-456.
18. Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, et al. Validation of the determinant-based classification and revision of the Atlanta classification systems for acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Feb 2014;12(2):311-316.
19. Méndez-Bailón M, de Miguel Yanes JM, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Pérez-Farinós N, López-de-Andrés A. National trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis among type 2 diabetics and non-diabetics in Spain (2001-2011). *Pancreatol*. 2015 Jan-Feb 2015;15(1):64-70.
20. Navarro S, Amador J, Argüello L, et al. [Recommendations of the Spanish Biliopancreatic Club for the Treatment of Acute Pancreatitis. Consensus development conference]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun-Jul 2008;31(6):366-387.
21. Phillip V, Steiner JM, Algül H. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol*. Aug 2014;5(3):158-168.
22. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(1):10-24.

23. Murata A, Mayumi T, Okamoto K, Ohtani M, Matsuda S. Time Trend of Outcomes for Severe Acute Pancreatitis After Publication of Japanese Guidelines Based on a National Administrative Database. *Pancreas*. Sep 2015.
24. Uomo G, Pezzilli R, Gabbrielli A, et al. Diagnostic assessment and outcome of acute pancreatitis in Italy: results of a prospective multicentre study. ProInf-AISP: Progetto informatizzato pancreatite acuta, Associazione Italiana Studio Pancreas, phase II. *Dig Liver Dis*. Sep 2007;39(9):829-837.
25. Cavallini G, Frulloni L, Bassi C, et al. Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Italy (ProInf-AISP): results on 1005 patients. *Dig Liver Dis*. Mar 2004;36(3):205-211.
26. Forsmark C.E. GTB, ed *Prediction and management of severe acute pancreatitis*. Springer Science + Business Media New York: Springer; 2015; No. 3.
27. McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg*. Oct 2004;91(10):1243-1244.
28. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. Jul 2001;88(7):975-979.
29. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut*. Jun 1998;42(6):886-891.
30. Banks PA, Freeman ML, Gastroenterology PPCotACo. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. Oct 2006;101(10):2379-2400.
31. Raraty MG, Connor S, Criddle DN, Sutton R, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep*. Apr 2004;6(2):99-103.
32. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut*. Jan 2001;48(1):62-69.
33. Woo SM, Noh MH, Kim BG, et al. Comparison of serum procalcitonin with Ranson, APACHE-II, Glasgow and Balthazar CT severity index scores in predicting severity of acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol*. Jul 2011;58(1):31-37.
34. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of the different prognostic systems and biological markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. Aug 2010;45(7-8):959-970.
35. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. Apr 1994;330(17):1198-1210.
36. Boadas J, Balsells J, Busquets J, et al. [Assessment and treatment of acute pancreatitis. Position document of the Catalan Society of Gastroenterology, Catalan Society of Surgery and Catalan Society of the Pancreas]. *Gastroenterol Hepatol*. Feb 2015;38(2):82-96.
37. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, Weber-Dany B, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol*. Nov 2009;104(11):2797-2805; quiz 2806.
38. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med*. Jun 2009;169(11):1035-1045.
39. Gullo L, Migliori M, Oláh A, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*. Apr 2002;24(3):223-227.
40. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, et al. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas*. Oct 2000;21(3):266-271.
41. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*. Jun 2010;42(6):503-515.
42. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. Jan 2015.
43. Yuhara H, Ogawa M, Kawaguchi Y, Igarashi M, Mine T. Smoking and risk for acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. Nov 2014;43(8):1201-1207.
44. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. Apr 2005;54(4):510-514.
45. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut*. Feb 2012;61(2):262-267.

46. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. May 2009;32(5):834-838.
47. Lai SW, Muo CH, Liao KF, Sung FC, Chen PC. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol*. Sep 2011;106(9):1697-1704.
48. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol*. Jun 2000;30(4):343-356.
49. Wilcox CM, Varadarajulu S, Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. Jun 2006;63(7):1037-1045.
50. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of Progression From Acute to Chronic Pancreatitis and Risk Factors: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. Aug 2015.
51. Poves I FJ, García FJ, Jorba R, Figueras J, Jaurrieta. Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*. 2004;96(10):705-713.
52. Baker S. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Crit Care Resusc*. Mar 2004;6(1):17-27.
53. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, et al. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark*. 2015;2015:519534.
54. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol*. Feb 2008;14(5):675-684.
55. Minkov GA, Halacheva KS, Yovtchev YP, Gulubova MV. Pathophysiological mechanisms of acute pancreatitis define inflammatory markers of clinical prognosis. *Pancreas*. Jul 2015;44(5):713-717.
56. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. Sep 2013;29(5):523-530.
57. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut*. Oct 2000;47(4):546-552.
58. Martín Alonso MA SA, Saracibara E, Arranz E, Garrote JA, Almaraz A y col. Citocinas y otros parámetros inmunológicos como marcadores de alteración de órganos a distancia en la pancreatitis aguda. *Med Clin (Barcelona)*. 2007;128(11):401-406.
59. Uehara S, Gothoh K, Handa H, Tomita H, Tomita Y. Immune function in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. Apr 2003;18(4):363-370.
60. Sweeney KJ, Kell MR, Coates C, Murphy T, Reynolds JV. Serum antigen(s) drive the proinflammatory T cell response in acute pancreatitis. *Br J Surg*. Mar 2003;90(3):313-319.
61. Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol*. Feb 2004;202(2):145-156.
62. Bhatia M, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators as therapeutic targets in acute pancreatitis. *Curr Opin Investig Drugs*. Apr 2001;2(4):496-501.
63. Rahman SH, Srinivasan AR, Nicolaou A. Transsulfuration pathway defects and increased glutathione degradation in severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. Mar 2009;54(3):675-682.
64. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg*. Jan 1999;177(1):7-14.
65. Martín MA, Saracibar E, Santamaría A, et al. [Interleukin 18 (IL-18) and other immunological parameters as markers of severity in acute pancreatitis]. *Rev Esp Enferm Dig*. Dec 2008;100(12):768-773.
66. Gomatos IP, Xiaodong X, Ghaneh P, et al. Prognostic markers in acute pancreatitis. *Expert Rev Mol Diagn*. Apr 2014;14(3):333-346.
67. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. Jan 2013;62(1):102-111.
68. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol*. Apr 2006;59(4):340-344.
69. Clavien PA, Robert J, Meyer P, et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg*. Nov 1989;210(5):614-620.
70. Winslet M, Hall C, London NJ, Neoptolemos JP. Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut*. Jul 1992;33(7):982-986.

71. Maraví Poma E, Zubia Olascoaga F, Petrov MS, et al. SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis. *Med Intensiva*. Apr 2013;37(3):163-179.
72. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology*. Mar 2012;262(3):751-764.
73. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. Jun 2002;223(3):603-613.
74. Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology*. Nov 1994;193(2):297-306.
75. Mortele KJ, Wiesner W, Intriére L, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol*. Nov 2004;183(5):1261-1265.
76. Bharwani N, Patel S, Prabhudesai S, Fotheringham T, Power N. Acute pancreatitis: the role of imaging in diagnosis and management. *Clin Radiol*. Feb 2011;66(2):164-175.
77. de-Madaria E. [Latest advances in acute pancreatitis]. *Gastroenterol Hepatol*. Sep 2012;35 Suppl 1:98-101.
78. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. Dec 2012;256(6):875-880.
79. Maraví-Poma E, Patchen Dellinger E, Forsmark CE, et al. [International multidisciplinary classification of acute pancreatitis severity: the 2013 Spanish edition]. *Med Intensiva*. May 2014;38(4):211-217.
80. Wilson C, McArdle CS, Carter DC, Imrie CW. Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. Nov 1988;75(11):1119-1123.
81. Wall I, Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li JJ, Tenner S. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas*. May 2011;40(4):547-550.
82. de Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut*. Jul 1995;37(1):121-126.
83. De Campos T, Cerqueira C, Kuryura L, et al. Morbimortality indicators in severe acute pancreatitis. *JOP*. 2008;9(6):690-697.
84. Perez A, Whang EE, Brooks DC, et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas*. Oct 2002;25(3):229-233.
85. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. Jul 1996;22(7):707-710.
86. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. Oct 1995;23(10):1638-1652.
87. de-Madaria E, Soler-Sala G, Lopez-Font I, et al. Update of the Atlanta Classification of severity of acute pancreatitis: should a moderate category be included? *Pancreatol*. 2010;10(5):613-619.
88. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. Sep 2004;53(9):1340-1344.
89. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. Feb 1990;174(2):331-336.
90. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas*. Apr 2001;22(3):274-278.
91. 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*. Jun 2006;93(6):738-744.
92. Petrov MS, Windsor JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am J Gastroenterol*. Jan 2010;105(1):74-76.
93. Chen Y, Ke L, Tong Z, Li W, Li J. Association between severity and the determinant-based classification, Atlanta 2012 and Atlanta 1992, in acute pancreatitis: a clinical retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. Apr 2015;94(13):e638.
94. Harrison DA, D'Amico G, Singer M. Case mix, outcome, and activity for admissions to UK critical care units with severe acute pancreatitis: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2007;11 Suppl 1:S1.

95. Wu BU, Conwell DL. Update in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* Apr 2010;12(2):83-90.
96. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas.* Nov 2006;33(4):336-344.
97. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2008;8(3):265-270.
98. 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.* Dec 2008;57(12):1698-1703.
99. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* Jun 2007;11(6):733-742.
100. Chen SM, Xiong GS, Wu SM. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *J Dig Dis.* May 2012;13(5):244-251.
101. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-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.
102. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med.* Nov 2011;3(107):107ra110.
103. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, Slivka A, Whitcomb DC. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* Nov 2006;101(11):2605-2610.
104. Lankisch PG, Assmus C, Pflithofer D, Struckmann K, Lehnick D. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *Int J Pancreatol.* Oct 1999;26(2):55-57.
105. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatology.* 2003;3(2):102-110.
106. Sinha A, Vázquez NQ, Faghieh M, et al. Early Predictors of Fluid Sequestration in Acute Pancreatitis: A Validation Study. *Pancreas.* Sep 2015.
107. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* May 2000;20(4):367-372.
108. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* Nov 2005;11(44):7018-7023.
109. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol.* Jul 2001;96(7):2081-2085.
110. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* Jan 2009;104(1):164-170.
111. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. High serum creatinine in acute pancreatitis: a marker for pancreatic necrosis? *Am J Gastroenterol.* May 2010;105(5):1196-1200.
112. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* Jul 2009;137(1):129-135.
113. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med.* Apr 2011;171(7):669-676.
114. Faisst M, Wellner UF, Utzolino S, Hopt UT, Keck T. Elevated blood urea nitrogen is an independent risk factor of prolonged intensive care unit stay due to acute necrotizing pancreatitis. *J Crit Care.* Mar 2010;25(1):105-111.
115. Papachristou GI, Whitcomb DC. Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin Lab Med.* Mar 2005;25(1):17-37.
116. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery.* Jul 2009;146(1):72-81.

117. Purkayastha S, Chow A, Athanasiou T, et al. Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? A question revisited. *World J Surg.* Sep 2006;30(9):1713-1721.
118. Pavlidis TE, Pavlidis ET, Sakantamis AK. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* Oct 2010;9(5):482-486.
119. Dambrauskas Z, Pundzius J, Barauskas G. Predicting development of infected necrosis in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(6):441-449.
120. Mayumi T, Takada T, Kawarada Y, et al. Management strategy for acute pancreatitis in the JPN Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13(1):61-67.
121. Folch-Puy E. [Markers of severity in acute pancreatitis]. *Med Clin (Barc).* Mar 2007;128(11):417-418.
122. Gregoric P, Pavle G, Sijacki A, et al. SIRS score on admission and initial concentration of IL-6 as severe acute pancreatitis outcome predictors. *Hepatogastroenterology.* 2010 Mar-Apr 2010;57(98):349-353.
123. Oláh A, Belágyi T, Issekutz A, Makay R, Zaborszky A. Value of procalcitonin quick test in the differentiation between sterile and infected forms of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2005 Jan-Feb 2005;52(61):243-245.
124. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet.* Jun 2000;355(9219):1955-1960.
125. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* Jun 2012;142(7):1476-1482; quiz e1415-1476.
126. Wang AJ, Xu S, Hong JB, et al. [The comparison of different clinical scoring systems for predicting prognosis in acute pancreatitis based on the revised Atlanta classification]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* Aug 2013;52(8):668-671.
127. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* Jul 1974;139(1):69-81.
128. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut.* Dec 1984;25(12):1340-1346.
129. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg.* May 1978;65(5):337-341.
130. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med.* Oct 1999;27(10):2272-2283.
131. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* Oct 1985;13(10):818-829.
132. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg.* Nov 1990;77(11):1260-1264.
133. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vlachonikolis IG, et al. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas.* Nov 2002;25(4):331-335.
134. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* Feb 2010;105(2):435-441; quiz 442.
135. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg.* Sep 1993;166(3):262-268; discussion 269.
136. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet.* Jul 1989;2(8656):201-205.
137. Mason JM, Babu BI, Bagul A, Siriwardena AK. The performance of organ dysfunction scores for the early prediction and management of severity in acute pancreatitis: an exploratory phase diagnostic study. *Pancreas.* Oct 2010;39(7):1104-1108.
138. Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2004;4(1):1-6.
139. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology.* 2006;6(4):279-285.

140. 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*. Apr 2009;104(4):966-971.
141. 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*. Jun 2009;7(6):702-705; quiz 607.
142. Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N, et al. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011;11(5):464-468.
143. Talukdar R, Nageshwar Reddy D. Predictors of adverse outcomes in acute pancreatitis: new horizons. *Indian J Gastroenterol*. May 2013;32(3):143-151.
144. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. Jun 1992;101(6):1481-1483.
145. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Nov 2009;7(11):1247-1251.
146. 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*. Aug 2011;9(8):710-717.e711.
147. Maraví Poma E, Laplaza Santos C, Gorraiz López B, et al. [Clinical pathways in acute pancreatitis: recommendations for early multidisciplinary management. Scientific Committee of the SEMICYUC. Working Group on Infectious Diseases (GTEI-SEMICYUC)]. *Med Intensiva*. 2012 Jun-Jul 2012;36(5):351-357.
148. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. Apr 1993;192(2):553-560.
149. Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Matsuo H, Eto T. Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett*. Jan 1994;338(1):6-10.
150. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun*. Aug 1994;203(1):631-639.
151. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. 1993. *Biochem Biophys Res Commun*. Aug 2012;425(3):548-555.
152. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun*. Jul 1993;194(2):720-725.
153. Vesely DL, Blankenship M, Douglass MA, McCormick MT, Rodriguez-Paz G, Schocken DD. Atrial natriuretic peptide increases adrenomedullin in the circulation of healthy humans. *Life Sci*. 1996;59(3):243-254.
154. Bełtowski J, Jamroz A. Adrenomedullin--what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol*. 2004 Jan-Feb 2004;56(1):5-27.
155. Khan SQ, O'Brien RJ, Struck J, et al. Prognostic value of midregional pro-adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study. *J Am Coll Cardiol*. Apr 2007;49(14):1525-1532.
156. Ishimitsu T, Miyata A, Matsuoka H, Kangawa K. Transcriptional regulation of human adrenomedullin gene in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. Feb 1998;243(2):463-470.
157. Cases A M-MJ. Adrenomedulina: un nuevo péptido vasoactivo. *Nefrología*. 2001;XXI(1):16-25.
158. Troughton RW, Lewis LK, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Hemodynamic, hormone, and urinary effects of adrenomedullin infusion in essential hypertension. *Hypertension*. Oct 2000;36(4):588-593.
159. Zudaire E, Cuttitta F, Martínez A. Regulation of pancreatic physiology by adrenomedullin and its binding protein. *Regul Pept*. Apr 2003;112(1-3):121-130.
160. López J, Cuesta N. Adrenomedullin as a pancreatic hormone. *Microsc Res Tech*. Apr 2002;57(2):61-75.
161. Onur OE, Guneyssel O, Akoglu H, Denizbasi A, Onur E. Adrenomedullin reduces the severity of cerulein-induced acute pancreatitis. *Peptides*. Nov 2007;28(11):2179-2183.

162. Hippenstiel S, Witzenrath M, Schmeck B, et al. Adrenomedullin reduces endothelial hyperpermeability. *Circ Res*. Oct 2002;91(7):618-625.
163. Miller MJ, Martínez A, Unsworth EJ, et al. Adrenomedullin expression in human tumor cell lines. Its potential role as an autocrine growth factor. *J Biol Chem*. Sep 1996;271(38):23345-23351.
164. Jougasaki M, Burnett JC. Continuing insights into the heart as an endocrine organ: adrenomedullin and cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res*. Mar 2001;49(4):695-696.
165. Eto T, Kato J, Kitamura K. Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system. *Regul Pept*. Apr 2003;112(1-3):61-69.
166. Sugo S, Minamino N, Shoji H, et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. Feb 1995;207(1):25-32.
167. Minamino N, Shoji H, Sugo S, Kangawa K, Matsuo H. Adrenocortical steroids, thyroid hormones and retinoic acid augment the production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. Jun 1995;211(2):686-693.
168. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Matsuo H. Effects of vasoactive substances and cAMP related compounds on adrenomedullin production in cultured vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett*. Aug 1995;369(2-3):311-314.
169. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*. Apr 2000;21(2):138-167.
170. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides*. Aug 2004;25(8):1369-1372.
171. Bunton DC, Petrie MC, Hillier C, Johnston F, McMurray JJ. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? *Pharmacol Ther*. Sep 2004;103(3):179-201.
172. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. Oct 2005;51(10):1823-1829.
173. Herrero PF, D. Gil, J J. Prieto, B. Vázquez, J. Miguel, D. Houghton, R. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias*. 2012;24:357-365.
174. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. May 2010;12(5):484-491.
175. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. Influence of age on the prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in the general population. *Heart*. Sep 2012;98(18):1348-1353.
176. Wu AH, Tabas J, Stein J, et al. The effect of diabetes on the diagnostic and prognostic performance of mid-region pro-atrial natriuretic peptide and mid-region pro-adrenomedullin in patients with acute dyspnea. *Biomarkers*. Sep 2012;17(6):490-497.
177. Potocki M, Breidhardt T, Reichlin T, et al. Midregional pro-adrenomedullin in addition to b-type natriuretic peptides in the risk stratification of patients with acute dyspnea: an observational study. *Crit Care*. 2009;13(4):R122.
178. Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J*. May 2012;39(5):1144-1155.
179. Yuyun MF, Narayan HK, Ng LL. Prognostic significance of adrenomedullin in patients with heart failure and with myocardial infarction. *Am J Cardiol*. Apr 2015;115(7):986-991.
180. Pedowska-Włoszek J, Kostrubiec M, Kurnicka K, Czurzynski M, Palczewski P, Pruszczyk P. Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) in the risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. Nov 2013;132(5):506-510.
181. Travaglino F, Russo V, De Berardinis B, et al. Thirty and ninety days mortality predictive value of admission and in-hospital procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin testing in patients with dyspnea. Results from the VErYing DYspnea trial. *Am J Emerg Med*. Apr 2014;32(4):334-341.
182. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care*. 2005;9(6):R816-824.

183. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med*. May 2013;51(5):1059-1067.
184. Angeletti S, Spoto S, Fogolari M, et al. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS*. Sep 2015;123(9):740-748.
185. Lacoma A, Bas A, Tudela P, et al. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Mar 2014;32(3):140-146.
186. Ueda S, Nishio K, Minamino N, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 1999;160(1):132-136.
187. Pezzilli R, Barassi A, Pigna A, et al. Time course of proadrenomedullin in the early phase of septic shock. A comparative study with other proinflammatory proteins. *Panminerva Med*. Sep 2012;54(3):211-217.
188. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. Nov 2013;39(11):1945-1952.
189. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 2010;182(11):1426-1434.
190. España PP, Capelastegui A, Mar C, et al. Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *J Infect*. May 2015;70(5):457-466.
191. Courtais C, Kuster N, Dupuy AM, et al. Proadrenomedullin, a useful tool for risk stratification in high Pneumonia Severity Index score community acquired pneumonia. *Am J Emerg Med*. Jan 2013;31(1):215-221.
192. Hartmann O, Schuetz P, Albrich WC, Anker SD, Mueller B, Schmidt T. Time-dependent Cox regression: serial measurement of the cardiovascular biomarker proadrenomedullin improves survival prediction in patients with lower respiratory tract infection. *Int J Cardiol*. Nov 2012;161(3):166-173.
193. Meng DQ, Li XJ, Song XY, Xin JB, Yang WB. Diagnostic and prognostic value of plasma adrenomedullin in COPD exacerbation. *Respir Care*. Oct 2014;59(10):1542-1549.
194. Hoeboer SH, Alberts E, van den Hul I, Tacx AN, Debets-Ossenkopp YJ, Groeneveld AB. Old and new biomarkers for predicting high and low risk microbial infection in critically ill patients with new onset fever: a case for procalcitonin. *J Infect*. May 2012;64(5):484-493.
195. Travaglino F, De Berardinis B, Magrini L, et al. Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score. *BMC Infect Dis*. 2012;12:184.
196. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. Aug 2011;58(10):1057-1067.
197. Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study. *J Am Coll Cardiol*. Jul 2010;56(2):125-133.
198. Tzikas S, Keller T, Ojeda FM, et al. MR-proANP and MR-proADM for risk stratification of patients with acute chest pain. *Heart*. Mar 2013;99(6):388-395.
199. Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, et al. Midregional proadrenomedullin for prediction of cardiovascular events in coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *Clin Chem*. Jan 2012;58(1):226-236.
200. Bhandari SS, Davies JE, Struck J, Ng LL. The midregional portion of proadrenomedullin is an independent predictor of left ventricular mass index in hypertension. *Metabolism*. Jan 2010;59(1):7-13.

201. Artunc F, Nowak A, Mueller C, et al. Plasma concentrations of the vasoactive peptide fragments mid-regional pro-adrenomedullin, C-terminal pro-endothelin 1 and copeptin in hemodialysis patients: associated factors and prediction of mortality. *PLoS One*. 2014;9(1):e86148.
202. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg*. Mar 2002;89(3):298-302.
203. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol*. Oct 2000;28(2):91-95.
204. Isumi Y, Kubo A, Katafuchi T, Kangawa K, Minamino N. Adrenomedullin suppresses interleukin-1beta-induced tumor necrosis factor-alpha production in Swiss 3T3 cells. *FEBS Lett*. Dec 1999;463(1-2):110-114.
205. Wu R, Zhou M, Wang P. Adrenomedullin and adrenomedullin binding protein-1 downregulate TNF-alpha in macrophage cell line and rat Kupffer cells. *Regul Pept*. Apr 2003;112(1-3):19-26.
206. Vinyoles E. Prevalencia de obesidad en España. *Hipertensión y riesgo vascular*. 2008;25(8):266-267.
207. Weitz G, Woitalla J, Wellhöner P, Schmidt K, Büning J, Fellermann K. Does etiology of acute pancreatitis matter? A review of 391 consecutive episodes. *JOP*. Mar 2015;16(2):171-175.
208. Yadav J, Yadav SK, Kumar S, et al. Predicting morbidity and mortality in acute pancreatitis in an Indian population: a comparative study of the BISAP score, Ranson's score and CT severity index. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. Mar 2015.
209. Das SL, Papachristou GI, De Campos T, et al. Individual patient data meta-analysis of organ failure in acute pancreatitis: protocol of the PANCREA II study. *JOP*. Sep 2013;14(5):475-483.
210. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. Sep 2010;139(3):813-820.
211. Le Mée J, Paye F, Sauvanet A, et al. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. Dec 2001;136(12):1386-1390.
212. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg*. May 2007;245(5):745-754.
213. Flint R, Windsor JA. Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis. *Arch Surg*. Apr 2004;139(4):438-443.
214. 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*. Mar 2009;104(3):710-715.
215. Windsor JA, Johnson CD, Petrov MS, Layer P, Garg PK, Papachristou GI. Classifying the severity of acute pancreatitis: towards a way forward. *Pancreatol*. 2015 Mar-Apr 2015;15(2):101-104.
216. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. Jun 2015;22(6):405-432.
217. de-Madaria E, Banks PA, Moya-Hoyo N, et al. Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Jun 2014;12(6):997-1002.
218. Herrero P FD, Gil JJ, Prieto B, Vázquez J, Miguel D y col. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias*. 2012;24:357-365.
219. Schuetz P, Aujesky D, Müller C, Müller B. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all - hope for another hype? *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14079.
220. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care*. 2006;10(3):R96.

221. Bahrmann P, Christ M, Hofner B, et al. Prognostic value of different biomarkers for cardiovascular death in unselected older patients in the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. Oct 2015.
222. Tudela P PC, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Jiménez M, tor J. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012(24):348-356.
223. van der Starre WE, Zunder SM, Vollaard AM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect*. Oct 2014;20(10):1048-1054.
224. Bhandari SS, Davies JE, Struck J, Ng LL. Influence of confounding factors on plasma mid-regional pro-adrenomedullin and mid-regional pro-A-type natriuretic peptide concentrations in healthy individuals. *Biomarkers*. May 2011;16(3):281-287.
225. Hipólito UV, Rocha JT, Martins-Oliveira A, et al. Chronic ethanol consumption reduces adrenomedullin-induced relaxation in the isolated rat aorta. *Alcohol*. Dec 2011;45(8):805-814.
226. Caruhel P, Mazier C, Kunde J, Morgenthaler NG, Darbouret B. Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system B.R.A.H.M.S KRYPTOR. *Clin Biochem*. May 2009;42(7-8):725-728.
227. Smith JG, Newton-Cheh C, Hedblad B, et al. Distribution and correlates of midregional proadrenomedullin in the general population. *Clin Chem*. Aug 2009;55(8):1593-1595.
228. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA*. Jul 2009;302(1):49-57.
229. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Llorca J, Ortiz F, Iglesias D, Prieto B. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13542.
230. Dieplinger B, Gegenhuber A, Kaar G, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. *Clin Biochem*. Jun 2010;43(9):714-719.
231. Ishihara T, Yokota N, Hisanaga S, et al. Increased plasma levels of mature form of adrenomedullin in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol*. Aug 1999;52(2):119-123.
232. Garcia-Unzueta MT, Martínez-Taboada VM, Amado-Señarís JA, Rodríguez-Valverde V. Plasma adrenomedullin levels in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar-Apr 2006;24(2 Suppl 41):S6-9.
233. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. Jan 2001;86(1):396-404.

IX. ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

Nº Ficha:

| | | | |
|--|---------|---------|----------|
| 1. DATOS PERSONALES (Pegatina) | | | Nto |
| NOMBRE | | | EDAD |
| APELLIDOS | | | SEXO V M |
| NHC | | | PESO |
| FECHA DE INGRESO: DIAS: | F.ALTA: | ESTANC. | TALLA |
| COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS: <12h 12-24 h 24-48 h 48-36 h >36 h. | | | IMC |
| HORAS DE EVOLUCIÓN DESDE EL INGRESO: | | | |

2. ANTEC. PERSONALES

| ETIOLOGÍA | SI | NO | ENFERMEDADES CRÓNICAS | SI | NO |
|-----------------------|----|----|---|----|----|
| CPRE o cirugía previa | | | -Postoperatorio: programado urgente o médico | | |
| Colelitiasis | | | -Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático | | |
| Etilismo crónico | | | -Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV NYHA) | | |
| Otros | | | -Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar | | |
| | | | -Renal: Dialisis crónica | | |

3. AL INGRESO (SI/NO)

| | | | |
|---|--|--|--|
| Defensa abdominal o irritación peritoneal | | Infiltrados pulmonares o derrame pleural | |
| Equimosis en flancos o periumbilical | | Masa palpable | |

4. FACTORES PRONOSTICOS PARA DEFINIR LA GRAVEDAD

| FALLO ORGÁNICO : | AL INGRESO | A las 12 h | A las 48 h: |
|--|---|--|---|
| -Shock :TA<90 | | | |
| -I. Resp:pO2<60 | | | |
| -I. Renal: creat >2 tras liq | | | |
| -Sangrado G-I | | | |
| APACHE II | AL INGRESO | En las ^{oa} 12 h | 48 h: |
| -Tª rectal*(+0,5°C) | | | |
| -Pr art. media | TA TAM | TA TAM | TA TAM |
| -Frec cardíaca* | | | |
| -Frec respirat.* | | | |
| -Oxigenación Fi O2 ≥ 0.5: AaD02 Si FiO2<0.5: pO2 | SAT02: GA BASAL: GA CON FIO2: P02 PCO2 | SAT02: GA BASAL: GA CON FIO2: P02 PCO2 | SAT02: GA BASAL: GA CON FIO2: P02 PCO2 |
| -pH arterial | GVB: Bicarb pH | GVB: Bicarb pH | GVB: Bicarb pH, EB |
| -Na plasmático | | | |
| -K plasmático | | | |
| -Creatinina | | | |
| -Urea | U BUN | | U BUN |

| | | | |
|---------------------------|----------------------|------------|---------------------------------|
| -Hematocrito | | | |
| -Leucocitos* | | | |
| -Glasgow | | | |
| INDICE SOFA | NO | A las 12 h | A las 48 h: |
| -Respiratorio (paO2/FiO2) | | | |
| -Plaquetas | | | |
| -Bilirrubina T | | | |
| -TA Media o aminas | | | |
| -Creat ó diuresis ml/día | | | |
| -Glasgow | | | |
| INDICE DE RANSON | AL INGRESO: | | 48 h: |
| PA no litiásica | Edad >55 a | | Caida Hematocrito > 10% |
| | Leucoc >16000 | | Aumento del BUN>5mmol/L |
| | Glucosa > 200 mg/ dl | | PaO2 < 60 mmHg |
| | LDH >350 UI/L | | --Déficit de base >-4 |
| | AST > 250UI/dl | | Secuestro de líquidos > 6 L |
| | | | Calcio < 8 mgdl |
| PA litiásica | Edad >70a | | Caida Hematocrito > 10% |
| | Leucoc >18000 | | Aumento del BUN>5mmol/L |
| | Glucosa > 220 mg/ dl | | PaO2 < 60 mmHg |
| | LDH >400 UI/L | | --Déficit de base <-5 |
| | AST > 250UI/dl | | Secuestro de líquidos > 5 L |
| | | | Calcio < 8 mg dl |
| IND. DE GLASGOW | | | En las 1ª 48 h |
| En las 1ª 48 h = | ----- | ----- | --Leucoc >15000 |
| | ----- | ----- | LDH > 600 UI/L |
| | ----- | ----- | GOT o GPT > 200 UI/L |
| | ----- | ----- | Urea > 90 mg/dl ó BUN >45 mg/dl |
| | ----- | ----- | PaO2 < 60 mmHg |
| | ----- | ----- | Calcio < 8 mg/dl |
| | ----- | ----- | Albúmina < 3,2 g /L |
| Amilasa | A | A | ----- |
| Lipasa | ----- | L | ----- |
| PCR>150 mg/l | ----- | ----- | 48 h PCR |
| Adrenomedulina | ----- | 12 h A | 48 h ADM |
| Procalcitonina | ----- | 12 h P | 48 h PCT |
| Lactato | ----- | 12 h L | 48 h L |

5. PRUEBAS DE IMAGEN

| | | | | |
|-----------------|-------|-----------------------|--------|-----|
| Eco abdominal | FECHA | | | |
| | | | | |
| TC ABDOMINAL | FECHA | ING,24h,48 h,36h,>36h | A,B,C, | D,E |
| -SIN CONTRASTE: | | | | |
| -CON CONTRASTE: | | | | |
| Comentarios | | | | |

| Complicaciones locales | SI/NO |
|-----------------------------------|--------------|
| Colección líquida peripancreática | |
| Pseudoquiste | |
| Colección necrótica aguda | |
| Necrosis encapsulada | |

6. EVOLUCIÓN: (SI/NO)

| COMPLICACIONES LOCALES/INFECCIOSAS | SISTÉMICAS | |
|--|----------------------------------|--|
| Pseudoquiste | CID | |
| Necrosis Intrapancreática (<30%, 30-50%. >50%) | Hiper glucemia | |
| Necrosis Extrapancreática ¹ | Hipocalcemia | |
| Necrosis Infeccionada | Encefalopatía panc. | |
| Absceso | TRATAMIENTO | |
| Infecciones pulmonares | Quirúrgico: necrosectomía | |
| Infección de cateter | Drenaje percutaneo guiado por TC | |
| Infección del tracto urinario | TRATAMIENTO AB | |
| | CPRE | |

1. Comprobada por TC con contraste o intraoperatoria

| | |
|---------------------------------|--|
| INGRESO (PLANTA/UCI) | |
| Días de estancia en el hospital | |
| Días de estancia en UCI | |
| EXITUS (SI/NO) FECHA | |

Comentarios:

ANEXO 2. ESCALA MODIFICADA DE MARSHALL DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA (PARA LA CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD ATLANTA 2012).

| Sistema orgánicos | Puntuación | | | | |
|---|------------|--------------------------|-------------------------------|---------------|----------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Respiratorio (PaO2/FiO2) | > 400 | 301-400 | 201-300 | 101-200 | ≤ 101 |
| Renal (creatinina sérica, mg/dl) ¹ | < 1.4 | 1-4-1.8 | 1.9-3.6 | 3.6-4.9 | > 4.9 |
| Cardiovascular (tensión arterial sistólica, mmHg) ² | > 90 | < 90, responde a fluidos | < 90, sin respuesta a fluidos | < 90, pH <7.3 | < 90, pH < 7.2 |
| Para pacientes no ventilados, la FiO2 puede estimarse según lo siguiente: | | | | | |
| Oxígeno suplementario (L/min) | FiO2 (%) | | | | |
| Aire ambiente | 21 | | | | |
| 2 | 25 | | | | |
| 4 | 30 | | | | |
| 6-8 | 40 | | | | |
| 9-10 | 50 | | | | |

1. La puntuación para pacientes con insuficiencia renal crónica depende del deterioro de la función renal de base. No existe una corrección formal para creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dl

2. Sin soporte inotrópico

ANEXO 3. FALLO ORGÁNICO (PARA LA CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD ATLANTA 1992).

Definido por uno de los siguientes:

- **Insuficiencia respiratoria aguda.** PaO2 \leq 60 mmHg, bajo respiración espontánea de aire ambiente.
- **Insuficiencia renal aguda.** Creatinina sérica $>$ 2 mg/dl tras una adecuada rehidratación, u oliguria $<$ 30 ml en 3 horas o 700 ml en 24 horas.
- **Shock.** Presión arterial sistólica $<$ 90 mmHg.
- **Pérdidas de sangre:** $>$ 250 ml en una vez o $>$ 500 ml/24 horas, en hematemesis, por sonda nasogástrica o melenas.

ANEXO 4. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS).

Definido por dos o más de los siguientes criterios:

- Pulso > 90 pulsaciones /min
- Frecuencia respiratoria > 20/min o PaCO₂ < 32 mmHg
- Temperatura rectal < 36 °C o > 38 °C
- Recuento de glóbulos blancos < 4.000 o > 12.000/μl

ANEXO 5. ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION (APACHE II).

| Variables fisiológicas | Rango elevado | | | | | Rango Bajo | | | | |
|--|---------------|--------------|---------|------------|------------------|------------|-----------|-----------|---------|--|
| | +4 | +3 | +2 | +1 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 | |
| APS | | | | | | | | | | |
| Temperatura rectal (Axial +0.5°C) | ≥41° | 39-40,9° | | 38,5-38,9° | 36-38,4° | 34-35,9° | 32-33,9° | 30-31,9° | ≤ 29,9° | |
| Presión arterial media (mmHg) ¹ | ≥160 | 130-159 | 110-129 | | 70-109 | | 50-69 | | ≤ 49 | |
| Frecuencia cardíaca | ≥180 | 140-179 | 110-139 | | 70-109 | | 55-69 | 40-54 | ≤ 39 | |
| Frecuencia respiratoria | ≥50 | 35-49 | | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | | ≤ 5 | |
| Oxigenación : Elegir a o b | | | | | | | | | | |
| a. Si FiO ₂ ≥0,5 anotar PA-aO ₂ ² | ≥500 | 350-499 | 200-349 | | < 200 | | | | | |
| b. Si FiO ₂ < 0,5 anotar PaO ₂ | | | | | > 70 | 61-70 | | 55-60 | <55 | |
| pH arterial (preferido) | ≥ 7,7 | 7,6- | | 7,5-7,59 | 7,33-7,49 | | 7,25-7,32 | 7,15-7,24 | <7,15 | |
| Bicarbonato sérico (venoso) (mEq/l) | ≥52 | 7,59-41-51,9 | | 32-40,9 | 22-31,9 | | 18-21,9 | 15-17,9 | <15 | |
| Sodio sérico (mEq/l) | ≥180 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 130-149 | | 120-129 | 111-119 | ≤ 110 | |
| Potasio sérico (mEq/l) | ≥ 7 | 6-6,9 | | 5,5-5,9 | 3,5-5,4 | 3-3,4 | 2,5-2,9 | | <2,5 | |
| Creatinina sérica (mg/dl) | ≥ 3,5 | 2-3,4 | 1,5-1,9 | | 0,6-1,4 | | <0,6 | | | |
| Doble puntuación si fallo renal agudo | | | | | | | | | | |
| Hematocrito (%) | ≥60 | | 50-59,9 | 46-49,9 | 30-45,9 | | 20-29,9 | | <20 | |
| Leucocitos (Total/mm ³ en miles) | ≥40 | | 20-39,9 | 15-19,9 | 3-14,9 | | 1-2,9 | | <1 | |
| A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales | | | | | | | | | | |
| B. Puntuación = 15 - Glasgow actual | | | | | | | | | | |
| C. Puntuación por edad (≤ 44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos) | | | | | | | | | | |
| D. Puntuación por enfermedad crónica: el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido: - Cirrosis (biopsia), o hipertensión portal, o episodio previo de fallo hepático (hemorragia digestiva, encefalopatía). - Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (Clase IV de NYHA) - Respiratorio: EPOC grave, con hipercapnia, eritrocitosis o hipertensión arterial pulmonar o dependencia respiratoria. - Renal: Dialisis crónica. - Inmunocomprometidos: tratamiento inmunosupresor (por ejem. quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides, o enfermedades leucemia, linfoma, SIDA) corresponde : 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva. | | | | | | | | | | |
| Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C+D) | | | | | | | | | | |

1.Cálculo de tensión arterial media (mmHg)= presión arterial diastólica+ 1/3 (presión arterial sistólica- presión arterial diastólica).

2. FiO₂: Fracción inspiratoria de oxígeno. Si Fi O₂ ≥ 0.5: PA-aO₂= (760-47) x FiO₂- PaCO₂-PaO₂.

ANEXO 6. ESCALA DE COMA GLASGOW (CGS)

| Área evaluada | Puntaje |
|--|---------|
| APERTURA OCULAR | |
| Espontanea | 4 |
| Al estímulo verbal | 3 |
| Al dolor | 2 |
| No hay apertura ocular | 1 |
| RESPUESTA VERBAL | |
| Orientada, conversa | 5 |
| Desorientada, confusa | 4 |
| Palabras inapropiadas | 3 |
| Palabras incomprensibles | 2 |
| No hay respuesta verbal | 1 |
| RESPUESTA MOTORA | |
| Obedece ordenes | 6 |
| Localiza el dolor | 5 |
| Flexión normal | 4 |
| Flexión anormal (rigidez de decortización) | 3 |
| Extensión (rigidez de descerebración) | 2 |
| No hay respuesta motora | 1 |

ANEXO 7. Índice SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

| Parámetros/Puntuación | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-----------|-----------|-------------|-----------------------|-----------------------|
| Respiratorio (paO ₂ /FiO ₂) | ≥ 400 | < 400 | < 300 | < 200 | < 100 |
| Coagulación (plaquetas/mm ³) | ≥ 150.000 | < 150.000 | < 100.000 | < 50.000 | < 20.000 |
| Hepático (bilirrubina mg/dl) | < 1,2 | 1,2 - 1,9 | 2 - 5,9 | 6 - 11,9 | > 12 |
| Hemodinámica (TAM mmHg) o Aminas (mcg/Kg/min) | TAM ≥ 70 | TAM < 70 | Dp < 5 o Db | Dp > 5 A/NA ≤ 0.1 | Dp > 15 A/NA > 0.1 |
| SNC (Score de Glasgow) | 15 | 13-14 | 12-10 | 9- 6 | < 6 |
| Renal (creatinina mg/dl o diuresis ml/día) | < 1,2 | 1.2- 1,9 | 2- 3,4 | 3,5-4,9 o < 500 ml | > 5 o < 200 ml |
| <p>paO₂/FiO₂: presión parcial de O₂/fracción inspiratoria de O₂; TAM: presión arterial media; Aminas: durante al menos 1 hora; Dp: dopamina; Db: dobutamina; A: adrenalina; NA: noradrenalina.</p> | | | | | |

ANEXO 8. CRITERIOS DE RANSON Y DE GLASGOW

| PA no biliar | Criterios de Ranson | PA biliar | Criterios de Glasgow |
|---|---|---|---|
| Al ingreso | | | Antes de las primeras 48 horas del ingreso |
| > 55 años >16.000/mm >200 mg/dl >350 UI/L >250 UI/L | Edad Leucocitos Glucemia LDH sérica GOT sérica | > 70 años >18.000/mm >220 mg/dl >400 UI/L >250 UI/L | Leucocitos >15.000/mm ³ Calcio sérico < 8 mg/dl LDH >600 UI/L GOT o GPT >200 UI/L |
| En las primeras 48 horas | | | Albumina <3.2 g/L BUN >45 mg/dl PO ₂ <60 mmHg |
| >-4 mEq >6 L | Caída del Hematocrito >10% Creatinina sérica >2 mg/dl PO ₂ <60 mmHg Calcio sérico < 8 mg/dl Déficit de bases Secuestro de líquido | >-5 mEq >5L | |

**ANEXO 9. ESCALAS DE VALORACION POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC).
CRITERIOS CLÁSICOS DE BALTHAZAR**

Tomografía computarizada y PA grave. Estratificación de la gravedad. Índice de severidad de TC (ITC)

| <i>TC sin contraste:</i> criterios clásicos de Balthazar | | <i>TC con contraste intravenoso:</i> detección de áreas de hipoperfusión (sin realce radiológico) = necrosis | |
|---|------------|--|------------|
| Grado morfológico | Puntuación | Extensión de la necrosis | Puntuación |
| A. Normal | 0 | - | - |
| B. Agrandamiento difuso del páncreas | 1 | - | - |
| C. Anomalías intrínsecas del páncreas asociadas a cambios del tejido peripancreático | 2 | < 30% | 2 |
| D. Presencia de una colección mal definida | 3 | 30-50% | 4 |
| E. Presencia de dos o más colecciones líquidas mal definidas. Presencia de gas pancreático o retroperitoneal. | 4 | > 50% | 6 |
| - ISTC 0-3 puntos: PA Leve (< 4% de morbilidad y 0% de mortalidad) - ISTC 4-6 puntos: PA Grave - ISTC 7-10 puntos: PA Necrotizante (17%-42% mortalidad y hasta el 92%, con más del 90% de complicaciones) | | | |

ANEXO 10. HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE (O FAMILIARES) Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

para participar en el estudio: " VALOR DE LA PROADRENOMEDULINA EN LA PANCREATITIS AGUDA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE GRAVEDAD EN EL SERVICIO DE URGENCIAS."

Introducción:

-El objetivo del estudio para el que solicitamos su colaboración es la investigación biomédica para estimar el pronóstico de la pancreatitis aguda.

-Específicamente este estudio pretende evaluar si la Proadrenomedulina permite mejorar la información pronóstica en relación a los marcadores pronósticos clásicamente establecidos.

- Aceptar o rechazar la participación en el estudio no supondrá ningún cambio en la atención clínica que recibirá.

Confidencialidad de los datos:

- Si decide participar, y a fin de mantener la absoluta confidencialidad de sus datos, sólo los investigadores conocerán la identidad de los pacientes, a fin de posibilitar la recogida de información y monitorización del estudio. Estos datos serán tratados en todo momento según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su identidad no será revelada a ninguna tercera parte. Si al final del estudio se decidiera publicar los resultados, se darían datos agregados, por lo que su nombre no sería nunca identificado.

-De acuerdo con la mencionada ley, el Real Decreto 171720/2007 de 21 de diciembre y la declaración de Helsinki Ud. puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual debe dirigirse a:

Nombre del investigador: _____

Teléfono de contacto: _____

Muestras de sangre:

-Se me extraerá una muestra adicional de sangre que se conservará por el equipo investigador hasta la realización del análisis de los marcadores objeto de esta investigación. El almacenamiento de las muestras y su análisis se hará en el Laboratorio del Hospital Universitario Miguel Servet.

-Se guardará una parte de la muestra de sangre para futuros estudios de la misma línea de investigación, que no incluirán en ningún caso análisis genéticos ni tendrán fines comerciales.

Beneficios y riesgos de la participación en el estudio:

- La participación en este estudio no supone ningún beneficio, ni riesgo para su salud, dado que solamente se analizará una muestra de sangre y su tratamiento no se modificará en ningún aspecto.

-Sin embargo, los resultados del estudio ayudarán a conocer mejor la estimación del pronóstico de la pancreatitis aguda y podrán beneficiar en el futuro a otros pacientes que tengan su misma enfermedad.

-Existe la posibilidad de que tengamos que ponernos en contacto con usted con posterioridad para recabar datos sobre la evolución de su proceso

Participación en el estudio y derecho de revocación del consentimiento:

- Su participación en este proyecto es totalmente voluntaria.

-Aunque ahora declare estar de acuerdo en participar, usted podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello tenga ninguna consecuencia para usted. Si no desea tomar parte en este proyecto, no tiene por qué explicar la razón, y esto no afectará al tratamiento ni a la atención médica posterior que usted reciba.

Le agradecemos su interés en este proyecto.

Firma del Investigador _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

para participar en el estudio: “ **VALOR DE LA PROADRENOMEDULINA EN LA PANCREATITIS AGUDA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE GRAVEDAD EN EL SERVICIO DE URGENCIAS.**”

Yo _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

 Cuando quiera

 Sin tener que dar explicaciones

 Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Estoy de acuerdo en que la muestra de sangre se utilice en estudios futuros: †

SI † NO

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En Zaragoza, a de..... de

Firmado:

El/la paciente:

El facultativo responsable:

ANEXO 11. Documento de aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).



CEIC Aragón (CEICA)

**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.I. P111/011

16 de marzo de 2011

Dña. María González Hínjos, Secretaría del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 16/03/2011, Acta Nº 04/2011, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Valor pronóstico de adrenomedulina en la predicción de complicaciones de la pancreatitis aguda en el servicio de urgencias

Versión Protocolo: enero 2011

Versión Hoja Información al Paciente:

V 2.1 de 10/03/2011

Investigador Principal: Javier Povar Marco

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 16 de marzo de 2011

Fdo:

Dña. María González Hínjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

Dra. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

1º En la reunión celebrada el día 16 de marzo de 2011, correspondiente al Acta nº **04/2011**, se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 26/2003 del Gobierno de Aragón, modificado por el Decreto 292/2005- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC de Aragón, tanto en su composición, como en sus PNT, cumple con las normas de BPC.

4º La composición del CEIC de Aragón en la citada fecha, era la siguiente:

- **Presidente:** Cesar Loris Pablo; Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- **Vicepresidente:** Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en epidemiología clínica.
- **Secretaria:** María González Hinjos; Farmacéutica.
- Pilar Comet Cortés; Enfermera. Unidad Mixta de Investigación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Marina Heredia Ríos; Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- Gabriel Hernández Delgado; Médico. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- Angela Idoïpe Tomás; Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Farmacéutica de Hospital.
- María Jesús Lallana Álvarez. Farmacéutica de Atención Primaria de Zaragoza Sector III.
- Jesús Magdalena Belío; Médico. Centro de Salud de Azuara. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- Esteban de Manuel Keenoy; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
- Mariano Mateo Arrizabalaga; Médico. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Elisa Moreu Carbonell; Jurista. Profesora de la Facultad de Derecho. Universidad de Zaragoza.
- Javier Perfecto Ejarque; Médico. Centro de Salud Arrabal. Médico con labor asistencial.
- Alexandra Prados Torres; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante de Comisión de Investigación.
- José Puzo Foncillas; Médico. Servicio de Bioquímica. Hospital General San Jorge. Representante de Comisión de Investigación.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Zaragoza, a 16 de marzo de 2011



Firmado: María González Hinjos



