

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**HIPERLACTACIDEMIA Y ACIDOSIS METABÓLICA COMO
FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES
CON PANCREATITIS AGUDA SEVERA ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO**

Tesis para optar el Título de Médico Cirujano

AUTOR: Vera Revilla, Martín Enrique

ASESOR:

Dra. Nancy Jacqueline Chávez Sancho

CO-ASESOR:

Dra. Giuliana Soriano Cabrera

Trujillo – Perú

2018

MIEMBROS DEL JURADO

Dra. María del Carmen Luján Calvo

PRESIDENTE

Dr. Nolberto Tapia Silva

SECRETARIO

Dr. Elías Cabanillas Mejía

VOCAL

DEDICATORIA

En primer lugar a Dios por darme la vida, ser la luz en mi camino y guía de cada uno de mis pasos.

A mis padres por brindarme a lo largo de mi vida, su amor, apoyo, cuidado y por velar siempre por mi bienestar.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad y por el apoyo incondicional durante el transcurso de toda mi carrera profesional.

A mis abuelos, por ser como mis padres, por cuidarme cuando era niño y por ser los motivadores constantes para alcanzar mis anhelos.

TABLA DE CONTENIDOS

PORTADA.....	1
PÁGINA PRELIMINAR.....	2
PÁGINA DE DEDICATORIA.....	4
PÁGINA DE AGRADECIMIENTOS.....	5
TABLA DE CONTENIDOS.....	6
RESUMEN	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	31
RECOMENDACIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
Anexos:.....	36

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la hiperlactacidemia y la acidosis metabólica son factores pronósticos de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 114 pacientes con pancreatitis aguda severa según criterios de inclusión y exclusión establecidos y distribuidos en dos grupos: fallecidos o sobrevivientes, se calculó el odds ratio y la prueba chi cuadrado.

Resultados: El promedio de edad, frecuencia de hemoconcentración e hiperglucemia fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con pancreatitis aguda severa fallecidos que en el de sobrevivientes. La hiperlactacidemia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa con odds ratio de 2.30 el cual fue significativo ($p < 0.05$). La acidosis metabólica es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa con odds ratio de 2.44 el cual fue significativo ($p < 0.05$). En el análisis multivariado se verifica la significancia del riesgo para las variables hiperlactacidemia, acidosis metabólica, edad mayor a 60 años, hemoconcentración e hiperglucemia como factores pronósticos de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa.

Conclusiones: La hiperlactacidemia y la acidosis metabólica son factores pronósticos de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

Palabras claves: *Hiperlactacidemia, acidosis metabólica, mortalidad, pancreatitis aguda severa.*

ABSTRACT

Objective: To determine if hyperlactacidemia and metabolic acidosis are prognostic factors of mortality in patients with severe acute pancreatitis treated at Belen Hospital in Trujillo.

Material and Methods: An analytical, observational, retrospective study of cases and controls was carried out. The study population consisted of 114 patients with severe acute pancreatitis according to established inclusion and exclusion criteria divided into two groups: deceased or survivors, the odds ratio and chi square test were calculated.

Results: The average age and the frequency of hemoconcentration and hyperglycemia was significantly higher in the group of patients with severe acute pancreatitis who died than in the survivors. Hyperlactacidemia is a prognostic factor in mortality in patients with severe acute pancreatitis with an odds ratio of 2.30 which was significant ($p < .005$). Metabolic acidosis is a prognostic factor of mortality in patients with severe acute pancreatitis with an odds ratio of 2.44 which was significant ($p < .005$). In the multivariate analysis, the significance of the risk was verified for the variables hyperlactacidemia, metabolic acidosis; age over 60 years, hemoconcentration and hyperglycemia as prognostic factors of mortality in patients with severe acute pancreatitis.

Conclusions: Hyperlactacidemia and metabolic acidosis are prognostic factors of mortality in patients with severe acute pancreatitis treated at Belen Hospital in Trujillo.

Key words: *Hyperlactacidemia, metabolic acidosis, mortality, severe acute pancreatitis.*

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Marco Teórico:

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio desencadenado por activación anormal de enzimas pancreáticas y liberación de mediadores inflamatorios, cuya etiología corresponde en aproximadamente el 70% - 80% de los casos a enfermedad biliar litiásica o consumo de excesivo de alcohol, mientras que un 10% -20% es considerada de origen idiopático¹.

La pancreatitis aguda afecta aproximadamente de 13 a 45 por 100,000 en la población general. Es la principal causa de hospitalización gastrointestinal. El riesgo y la etiología de la pancreatitis difieren con la edad y el sexo, y todos los trastornos pancreáticos afectan a la población negra más que cualquier otra raza².

Es importante determinar la etiología de la pancreatitis aguda, ya que en parte impulsa el manejo temprano, así como la estrategia de seguimiento. Examen estándar de la pancreatitis aguda incluye historial médico, examen físico, pruebas de laboratorio (enzimas hepáticas, triglicéridos, calcio) y ultrasonido transabdominal³.

El diagnóstico se realiza mediante hallazgos clínicos, laboratorio o imagen. La mayoría de las veces, es autolimitada para el páncreas y con efectos sistémicos mínimos, del mismo modo, tanto el tiempo como la interpretación de las imágenes impacta significativamente el triaje del paciente⁴. El diagnóstico correcto, temprano y que determina sus factores de gravedad, es de importancia fundamental para el manejo terapéutico adecuado⁵.

Las presentaciones clínicas de pancreatitis aguda corresponden a la forma intersticial ("ligera" o "edematosa") y grave, también conocida como necro-hemorrágica o "necrotizante" que generalmente implica cierto grado de necrosis pancreática, peripancreática, o ambas, y con más complicaciones, como infección de necrosis, colecciones de líquido peripancreático, abscesos, pseudoquistes e incluso en la falla de múltiples órganos⁶.

Aunque la definición de la severidad no podrá hacerse definitivamente en las primeras 48 horas, los pacientes con SIRS deben ser tratados agresivamente como si tuvieran pancreatitis aguda severa. Pacientes con pancreatitis aguda que se encuentren dentro de la fase temprana (1- 2 semanas) tiene un riesgo incrementado de muerte (36% -50%)⁷.

En la forma leve de pancreatitis aguda no hay falla de órgano y se caracteriza por presentar buen resultado clínico sin complicaciones sistémicas y menores tasas de mortalidad⁸. Sin embargo, aproximadamente 10-20% de los casos, el curso clínico es más intenso y con efectos sistémicos extensos, lo que lleva a una mortalidad de hasta 40%⁹.

La pancreatitis aguda grave (PAG) se caracteriza por tener tres o más criterios de Ranson, ocho o más puntos en Apache II (Fisiología aguda y evaluación de salud crónica II), complicaciones pancreáticas o la presencia de falla orgánica¹⁰.

Sin embargo, algunos autores han sugerido revisar los criterios de Atlanta, proponiendo el concepto de la adición de "pancreatitis aguda moderadamente grave", que incluye pacientes con PAG, pero sin insuficiencia orgánica¹¹.

Se han desarrollado sistemas para evaluar su gravedad. Sin embargo, no se ha demostrado que ningún sistema de puntuación individual sea superior a otros en la predicción de la mortalidad hospitalaria. Uno de los primeros sistemas, los criterios de Ranson, se centra en 11 factores con 5 evaluados en el momento de la admisión y 6 evaluados a las 48 horas de ingreso¹².

El (APACHE) II, es otro sistema de puntuación engorroso, y ha sido desarrollado para uso con pacientes críticamente enfermos, limitando su aplicabilidad. El puntaje APACHE II usa edad y 12 medidas fisiológicas y se pueden calcular todos los días. Varios estudios han demostrado que un puntaje APACHE II de menos de 8 tiene una tasa de mortalidad <4% mientras que una puntuación mayor que 8 tiene resultados en la mortalidad entre 11% a 18%¹³.

Los pacientes con pancreatitis aguda severa tienen mayor riesgo de mortalidad si persiste tanto la insuficiencia orgánica como la necrosis pancreática infectada. Es importante determinar las complicaciones sistémicas y locales para su clasificación temprana, reanimación agresiva del paciente, y la necesidad de referirse a la unidad de Cuidados intensivos.¹⁴.

La predicción de la gravedad y el resultado de pancreatitis aguda todavía representan un desafío para el médico. Aunque hay múltiples puntuaciones, los puntajes de severidad de pancreatitis aguda a menudo son difíciles de medir y puede requerir un nuevo cálculo en tiempos posteriores durante la admisión hospitalaria¹⁵. Por el contrario, en lugar de centrarse en un puntaje o índice, otros estudios han investigado al paciente en función de los datos demográficos (p. ej., edad), características clínicas (p. ej., IMC, SIRS), varios valores de laboratorio y hallazgos radiológicos determinan la gravedad y el riesgo de mortalidad¹⁶.

Los estudios experimentales muestran que los zimógenos pueden ser activados por bajo pH. Además, el pH bajo puede también afectar negativamente a las células acinares y las hacen más vulnerable a las lesiones, contribuyendo así a aumento en la severidad de pancreatitis aguda; desde esa perspectiva, en pacientes con un pH normal (rango normal, 6.0-7.5) puede potencialmente prever los efectos protectores sobre los tejidos y mejorar el resultado¹⁷.

La activación prematura de zimógenos digestivos, particularmente proteasas, dentro de la célula acinar pancreática es un paso clave en el inicio de la pancreatitis aguda, pero los mecanismos de activación siguen sin estar claros. Las observaciones experimentales y clínicas que relacionan los ambientes de pH bajo con la pancreatitis aguda incluyen: se generan vacuolas ácidas dentro de la célula acinar pancreática tanto en la hiperestimulación CCK como en modelos de pancreatitis aguda con deficiencia de colina y metionina; los dos principales mecanismos propuestos para la activación patológica del tripsinógeno, la activación por catepsina B y la autoactivación del tripsinógeno tienen un pH ácido óptimo¹⁸.

1.2. Antecedentes:

Shen X, et al (China, 2016); llevaron a cabo un estudio con miras a verificar la influencia de marcadores del estado ácido base en relación con la supervivencia en pacientes con pancreatitis aguda, por medio de un estudio seccional transversal en el que se incluyeron a 186 pacientes de los cuales el 17% fallecieron; se observó que el promedio de pH fue significativamente inferior en el grupo de fallecidos respecto a los sobrevivientes ($p < 0.05$); así mismo el lactato arterial promedio fue significativamente más elevado en el grupo de pacientes fallecidos ($p < 0.05$)¹⁹.

Sánchez L, y col en México en el 2003 llevo a cabo un estudio con el objeto de determinar las variables con mayor utilidad pronóstica en virtud de su asociación con las complicaciones de pacientes con pancreatitis aguda y proponer una escala de evaluación; a través de un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional en el que se estudiaron 73 pacientes y se excluyeron a 43 de ellos y en relación a la utilidad de las variables relacionadas con el estado ácido base se encontró acidosis metabólica en el 86%; observando asociación significativa entre déficit de base elevado y necrosis pancreática ($p < 0.05$); así como entre niveles de bicarbonato disminuidos y mortalidad ($p < 0.05$)²⁰.

Soto O, y col en Cuba en el 2012 desarrolló una investigación con la finalidad de precisar la correspondencia entre los niveles de ácido láctico y la evolución de los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda; a través de un estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo en el que se incluyeron a 40 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, observando una relación directa entre valores de lactato y complicaciones sistémicas y locales, con un mayor número de complicaciones asociadas a valores de lactato por encima de 4,9 mmol/L²¹.

Sharma V, y col en India en el 2014 llevaron a cabo una investigación con la finalidad de presencia la utilidad de las alteraciones ácido base en la predicción de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa en 205 individuos con una edad promedio de 39 años y con un predominio de sexo masculino (61%) quienes fueron valorado de manera prospectiva; encontrando una mortalidad de

18.4% y que los pacientes con acidosis metabólica ($\text{pH} < 7.35$) se asociaron con mayor probabilidad con falla de órganos, y mortalidad; además la exactitud pronóstica del $\text{pH} < 7.35$, bicarbonato < 22 meq/L and base déficit de base > -4 meq/L en relación a la mortalidad fueron de 0.771 (IC 95% : 0.664-0.878), 0.707 (IC 95% : 0.622-0.791) y 0.780 (IC 95% : 0.693-0.867), respectivamente; correspondiendo en todos los casos a una exactitud intermedia²².

1.3. Justificación:

La pancreatitis aguda severa se mantiene actualmente como una de las principales causas de morbimortalidad en la población hospitalizada adulta de ambos sexos siendo su impacto de gran trascendencia en términos individuales por el costo social así como en términos sanitarios, el costo que implica su resolución por la demanda de procedimientos y el soporte terapéutico que casi invariablemente implica el empleo de unidad de cuidados críticos y la intervención de un equipo multidisciplinario. En la actualidad se dispone de información en relación a estudios clínicos observacionales que sustentan la utilidad de la valoración del estado de ácido base y de la hiperlactacidemia como elementos que permiten la toma de decisiones cruciales en aspectos terapéuticos cuya aplicación oportuna permitiría modificar el curso natural de esta patología y minimizar la aparición de desenlace fatal. De comprobarse la asociación entre las variables en estudio; el empleo de las alteraciones ácido base podría incorporarse como una pauta imprescindible en las guías de práctica clínica respecto al manejo de esta patología y contribuir a la mejor evolución en este grupo específico de pacientes. Tomando en consideración todos los argumentos anteriormente expuestos nos planteamos la necesidad de llevar a cabo la presente investigación.

1.4. Problema:

¿Son la hiperlactacidemia y la acidosis metabólica factores pronósticos de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo?

1.5. Objetivos:

Objetivos generales:

Determinar si la hiperlactacidemia y la acidosis metabólica son factores pronósticos de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

Objetivos específicos:

Realizar el análisis bivariado de las variables intervinientes respecto a la mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa.

Precisar si la hiperlactacidemia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa.

Precisar si la acidosis metabólica es factor pronóstico para mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa.

Realizar el análisis multivariado de las variables en estudio respecto a la mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa.

1.6 Hipótesis:

Hipótesis nula (H₀):

La hiperlactacidemia y la acidosis metabólica no son factores pronósticos de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

Hipótesis alterna (H_a):

La hiperlactacidemia y la acidosis metabólica son factores pronósticos de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo

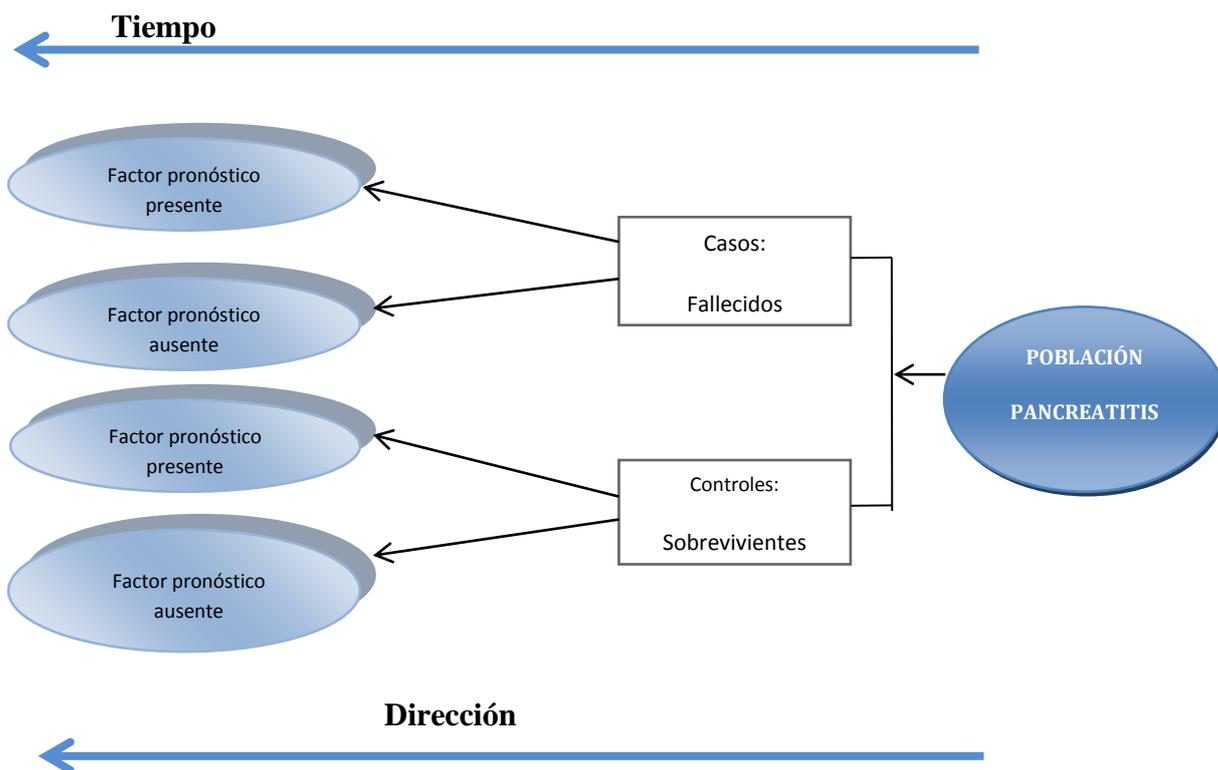
II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño de Estudio:

El estudio fue analítico, observacional, retrospectivo, casos y controles.

		G1	O ₁	O ₂
P	NR			
		G2	O ₁	O ₂

- P: Población
NR: No randomización
G1: Pancreatitis aguda fallecidos
G2: Pancreatitis aguda sobrevivientes
O₁: Hiperlactacidemia
O₂: Acidosis metabólica



2.2 Material:

Población Universo:

Pacientes con pancreatitis aguda atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2017.

Poblaciones de Estudio:

Pacientes con pancreatitis aguda severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2017y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión (Casos):**

- Pacientes con pancreatitis aguda severa fallecidos.
- Pacientes a quienes se les haya realizado dosaje de gases arteriales.
- Pacientes mayores de 15 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes en cuyas historias clínicas se puedan identificar las variables de interés.

- **Criterios de Inclusión (Controles):**

- Pacientes con pancreatitis aguda severa sobrevivientes.
- Pacientes a quienes se les haya realizado dosaje de gases arteriales.
- Pacientes mayores de 15 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes en cuyas historias clínicas se puedan identificar las variables de interés.

- **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con Ca de Páncreas.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Pacientes con diabetes mellitus.

2.3. Muestra:

Unidad de Análisis

Estuvo constituido por cada paciente con pancreatitis aguda severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2017 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Unidad de Muestreo

Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente con pancreatitis aguda severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2017 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para estudios de casos y controles²³:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

p_1 = Proporción de casos expuestos al factor de riesgo.

p_2 = Proporción de controles expuestos al factor de riesgo.

r = Razón de número de controles por caso

n = Número de casos

d = Valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.30$ (Ref. 35)

$P_2 = 0.05$ (Ref. 35)

R: 1

Soto O, y col en Cuba en el 2012 observo que la frecuencia de hiperlactacidemia fue de 30% en el grupo de fallecidos y de 5% en el grupo de sobrevivientes²¹.

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 57$$

CASOS : (Pancreatitis aguda fallecidos) = 57 pacientes
CONTROLES : (Pancreatitis aguda sobrevivientes) = 57 pacientes.

2.4 Definiciones operacionales:

Mortalidad: Fallecimiento del paciente con diagnóstico de pancreatitis aguda severa ocurrido durante la estancia hospitalaria.

Pancreatitis aguda severa: Gravedad de pancreatitis aguda severa determinado por el grado de compromiso sistémico de inflamación del tejido pancreático el cual se evidenciará a través de la aplicación de la escala APACHE II la cual toma en cuenta la valoración de 12 variables fisiológicas, la puntuación obtenida por edad y aquella obtenida por enfermedad crónica. El puntaje oscila entre 0 a 34 puntos. Para la presente investigación se tomará en cuenta un punto de corte mayor de 8 puntos lo cual definirá la severidad de pancreatitis aguda.

Acidosis metabólica: Para la presente investigación se considerará valores de pH al ingreso al servicio de emergencias sean inferiores a 7.30 con valores de bicarbonato inferiores a 22 meq/ml.

Hiperlactacidemia: Para la presente investigación se considerará valores de lactato sérico arterial al ingreso al servicio de emergencias sean superiores a 2 mmol/l.

Variables y escalas de medición:

VARIABLE DEPENDIENTE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
Mortalidad en pancreatitis aguda	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si - No
INDEPENDIENTE:				
Ph arterial disminuido	Cualitativa	Nominal	Ph arterial < 7.30	Si - No
Hiperlactacidemia	Cualitativa	Nominal	Lactato > 2mmol/l	Si - No
INTERVINIENTE				
Sexo	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Masculino - Femenino
Edad	Cuantitativa	Discreta	H. clínica	Años
Procedencia	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Urbano - Rural
Hemoconcentración	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si - No
Creatinina	Cuantitativa	Discreta	H. clínica	Mg/dl
Hiperglucemia	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si - No

2.5 Proceso de captación de información:

Ingresaron al estudio los pacientes con pancreatitis aguda severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el período Enero 2014 – Diciembre 2017 y que cumplieron con los criterios de selección.

Se solicitó la autorización correspondiente y se identificaron las historias clínicas de los pacientes.

1. Se realizó la distribución de las historias clínicas por medio de muestreo aleatorio simple; según su pertenencia a uno u otro grupo de estudio.
2. Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).
3. Se continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.
4. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

2.6 Análisis e interpretación de la información:

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 24.0, los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias esto para las variables cualitativas y medidas de centralización y de dispersión para las variables cuantitativas.

Estadística Analítica:

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas y la prueba t de Student para las variables cuantitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas.

Las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo propio del estudio:

Dado que es un estudio que evaluó la asociación entre 2 variables a través de un diseño de casos y controles; se obtuvo odss ratio (OR) que ofreció la acidosis y la hiperlactacidemia en relación al desarrollo de mortalidad en pancreatitis aguda severa.

Se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

		MORTALIDAD PANCREATITIS AGUDA SEVERA	
		PRESENTE	AUSENTE
HIPERLACTACIDEMIA	PRESENTE	a	b
	AUSENTE	c	d

		MORTALIDAD PANCREATITIS AGUDA SEVERA	
		PRESENTE	AUSENTE
ACIDOSIS METABÓLICA	PRESENTE	a	b
	AUSENTE	c	d

Odss ratio: $a \times d / c \times b$

2.7. Aspectos éticos:

La presente investigación contó con la autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego respectivamente. Debido a que fue un estudio de casos y controles en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)²⁴ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)²⁵.

III.- RESULTADOS:

Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014-2017:

Características sociodemográficas	Fallecidos (n=57)	Sobrevivientes (n=57)	Significancia
Edad :			
- Promedio	64.2	53.7	T student: 2.28 p<0.05
- D. estándar	22.5	16.3	
Género:			
- Masculino	37(65%)	34(60%)	Chi cuadrado: 1.74 p>0.05
- Femenino	20(35%)	23 (40%)	
Procedencia:			
- Urbano	52(91%)	54(95%)	Chi cuadrado: 1.14 p>0.05
- Rural	5(9%)	3(5%)	
Creatinina:			
- Promedio	3.9	3.2	T student: 1.28 p>0.05
- D. estándar	1.9	1.5	
Hemoconcentración:			
- Si	42(74%)	22(39%)	Chi cuadrado: 6.8 p<0.05
- No	15(26%)	35(61%)	
Hiperglucemia:			
- Si	22(39%)	12(27%)	Chi cuadrado: 5.2 p<0.05
- No	35(61%)	45(73%)	

FUENTE: HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO–Archivo historias clínicas: 2014-2017.

Tabla N° 02: Hiperlactacidemia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014-2017:

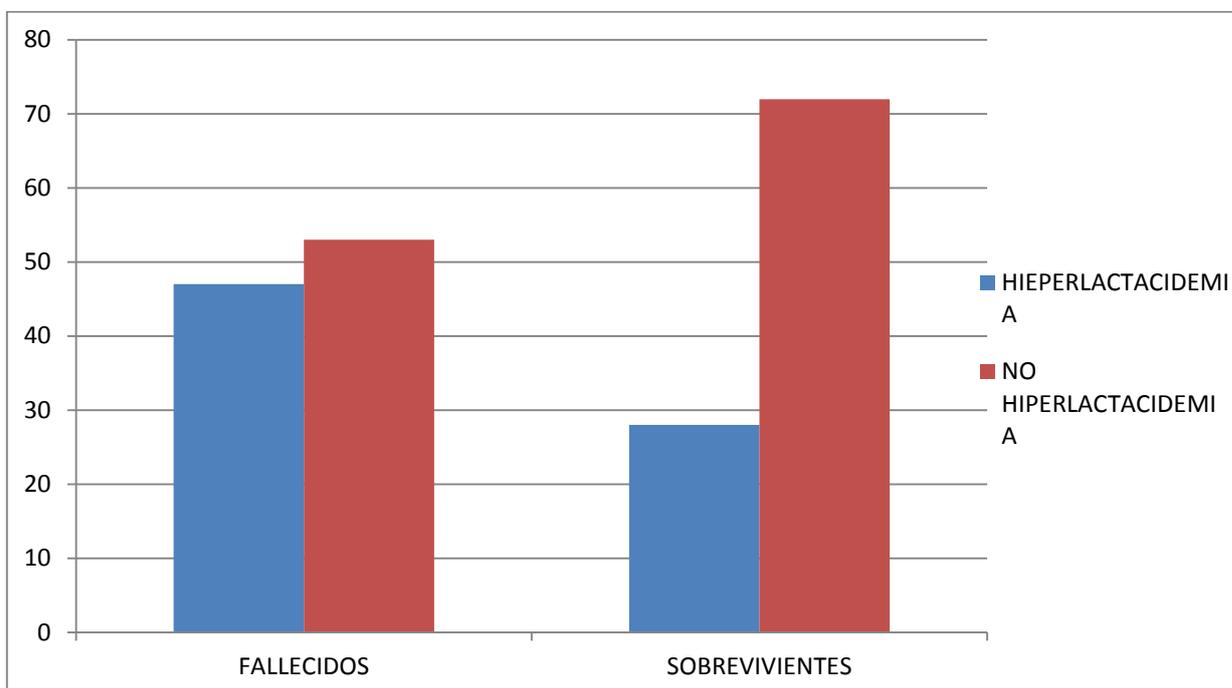
Hiperlactacidemia	Pancreatitis aguda severa		Total
	Fallecidos	Sobrevivientes	
Si	27 (47%)	16 (28%)	43
No	30 (53%)	41 (72%)	71
Total	57 (100%)	57 (100%)	114

FUENTE: HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO–Archivo historias clínicas: 2014-2017.

- Chi cuadrado: 4.9
- $p < 0.05$.
- Odds ratio: 2.30
- Intervalo de confianza al 95%: (1.46 –4.54)

En el análisis se observa que la hiperlactacidemia expresa riesgo para mortalidad en pancreatitis aguda severa a nivel muestral lo que se traduce en un odds ratio >1 ; expresa esta mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5%; ello permite afirmar que existe asociación entre las variables de interés.

Gráfico N° 01: Hiperlactacidemia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014-2017:



La frecuencia de hiperlactacidemia en el grupo con pancreatitis aguda severa fallecidos fue de 47% mientras que con pancreatitis aguda severa sobrevivientes fue de 28%.

Tabla N° 03: Acidosis metabólica como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014-2017:

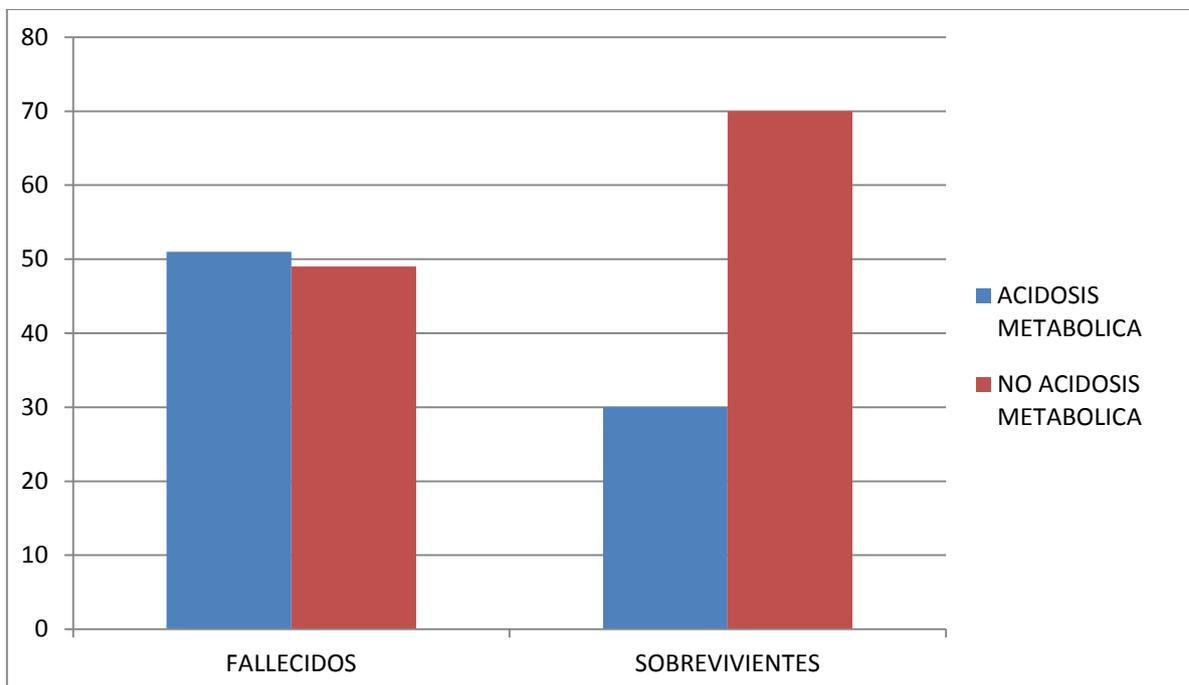
Acidosis metabólica	Pancreatitis aguda severa		Total
	Fallecidos	Sobrevivientes	
Si	29 (51%)	17 (30%)	46
No	28 (49%)	40 (70%)	68
Total	57 (100%)	57 (100%)	114

FUENTE: HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO–Archivo historias clínicas: 2014-2017.

- Chi cuadrado: 5.5
- $p < 0.05$.
- Odds ratio: 2.44
- Intervalo de confianza al 95%: (1.62 – 4.78)

En el análisis se observa que la acidosis metabólica expresa riesgo para mortalidad en pancreatitis aguda severa a nivel muestral lo que se traduce en un odds ratio > 1 ; expresa esta mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5%; ello permite afirmar que existe asociación entre las variables de interés.

Gráfico N° 02: Acidosis metabólica como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014-2017:



La frecuencia de acidosis metabólica en el grupo con pancreatitis aguda severa fallecidos fue de 51% mientras que con pancreatitis aguda severa sobrevivientes fue de

30%.

Tabla N° 04: Análisis multivariado de los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014-2017:

Variable	Significancia			Chi cuadrado / p
	OR	IC 95%	B	
Hiperlactacidemia	2.2	(1.3 – 4.3)	0.84	5.3 / p= 0.032
Acidosis metabólica	2.4	(1.5 – 3.9)	0.82	5.1 / p= 0.035
Edad mayor a 60 años	2.7	(1.7 – 4.5)	0.87	5.8 / p= 0.029
Hemoconcentración	1.9	(1.3 – 2.8)	0.80	4.7 / p= 0.042
Hiperglucemia	2.1	(1.5 – 3.4)	0.82	4.3 / p= 0.045
Género masculino	1.5	(0.7 – 2.1)	0.41	2.2 / p= 0.082
Procedencia urbana	1.2	(0.5 – 1.9)	0.36	1.9 / p= 0.086

FUENTE: HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO–Archivo historias clínicas: 2014-2017.

En el análisis multivariado se verifica la significancia del riesgo para las variables hiperlactacidemia, acidosis metabólica, edad mayor a 60 años, hemoconcentración e hiperglucemia en relación con la aparición del desenlace mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa.

IV.- DISCUSION:

Los puntajes de severidad de pancreatitis aguda a menudo son difíciles de medir y puede requerir un nuevo cálculo en tiempos posteriores durante la admisión hospitalaria^{15,16}. Los estudios experimentales muestran que los zimógenos pueden ser activados por bajo pH. Además, el pH bajo puede también afectar negativamente a las células acinares y las hacen más vulnerable a las lesiones, contribuyendo así a aumento en la severidad de pancreatitis aguda¹⁷. Las observaciones experimentales y clínicas que relacionan los ambientes de pH bajo con la pancreatitis aguda incluyen: se generan vacuolas ácidas dentro de la célula acinar pancreática tanto en la hiperestimulación CCK como en modelos de pancreatitis aguda con deficiencia de colina y metionina; los dos principales mecanismos propuestos para la activación patológica del tripsinógeno, la activación por catepsina B y la autoactivación del tripsinógeno tienen un pH ácido óptimo¹⁸.

En la tabla 1 se compara información general de los pacientes , que podrían considerarse como variables intervinientes en tal sentido comparan las variables género y procedencia, sin verificar diferencias significativas respecto a estas características entre los pacientes con pancreatitis aguda de uno u otro grupo de estudio; si se reconoce sin embargo diferencia respecto a la variable edad ; este hallazgo es coincidente con los descrito por; Shen X, et al¹⁹ en China en el 2016; Soto O, y col²¹ en Cuba en el 2012 y Sánchez L, y col²⁰ en México en el 2003; quienes también registran diferencia respecto al promedio de edad, frecuencia de hemoconcentración e hiperglucemia entre los pacientes con pancreatitis aguda fallecidos o sobrevivientes.

En la tabla 2 se valora la condicion de hiperlactacidemia en relacion al riesgo de desarrollar mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda; observando que la intensidad del odss ratio para ella fue 2.30; suficiente como para extrapolar esta tendencia muestral a toda la poblacion y por ende reconocer significancia estadistica ($p < 0.05$) para atribuirle la categoria de factor pronostico para este desenlace adverso.

En la tabla 3 se toma en cuenta para el análisis la acidosis metabólica, observando que el odds ratio para esta variable fue 2.44; valor que tiene impacto en el análisis estadístico en el cual es posible extrapolar esta tendencia muestral a toda la población al corresponderle significancia estadística ($p < 0.05$) reconociendo a esta variable como factor pronóstico para mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda.

En cuanto a los trabajos previos observados se puede considerar al estudio de Shen X, et al en China en el 2016 quienes verificaron la influencia del estado ácido base en relación con la supervivencia en pacientes con pancreatitis aguda, en un estudio seccional transversal en 186 pacientes en quienes el lactato arterial promedio fue significativamente más elevado en el grupo de pacientes fallecidos ($p < 0.05$)¹⁹.

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de Soto O, y col en Cuba en el 2012 quienes precisaron la correspondencia entre los niveles de ácido láctico y la evolución de los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda; en 40 pacientes encontrando un mayor número de complicaciones asociadas a valores de lactato por encima de 4,9 mmol/L ($p < 0.05$)²⁰.

En la Tabla 4 se aprecia el análisis multivariado en el que se puede reconocer a través de la técnica de regresión logística la influencia de cada factor de riesgo en un contexto más sistemático e integrado y con un mejor control de sesgos y a través de este se corroboran los hallazgos observados en el análisis bivariado al reconocer también a las variables hiperlactacidemia, acidosis metabólica, edad mayor a 60 años, hemoconcentración e hiperglucemia como pronósticas de mortalidad en este contexto patológico específico.

Reconocemos los hallazgos descritos por Shen X, et al en China en el 2016, Soto O, y col en Cuba en el 2012 Sánchez L, y col en México en el 2003 quienes determinaron las variables con mayor utilidad pronóstica de complicaciones en pacientes con pancreatitis aguda en un estudio transversal, analítico y prospectivo en 73 pacientes observando asociación significativa entre déficit de base elevado niveles de bicarbonato disminuidos y mortalidad ($p < 0.05$)²⁰.

Finalmente tomamos en cuenta lo descrito por Sharma V, y col en India en el 2014 quienes valoraron la utilidad de las alteraciones acido base en la predicción de mortalidad en pancreatitis aguda severa en 205 individuos encontrando que los pacientes con acidosis metabólica ($\text{pH} < 7.35$) se asociaron con mayor probabilidad con falla de órganos, y mortalidad²².

IV. CONCLUSIONES

1. El promedio de edad, frecuencia de hemoconcentración e hiperglucemia fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con pancreatitis aguda severa fallecidos que en los sobrevivientes.
2. La hiperlactacidemia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa con odds ratio de 2.30 el cual fue significativo ($p<0.05$).
3. La acidosis metabólica es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa con odds ratio de 2.44 el cual fue significativo ($p<0.05$).
4. En el análisis multivariado se verifica la significancia del riesgo para las variables hiperlactacidemia, acidosis metabólica, edad mayor a 60 años, hemoconcentración e hiperglucemia como factores pronósticos de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa.
5. La hiperlactacidemia y la acidosis metabólica son factores pronósticos de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda severa en el análisis realizado en el Servicio de Medicina del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo Enero 2014 – Diciembre 2017.

VI. RECOMENDACIONES

1. Las asociaciones observadas debieran ser tomadas en cuenta como base para elaborar sistemas predictivos que tomen en cuenta el valor de Ph, lactato arterial y bicarbonato con el objetivo de caracterizar de manera más precisa el pronóstico de una óptima administración de los recursos sanitarios.
2. Nuevas investigaciones multicéntricas con mayor muestra poblacional prospectivos con la finalidad de obtener una mayor validez interna en su determinación y con el control de un mayor numero de variables intervinientes deberian ser llevadas a cabo, para la generalización de nuestros resultados.
3. Es conveniente el inicio de estudios observacionales con miras a precisar la capacidad pronóstica de las alteraciones acido base y la hiperlactacidemia en relación con otros desenlaces adversos tales como la aparición de necrosis pancreática o el fallo de órganos en pancreatitis aguda.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gimenez T, Calvo A, Vicent J. Etiology of acute pancreatitis. *Central European Journal of Medicine* 2014;9(4), 530-542.
2. Yadav D, Lowenfels A. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252–1261
3. Van Dijk S, Hallensleben N, Van Santvoort H, Fockens P, Van Goor H, Bruno M. et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomized trials. *Gut* 2017; 66(11), 2024-2032.
4. Dupuis C, Baptista V, Whalen G, Karam A, Singh A, Wassef W et al. Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications. *Gastrointestinal Intervention* 2013; 2(1), 36-46.
5. Izakson A, Ezri T, Weiner D, Litmanovich D, Khankin E. New developments in understanding of pathophysiology, diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 3, 5.
6. Shyu J, Sainani N, Sahni V, Chick J, Chauhan N, Conwell D. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention. *Radiographics* 2014; 34(5), 1218-1239.
7. Sarr M. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol ArchMedWewn* 2013; 123(3), 118-124.
8. Manrai M, Kochhar R, Alfadda A, Sinha, S. The Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: A Work Still in Progress?. *JOP. Journal of the Pancreas* 2015; 16(4).
9. Ferreira A, Bartelega J, Urbano H, SOUZA I. Acute pancreatitis gravity predictive factors: which and when to use them?. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)* 2015; 28(3), 207-211.

10. Meher S, Mishra T, Sasmal P, Rath S, Sharma R, Rout B. Role of biomarkers in diagnosis and prognostic evaluation of acute pancreatitis. *Journal of biomarkers*, 2015.
11. Banks P, Bollen T, Dervenis C, Gooszen H, Johnson C, Sarr M. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1), 102-111.
12. Chnad P, Pahuja V. Singh G, Singh P, Kumar V. Assesment of the Severity of Acute Pancreatitis by Ranson's Criteria and Modified CT Severity Index. *Trauma* 2013; 2, 6-67.
13. Orak M, Ustünda M, Gullu M, Ozhasenekler A, Durgun H, Guloglu C. The comparison of apache ii scores with neutrophil lymphocyte ratio and red cell distribution width for the prediction of prognosis of patients with acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Digestive Diseases* 2016; 1(2).
14. Köksal A, Eminler A, Parlak E. How to predict the severity of acute pancreatitis? An ongoing debate. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28, 229-30.
15. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Strain M, Focsa M. Predictive factors for severe evolution in acute pancreatitis and a new score for predicting a severe outcome. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 2013; 26(2), 156.
16. Ke L, Tong Z, Li W, Wu C, Li N, Windsor J. et al. Predictors of critical acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Medicine* 2014; 93(21).
17. Flack, A. Altered morphology and composition of Zymogen Granules in acute pancreatitis. Wayne State University. 2014. Tesis.
18. Gorelick F. S., The acinar cell and early pancreatitis responses. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7(11), S10-S14.

19. Shen X, Ke L, Yang D, Sun J, Tong Z, Li, B. The prognostic value of the strong ion gap in acute pancreatitis. *J Crit Care*. 2016;36:140-145.
20. Sánchez R, Chapa O, Gutiérrez R. Utilidad del déficit de base como factor pronóstico en la pancreatitis aguda. *Gac Méd Méx*; 2003;139(3):34 – 39.
21. Soto O, García A, Hernández A. Valor pronóstico del ácido láctico en la pancreatitis aguda. *Rev Cub Med Int Emerg* 2012; 12(1) 2324-2333
22. Sharma V, Shanti Devi T, Sharma R. Arterial pH, bicarbonate levels and base deficit at presentation as markers of predicting mortality in acute pancreatitis: a single-centre prospective study. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(3):226-31.
23. Gómez M, Danglot C, Huerta S, García- G. El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación, en investigación clínica. *Revista mexicana de pediatría*, 2003; 70(5), 257-263
24. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2013.
25. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2013.

ANEXOS

ANEXO N° 01

HIPERLACTACIDEMIA Y ACIDOSIS METABÓLICA COMO FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA SEVERA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO.

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica:

1.2. Nombres y apellidos:

1.3. Edad: Años.

1.4. Sexo: _____

1.5. Procedencia: _____

PUNTUACIÓN DE LA ESCALA APACHE II:

.....

DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE:

Mortalidad: Si () No ()

DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE:

- Valor del ph arterial:.....

- Valor de lactato sérico arterial:.....