



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Departamento de Ciencias de la Salud

Tesis Doctoral

“Evaluación del biomarcador Pancreatic Stone
Protein como predictor de gravedad en la pancreatitis
aguda”

Autor:

Carlos Rodríguez Rojas

Directores:

Dra. María Dolores Albaladejo Otón

Dr. Pablo Conesa Zamora

Murcia, abril de 2022



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Departamento de Ciencias de la Salud

Tesis Doctoral

“Evaluación del biomarcador Pancreatic Stone
Protein como predictor de gravedad en la pancreatitis
aguda”

Autor:

Carlos Rodríguez Rojas

Directores:

Dra. María Dolores Albaladejo Otón

Dr. Pablo Conesa Zamora

Murcia, abril de 2022



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La Dra. María Dolores Albaladejo Otón y el Dr. Pablo Conesa Zamora, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Evaluación del biomarcador Pancreatic Stone Protein como predictor de gravedad en la pancreatitis aguda”, realizada por D. Carlos Rodríguez Rojas en el Departamento de Ciencias de la Salud, autorizan su presentación a trámite dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 7 de abril de 2022.

Dra. M^a Dolores Albaladejo Otón

Dr. Pablo Conesa Zamora

RESUMEN

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad caracterizada por la inflamación súbita de la glándula pancreática. Se trata de uno de los desórdenes gastrointestinales más importantes del mundo. Las principales causas de pancreatitis son el consumo excesivo de alcohol y la presencia de litiasis biliar. El daño acinar inicial provoca la secreción masiva de enzimas digestivas, generándose una reacción inflamatoria local con un amplio rango de presentaciones clínicas: desde ataques leves, limitados y sin complicaciones, hasta ataques graves con complicaciones sistémicas. La instauración de un tratamiento temprano y más agresivo en los casos más graves reduce las complicaciones y las estancias hospitalarias. Por ello, desde hace más de 50 años, y aún sin éxito, se ha buscado una escala o biomarcador que ayude a predecir la evolución en estos pacientes y detectar precozmente los casos más graves.

La proteína *Pancreatic Stone Protein* (PSP) es sintetizada por las células acinares del páncreas y actúa como un reactante de fase aguda. Hasta el momento, se la considera un biomarcador emergente en procesos infecciosos e inflamatorios, por lo que podría ser una herramienta útil en el manejo de las PA.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la utilidad del biomarcador PSP como predictor de gravedad en pacientes con PA y compararlo con los principales biomarcadores usados como alarma pancreática. Como objetivos secundarios, primero, analizamos el rendimiento de las escalas tras la incorporación del PSP. Por último, nos propusimos crear una escala predictiva con las variables analíticas y clínicas que mejor explican las complicaciones asociadas a la PA, y compararla con otras escalas ya existentes, *Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) y PANC-3.

Material y métodos

Se diseñó un estudio unicéntrico, prospectivo de tipo observacional, incluyendo a pacientes adultos que ingresaron con diagnóstico de PA en base a los criterios de Atlanta 2012. Se midieron las concentraciones de PSP y otros biomarcadores de uso habitual en las muestras obtenidas al ingreso en el Servicio de Urgencias (SU) y transcurridas 48 horas. Durante la estancia hospitalaria se recogieron los datos correspondientes con los siguientes eventos: gravedad

definida de acuerdo con los criterios de *Determinant-Based Classification* (DBC), necesidad de ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad hospitalaria.

La capacidad de discriminación de los biomarcadores en función del evento se evaluó a través del análisis del *Area Under the Curve Receiver Operating Characteristics* (AUC ROC), y mediante regresión logística binaria multivariante se creó un modelo predictivo de gravedad, que se denominó: *Acute Pancreatitis Severity-Santa Lucía* (APS-SL).

Resultados

El número total de pacientes incluidos finalmente en el estudio fue de 268. La mediana de edad fue de 68,6 años y el 51,9 % eran hombres. El 87,3 % fueron PA edematosas y el 12,7 % restante fueron necróticas. Durante el ingreso hospitalario, el 24,6 % de los pacientes sufrieron fallo orgánico. Un 72,8 % de las pancreatitis fueron clasificadas como leves, 14,9 % moderadas, 9,0 % graves y 3,4 % críticas. Finalmente, el 14,9 % de los pacientes requirieron ingreso en UCI y la mortalidad hospitalaria fue del 4,1 %.

Al ingreso, PSP obtuvo un AUC ROC superior al resto de biomarcadores para predecir gravedad, ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria: 0,828 (0,777-0,871), 0,794 (0,740-0,841) y 0,794 (0,742-0,841), respectivamente. PSP a las 48 horas fue de nuevo el biomarcador con mejor capacidad predictiva para el evento gravedad [0,891 (0,846-0,927)], ingreso en UCI [0,887 (0,843-0,922)] y mortalidad hospitalaria [0,837 (0,786-0,881)].

El modelo APS-SL, que combina PSP y urea, superó el rendimiento de las escalas BISAP, SOFA y PANC 3, con AUC ROC para gravedad, ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria de 0,840 (0,791-0,882), 0,797 (0,744-0,844) y 0,806 (0,753-0,851), respectivamente.

Conclusiones

La necesidad de biomarcadores o escalas que ayuden a los clínicos a evaluar el pronóstico de las pancreatitis a su llegada a los SU es innegable.

El biomarcador PSP mejora a los biomarcadores clásicos y aporta información complementaria a las escalas de uso habitual, por lo que puede ser de gran utilidad en la valoración de las PA. Además, su combinación con la urea en el modelo APS-

SL, puede ser una herramienta sencilla y objetiva para seleccionar a los pacientes que presentan mayor riesgo de sufrir un curso grave de la enfermedad.

Palabras clave

Pancreatitis; Pronóstico; Gravedad; Escala; Pancreatic Stone Protein; Bioquímica; Proteínas; Gastroenterología.

ABSTRACT

Background

Acute pancreatitis (AP) is a disease characterized by sudden inflammation of the pancreatic gland. It is one of the most important gastrointestinal disorders in the world. The main causes of pancreatitis are excessive alcohol consumption and the presence of gallstones. The initial acinar damage causes the massive secretion of digestive enzymes, generating a local inflammatory reaction with a wide range of clinical presentations: from mild, limited and uncomplicated attacks to severe attacks with systemic complications. Establishing early and more aggressive treatment in the most severe cases reduces complications and hospital stays. For this reason, for more than 50 years, and still without success, a score or biomarker has been sought to help predict the evolution of these patients leading to detect severe pancreatitis.

Pancreatic Stone Protein (PSP) is synthesized by the acinar cells of the pancreas and behaves as an acute phase reactant. Until now, it is considered an emerging biomarker in infectious and inflammatory processes, so it could be a useful tool in the management of AP.

The main objective of this study was to evaluate the usefulness of the PSP biomarker as a predictor of severity in patients with AP and to compare it with the main biomarkers used as pancreatic alarm. As secondary objectives, first, we analyze the performance of the scales after the incorporation of the PSP. Finally, we set out to create a predictive scale with the analytical and clinical variables that best explain the complications associated with AP, and compare it with other existing scales, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and PANC-3.

Material and method

A single-center, prospective, observational study was designed, including adult patients admitted with a diagnosis of acute pancreatitis based on the 2012 Atlanta criteria. Concentrations of PSP and other commonly used biomarkers were measured in the samples obtained at admission in the Emergency Department (ED) and after 48 hours. During hospital stay the events collected were: severity

according to the Determinant-Based Classification (DBC) criteria, need for admission to intensive care units (ICU) and hospital mortality.

The discrimination capacity of the biomarkers, depending on the event, was evaluated through the analysis of the Area Under the Curve Receiver Operating Characteristics (AUC ROC). Using a multivariate binary logistic regression, a severity predictive score was created: Acute Pancreatitis Severity-Santa Lucia (APS-SL).

Results

A total of 268 patients were finally included in the study. The median age was 68.6 years and 51.9 % were men. 87.3 % were edematous AP and the remaining 12.7 % were necrotic. During hospital admission, 24.6 % of the patients suffered organ failure. 72.8 % of the pancreatitis cases were classified as mild, 14.9 % as moderate, 9.0 % as severe, and 3.4 % as critical. Finally, 14.9 % of the patients required ICU admission and hospital mortality was 4.1 %.

At admission, PSP obtained a higher AUC ROC than the rest of the biomarkers to predict severity, ICU admission and hospital mortality: 0.828 (0.777-0.871), 0.794 (0.740-0.841) and 0.794 (0.742-0.841), respectively. PSP at 48 hours was again the biomarker with the best predictive capacity for severity [0.891 (0.846-0.927)], ICU admission [0.887 (0.843-0.922)] and hospital mortality [0.837 (0.786-0.881)].

The APS-SL score that combines PSP and urea outperformed the BISAP, SOFA, and PANC 3 scores with AUC ROC for severity, ICU admission, and hospital mortality of 0.840 (0.791-0.882), 0.797 (0.744-0.844) and 0.806 (0.753-0.851), respectively.

Conclusions

The need for biomarkers or scales to help clinicians assess the prognosis of pancreatitis upon arrival at the ED is undeniable.

PSP improves the classic biomarkers and provides complementary information to the scores commonly used. In addition, its combination with urea on the APS-SL score can be a simple and objective tool to select patients who are at a higher risk of suffering a severe course of the disease.

Key words

Pancreatitis; Prognosis; Severity; Score; Pancreatic Stone Protein;
Biochemistry; Gastroenterology.

Agradecimientos:

En primer lugar, me gustaría agradecer a las dos personas que considero coautores de esta tesis:

A mi directora, jefa y amiga, María Dolores. Desde que comencé la residencia lejos de casa me sentí arropado. Has sido un apoyo en lo personal y un ejemplo de cómo se debe dirigir un servicio. Me has visto crecer profesionalmente, y aunque es cierto que hemos pasado momentos difíciles, los buenos han sido más y mejores. Gracias por tu buen criterio, motivación y por acompañarme en esta aventura.

A mi director en la sombra, tutor y amigo, Luis. Esta tesis no tendría sentido sin ti. Tengo muchas cosas que agradecerte, pero lo puedo resumir en el respeto y la pasión que le tengo a esta profesión. Gracias por haberme inculcado el don de la curiosidad. Ha sido un honor ser tu residente.

En segundo lugar destacar a las personas que me habéis acompañado estos años:

A mi otro director, Pablo Conesa; por facilitarme los trámites finales y por la buena disposición que has mostrado siempre. A Senador Morán, por la colaboración y perspectiva clínica que le has aportado a esta tesis.

A mis adjuntos, Mercedes, Elena, Tomás, Juanan, Marta, Quique, Juan Ramón, Carmen, Ana y Lidia; a mis resis mayores, José, Irene y Pablo; a mis resis pequeños, Vero, Rubén y Loli; y a mis TEL. Quiero agradeceros todo lo que me habéis enseñado y lo que hemos compartido. Los cafés, las rotaciones y guardias, las innumerables sesiones, los vídeos y las despedidas entre otras muchas cosas. Espero que nuestros caminos se crucen pronto. Gracias por hacer de la residencia la mejor etapa de mi vida.

Este párrafo se lo reservo a mi familia: a mis padres y a mis hermanos. Gracias por haber sido mis *coachs* en cada videollamada, por haberme traído hasta aquí con vuestros consejos y apoyo, y en definitiva, por estar siempre a mi lado y haberme convertido en lo que soy. Para ti, Celia, también es este párrafo porque eres mi familia. Gracias por hacerme mejor persona, por tu paciencia y por reducir mis interminables frases.

Por último, mi tesis está ligada a Cartagena, y Cartagena a vosotros: Sara, Gema, Juanjo, Víctor, María, Cucho, Juanma, Antonio y Pollo. Tenemos mil

anécdotas, hemos crecido juntos, personal y profesionalmente. También hemos aprendido dónde tomar el mejor V colinas de Cartagena. Pero lo más importante, y como dice la letra de Ídolos de Shinova “Que los mejores momentos sean los que están por llegar”.

“La prueba final del conocimiento es tu capacidad de transmitirlo a otra persona”

Richard P. Feynman

ÍNDICE

ÍNDICE	1
RELACIÓN DE ABREVIATURAS.....	7
ÍNDICE DE TABLAS	9
ÍNDICE DE FIGURAS.....	13
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1 PÁNCREAS Y PANCREATITIS AGUDA.....	17
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS	18
1.3 ETIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS.....	19
1.3.1 Pancreatitis por litiasis biliar.....	21
1.3.2 Pancreatitis por consumo de alcohol	21
1.3.3 Pancreatitis por obstrucción no relacionada con litiasis	22
1.3.4 Pancreatitis por yatrogenia	22
1.3.5 Pancreatitis por causas metabólicas	23
1.3.6 Pancreatitis por otras causas	23
1.4 FISIOPATOLOGIA DE LA PANCREATITIS	24
1.5 DIAGNÓSTICO DE LA PANCREATITIS AGUDA.....	25
1.5.1 Dolor abdominal.....	25
1.5.2 Biomarcadores diagnósticos	26
<i>Amilasa</i>	26
<i>Lipasa</i>	27
1.5.3 Técnicas de imagen	29
1.6 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA	29
1.6.1 Simposio internacional de pancreatitis aguda Atlanta 1992.....	29
<i>Definición de las complicaciones locales</i>	30
<i>Criterios de clasificación de gravedad</i>	30
1.6.2 Sistema de clasificación de Atlanta revisado	31

<i>Definición del inicio de la pancreatitis</i>	31
<i>Criterios diagnósticos de pancreatitis aguda</i>	31
<i>Fases de la pancreatitis aguda</i>	31
<i>Tipos de pancreatitis aguda</i>	31
<i>Definición de las complicaciones locales</i>	33
<i>Definición de las complicaciones sistémicas</i>	33
<i>Definición de fallo orgánico</i>	33
<i>Clasificación de gravedad</i>	34
1.7 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD DE PA	34
1.7.1 Clasificación de Atlanta revisada.....	35
<i>Pancreatitis aguda leve</i>	35
<i>Pancreatitis aguda moderadamente grave</i>	35
<i>Pancreatitis aguda grave</i>	35
1.7.2 <i>Determinant-Based Classification</i>	35
<i>Definición de las complicaciones locales y sistémicas</i>	36
<i>Pancreatitis aguda leve</i>	36
<i>Pancreatitis aguda moderada</i>	36
<i>Pancreatitis aguda grave</i>	36
<i>Pancreatitis aguda crítica</i>	36
<i>Signos de alarma</i>	36
1.8 BIOMARCADORES, VARIABLES CLÍNICAS Y ESCALAS PRONÓSTICAS DE EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA	37
1.8.1 Biomarcadores pronósticos.....	39
<i>Proteína C reactiva (PCR)</i>	39
<i>Procalcitonina (PCT)</i>	40
<i>Citoquinas</i>	40
<i>Urea</i>	41
<i>Hematocrito</i>	41
<i>Otros</i>	42
1.8.2 Variables clínicas pronósticas.....	42
<i>Edad e IMC</i>	42
<i>Comorbilidades</i>	43
1.8.3 Escalas pronósticas.....	43
<i>RANSON</i>	43

ÍNDICE	3
<hr/>	
<i>APACHE II</i>	44
<i>BALTHAZAR</i>	44
<i>BISAP</i>	44
<i>SOFA</i>	45
<i>PANC 3</i>	45
1.9 PANCREATIC STONE PROTEIN	45
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	47
2.1 JUSTIFICACIÓN	49
2.2 HIPÓTESIS.....	50
3. OBJETIVOS	51
4. MATERIAL Y MÉTODOS	55
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	57
4.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO	57
4.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO	57
4.3.1 Criterios de inclusión	57
4.3.2 Criterios de exclusión.....	57
4.4 DEFINICIONES	58
4.4.1 Diagnóstico de pancreatitis aguda	58
4.4.2 Complicaciones locales	58
4.4.3 Complicaciones sistémicas	58
4.4.4 Definición de los eventos.....	59
4.5 VARIABLES DEL ESTUDIO	60
4.5.1 Variables recogidas en los sistemas informáticos	60
4.6 MAGNITUDES BIOQUÍMICAS Y MÉTODOS ANALÍTICOS	62
4.6.1 Recogida de muestras	62
4.6.2 Biomarcadores y métodos de ensayo.....	63
4.6.3 <i>Pancreatic Stone Protein</i>	64
4.7 ESCALAS USADAS PARA EL PRONÓSTICO DE GRAVEDAD	66
4.8 ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	66

4.8.1 Cálculo del tamaño muestral	66
4.8.2 Estadística descriptiva e inferencial aplicada a la población, modelos de gravedad, biomarcadores y escalas.....	67
4.8.3 Estadística aplicada a la creación y selección del mejor modelo predictivo de gravedad.....	68
4.8.4 Estadística inferencial para el estudio de la incorporación de la variable PSP a las escalas de uso rutinario.....	70
4.9 COMITÉ ÉTICO	70
5. RESULTADOS	71
5.1 RECLUTAMIENTO DE PACIENTES EN EL ESTUDIO	73
5.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	74
5.3 ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES Y ESCALAS FRENTE A LOS EVENTOS GRAVEDAD, NECESIDAD DE INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD HOSPITALARIA	83
5.3.1 Análisis de los biomarcadores y escalas al ingreso en el SU	83
5.3.2 Análisis de los biomarcadores medidos a las 48 horas del ingreso hospitalario.....	90
5.4 RENDIMIENTO DE LOS BIOMARCADORES PARA LA PREDICCIÓN DE GRAVEDAD, NECESIDAD DE INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD HOSPITALARIA	98
5.4.1 Rendimiento de los biomarcadores al ingreso para la predicción del evento principal (gravedad) y los eventos secundarios (ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria).....	98
5.4.2 Rendimiento de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso para la predicción del evento principal (gravedad) y los eventos secundarios (ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria)	105
5.5 DESARROLLO Y AJUSTE DE UN MODELO PREDICTOR DE GRAVEDAD.....	113
5.5.1 Cumplimiento de los supuestos del modelo	114
5.5.2 Comprobación del ajuste del modelo	114
5.6 RENDIMIENTO DE LAS ESCALAS PARA LA PREDICCIÓN DE GRAVEDAD, NECESIDAD DE INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD HOSPITALARIA: COMPARACIÓN CON EL MODELO APS-SL	115

5.6.1 Rendimiento de las escalas al ingreso para la predicción del evento principal (gravedad) y los eventos secundarios (ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria).....	115
5.6.2 Rendimiento del modelo APS-SL calculado a las 48 horas del ingreso para la predicción de los diferentes eventos.....	121
5.6.3 Probabilidad de sufrir un evento (PA grave, ingreso en UCI o mortalidad hospitalaria) en función del valor obtenido en las escalas	123
6. DISCUSIÓN	127
6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	129
6.2 ELECCIÓN DEL CRITERIO CLASIFICADOR DE GRAVEDAD (RAC vs DBC)	131
6.3 COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y BIOMARCADORES EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE GRAVEDAD, INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD	133
6.3.1 Relación de las variables clínicas con el evento principal (gravedad) y los eventos secundarios (ingreso en UCI y mortalidad)	133
6.4 RENDIMIENTO DE LOS BIOMARCADORES PARA LA PREDICCIÓN DE GRAVEDAD, INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD	135
6.5 RENDIMIENTO DE LAS ESCALAS PARA LA PREDICCIÓN DE GRAVEDAD, INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD	141
6.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	145
7. CONCLUSIONES	147
8. BIBLIOGRAFÍA	151
9. ANEXOS	175

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

APACHE	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>
APS-SL	<i>Acute Pancreatitis Severity-Santa Lucía</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BISAP	<i>Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis</i>
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
DRM	Variación media residual
DBC	<i>Determinat-Based Classification</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
HUSL	Hospital Universitario Santa Lucía
IMC	Índice de masa corporal
IL-6	Interleuquina 6
NRI	Índice de mejoría de la reclasificación
OR	<i>Odd ratio</i>
PA	Pancreatitis aguda
PAAF	Punción aspirativa con aguja fina
PANCREA	<i>Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance</i>
PCT	Procalcitonina
PCR	Proteína C reactiva
PSP	<i>Pancreatic Stone Protein</i>
RAC	<i>Revised Atlanta Classification</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
RIQ	Rango intercuartílico
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SIL	Sistema informático de laboratorio
SU	Servicios de Urgencias

TAC	Tomografía axial computarizada contrastada
TAP	Péptido de activación de tripsinógeno
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
χ^2	Chi-cuadrado
VIF	Factores de inflación de la varianza
VCM	Volumen corpuscular medio
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1-1. Causas de pancreatitis aguda. Adaptado de [6].</i>	20
<i>Tabla 1-2 Mecanismo de acción de las diferentes etiologías. Adaptado de [32].</i>	24
<i>Tabla 1-3. Características diagnósticas de los biomarcadores usados en pancreatitis aguda [57].</i> ..	26
<i>Tabla 1-4. Escala de puntuación de Marshall modificada. Adaptado de [104].</i>	33
<i>Tabla 4-1. Variables recogidas para el estudio.</i>	61
<i>Tabla 4-2. Características de los ensayos de medida de los biomarcadores.</i>	63
<i>Tabla 4-3. Parámetros hematológicos analizados en sangre EDTA K₃ a las 0 y 48 horas.</i>	64
<i>Tabla 4-4. Resultados del análisis de controles interplaca. Imprecisión del ensayo.</i>	65
<i>Tabla 4-5. Variables incluidas en las escalas predictivas calculadas en el estudio.</i>	66
<i>Tabla 5-1. Características generales de la población en función de la gravedad (tres categorías).</i> ...	75
<i>Tabla 5-2. Características generales de la población en función de la gravedad (dos categorías).</i> ...	77
<i>Tabla 5-3. Características generales de la población en función del ingreso en UCI y la mortalidad.</i>	80
<i>Tabla 5-4. Concentraciones de los biomarcadores y valor de las escalas a las 0 horas del ingreso en función de la gravedad según DBC (tres categorías).</i>	84
<i>Tabla 5-5. Concentraciones de los biomarcadores y valor de las escalas a las 0 horas del ingreso en función de la gravedad según DBC (dos categorías).</i>	85
<i>Tabla 5-6. Concentraciones de los biomarcadores y valor de las escalas a las 0 horas del ingreso en función del ingreso en UCI y la mortalidad.</i>	86
<i>Tabla 5-7. Concentraciones de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en función de la gravedad según DBC (tres categorías).</i>	91
<i>Tabla 5-8. Concentraciones de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en función de la gravedad según DBC (dos categorías).</i>	92
<i>Tabla 5-9. Concentraciones de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en función del ingreso en UCI y del fallecimiento.</i>	93
<i>Tabla 5-10. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores al ingreso en el SU para la predicción de la gravedad (leve-moderada vs grave-crítica).</i>	99
<i>Tabla 5-11. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores al ingreso en el SU para la predicción de necesidad de ingreso en UCI.</i>	100

<i>Tabla 5-12. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores al ingreso en el SU para la predicción de la mortalidad hospitalaria.</i>	101
<i>Tabla 5-13. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en el SU para la predicción de la gravedad (leve-moderada vs grave-crítica).....</i>	106
<i>Tabla 5-14. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en el SU para la predicción de necesidad de ingreso en UCI.....</i>	107
<i>Tabla 5-15. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en el SU para la predicción de la mortalidad hospitalaria.</i>	108
<i>Tabla 5-16. Comparativa de la capacidad de predicción de los biomarcadores en función del tiempo de extracción.</i>	112
<i>Tabla 5-17. Análisis bivariante y multivariante para el evento gravedad al ingreso en el SU.....</i>	113
<i>Tabla 5-18. Valoración del ajuste del modelo a las 0 horas del ingreso al SU para predecir la gravedad.....</i>	114
<i>Tabla 5-19. Modelo APS-SL.....</i>	114
<i>Tabla 5-20. Rendimiento diagnóstico de las escalas al ingreso en el SU para la predicción de la gravedad (leve-moderada vs grave-crítica).</i>	116
<i>Tabla 5-21. Rendimiento diagnóstico de las escalas al ingreso en el SU para la predicción de necesidad de ingreso en UCI.....</i>	117
<i>Tabla 5-22. Rendimiento diagnóstico de las escalas al ingreso en el SU para la predicción de la mortalidad hospitalaria.</i>	118
<i>Tabla 5-23. Rendimiento diagnóstico del modelo APS-SL a las 48 horas del ingreso en el SU para la predicción de la gravedad, necesidad de ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria.</i>	122
<i>Tabla 5-24. Probabilidad de sufrir un evento (PA grave, necesidad de ingreso en UCI o mortalidad hospitalaria) en función de la puntuación obtenida en el modelo APS-SL.</i>	124
<i>Tabla 5-25. Probabilidad de sufrir un evento (PA grave, necesidad de ingreso en UCI o mortalidad hospitalaria) en función de la puntuación obtenida en las escalas convencionales.</i>	125
<i>Tabla 6-1. Comparación de la población a estudio con dos cohortes de nuestro entorno.</i>	130
<i>Tabla 6-2. Comparación de la frecuencia de la población en las diferentes categorías de gravedad según RAC y DBC.</i>	132
<i>Tabla 6-3. Comparación de la distribución del ingreso en UCI para las dos clasificaciones en ambos estudios.</i>	132
<i>Tabla 6-4. Comparación del biomarcador PCT entre diferentes estudios.</i>	137
<i>Tabla 6-5. Comparación del biomarcador urea en diferentes estudios.</i>	138
<i>Tabla 6-6. Comparación del biomarcador PCR en diferentes estudios.</i>	139

<i>Tabla 6-7. Comparación de la escala SOFA en diferentes estudios.....</i>	<i>142</i>
<i>Tabla 6-8. Comparación de la escala BISAP en diferentes estudios.....</i>	<i>143</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Aumento de la incidencia de pancreatitis en los últimos años. Adaptado de [11].</i>	18
<i>Figura 2. Cinética de la amilasa y lipasa tras la aparición de la enfermedad. Adaptado de [70].</i>	28
<i>Figura 3. Estructura terciaria de las enzimas implicadas en el diagnóstico de la pancreatitis aguda: (a) α-Amilasa. Adaptado de [58]. (b) Lipasa pancreática. Adaptado de [73].</i>	28
<i>Figura 4. Aumento del número de artículos por décadas. Adaptado de [17].</i>	38
<i>Figura 5. Cinética de los principales biomarcadores valorados en la pancreatitis. Adaptado de [151].</i>	41
<i>Figura 6. Tiempo de muestreo de los biomarcadores y cálculo de escalas de gravedad.</i>	62
<i>Figura 7. Procedimiento analítico para la medida del biomarcador PSP.</i>	65
<i>Figura 8. Esquema de los estadísticos utilizados para ajustar el modelo.</i>	69
<i>Figura 9. Diagrama de flujo de la cohorte de estudio.</i>	74
<i>Figura 10. Recuento de leucocitos y concentraciones de glucosa, urea y PSP al ingreso, en función de la gravedad (tres categorías).</i>	87
<i>Figura 11. Puntuación de las escalas BISAP, SOFA y PANC 3 al ingreso, en función de la gravedad (tres categorías).</i>	88
<i>Figura 12. Concentraciones de urea, glucosa y PSP al ingreso, en función de la gravedad (dos categorías).</i>	88
<i>Figura 13. Puntuación de las escalas BISAP, SOFA y PANC 3 al ingreso, en función de la gravedad (dos categorías).</i>	88
<i>Figura 14. Recuento de leucocitos y concentraciones de PCR, urea, calcio, creatinina y PSP al ingreso, en función de la necesidad de ingreso en UCI.</i>	89
<i>Figura 15. Puntuación de las escalas BISAP, SOFA y PANC 3 al ingreso, en función de la necesidad de ingreso en UCI.</i>	89
<i>Figura 16. Concentraciones de urea, creatinina y PSP al ingreso, en función de la mortalidad hospitalaria.</i>	90
<i>Figura 17. Puntuación de las escalas BISAP y SOFA al ingreso, en función de la mortalidad hospitalaria.</i>	90
<i>Figura 18. Concentraciones de amilasa, PCR, PCT, urea, calcio y PSP a las 48 horas del ingreso, en función de la gravedad (tres categorías).</i>	94

<i>Figura 19. Concentraciones de amilasa, PCR, PCT, urea, calcio y PSP a las 48 horas del ingreso, en función de la gravedad (dos categorías).</i>	95
<i>Figura 20. Concentraciones de amilasa, PCR, PCT, urea, calcio, creatinina y PSP a las 48 horas del ingreso, en función de la necesidad de ingreso en UCI.</i>	96
<i>Figura 21. Concentraciones de amilasa, PCT, urea, calcio, creatinina y PSP a las 48 horas del ingreso, en función de la mortalidad hospitalaria.</i>	97
<i>Figura 22. Curvas ROC para la predicción de gravedad de los biomarcadores al ingreso.</i>	102
<i>Figura 23. Curvas ROC para la predicción de ingreso en UCI de los biomarcadores al ingreso. ...</i>	103
<i>Figura 24. Curvas ROC para la predicción de mortalidad de los biomarcadores al ingreso.</i>	104
<i>Figura 25. Curvas ROC para la predicción de gravedad de los biomarcadores a las 48 horas.</i>	109
<i>Figura 26. Curvas ROC para la predicción de ingreso en UCI de los biomarcadores a las 48 horas.</i>	110
<i>Figura 27. Curvas ROC para la predicción de mortalidad de los biomarcadores a las 48 horas.</i>	111
<i>Figura 28. Curvas ROC de las escalas convencionales y APS-SL en la predicción de gravedad (a la izquierda). Curvas ROC de las escalas convencionales con y sin PSP en la predicción de gravedad (a la derecha).</i>	119
<i>Figura 29. Curvas ROC de las escalas convencionales y APS-SL en la predicción de ingreso en UCI (a la izquierda). Curvas ROC de las escalas convencionales con y sin PSP en la predicción de ingreso en UCI (a la derecha).</i>	120
<i>Figura 30. Curvas ROC de las escalas convencionales y APS-SL en la predicción de mortalidad (a la izquierda). Curvas ROC de las escalas convencionales con y sin PSP en la predicción de mortalidad (a la derecha).</i>	121
<i>Figura 31. Curvas ROC para el pronóstico de gravedad, ingreso en UCI y mortalidad (de izquierda a derecha) para el modelo APS-SL.</i>	123

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PÁNCREAS Y PANCREATITIS AGUDA

El páncreas es una glándula situada en la cavidad abdominal, en el espacio retroperitoneal. Embriológicamente se desarrolla a partir de la quinta semana. El brote ventral formará la parte unciforme y la cabeza pancreática y el brote dorsal formará el resto de la glándula. Si no ocurre esta fusión se habla de páncreas *divisum* [1].

Los primeros datos de este órgano son del año 300 A.C. descubierto por Herophilus. Rufus de Efeso lo denominó Páncreas (*pan* = todo; *kreas* = carne). En 1542 Andreas Vesalius en su tratado *De humani corporis fabrica* realiza la primera ilustración de este órgano [2]. Otro hito remarcable fue cuando Willy Kuhne, un químico del Instituto de Patología de Berlín, descubrió la tripsina como resultado de sus estudios sobre la digestión pancreática de las proteínas [3].

La pancreatitis aguda (PA) se define como una inflamación súbita desarrollada sobre una glándula pancreática previamente sana que suele seguirse, si el enfermo sobrevive, de una curación sin secuelas [4].

La PA tiene un amplio rango de presentación clínica, desde formas leves autolimitadas, hasta ataques graves [5].

El dolor suele ser agudo, en la mitad superior del abdomen, persistente, a diferencia del cólico biliar que dura de 6 a 8 horas, irradiado en banda hacia los flancos y acompañado de náuseas y vómitos [6].

El manejo de la patología, a pesar de su alta incidencia, se complica por el abanico de estadios de gravedad y de diferentes complicaciones. Por eso, se requiere una vigilancia integral que nos permita detectar los casos más graves [7].

La PA fue descrita en 1889 por Reginald Heber Fitz, cuando definió en estudios de autopsias casos de pancreatitis “supurativa”, “gangrenosa” y “hemorrágica”, con observaciones sobre la historia y la evolución de la enfermedad [8]. De nuevo mediante la realización de autopsias, Hans Chiari en 1896 observó la recurrencia de necrosis pancreática, interpretándola como una autodigestión, clave para comprender la pancreatitis aguda y crónica [9].

Sir Berkeley Moynihan en 1925 la describía como una temible calamidad con rápida evolución, elevada mortalidad y con un cuadro clínico claro. Posteriormente, Deaver reafirmó la sencillez del diagnóstico, aunque Quervain, un compañero y cirujano de Alemania, murió de PA, sin que ninguno sospechara el diagnóstico [6].

Estos han sido algunos de los momentos más importantes y que han ayudado a comprender una patología ampliamente extendida, como veremos en el siguiente apartado.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS

La incidencia de PA ha ido incrementándose hasta convertirse en uno de los desórdenes gastrointestinales más importantes en el mundo [10,11]. Este aumento se observa en población adulta y también en población pediátrica [12]. El incremento que se observa es más relevante al tratarse de una patología que requiere hospitalización [13].

La Figura 1 muestra el aumento de la incidencia de la pancreatitis en los últimos años. Probablemente ello se deba a un incremento en la tasa de obesidad de la población general, con el consiguiente aumento de la prevalencia de colelitiasis, que no compensa la estabilización del consumo de alcohol o incluso su decrecimiento en algunos países [14].

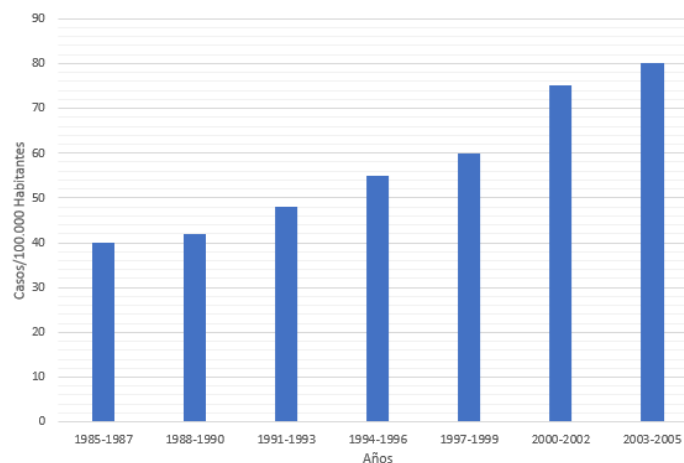


Figura 1. Aumento de la incidencia de pancreatitis en los últimos años. Adaptado de [11].

En Estados Unidos supone la tercera causa de ingreso en Unidades de Gastroenterología y representa la quinta causa de muerte por enfermedades no malignas [15].

Actualmente en Europa la incidencia de PA oscila en torno a 4,6-100 casos por cada 100.000 habitantes y año, con picos en los países del este de Europa [16]. Esta incidencia muestra amplias variaciones de unos países a otros e incluso, dentro de un mismo país, según el área considerada. Se estima que en España la frecuencia es de 35-40 casos por cada 100.000 habitantes y año [17].

En relación a los datos epidemiológicos en función de la etiología, en el sur de Europa domina la litiasis biliar; sin embargo, es el consumo de alcohol la causa más frecuente en los países del Este [18]. Estas diferencias están influidas por falta de uniformidad en los criterios diagnósticos, y por la distinta incidencia de factores etiológicos. Esto último también explicaría las diferencias observadas por sexo, ya que por ejemplo, la etiología alcohólica tiene una frecuencia mayor en hombres, reflejando un consumo mayor de alcohol, y en mujeres hay una mayor frecuencia de la etiología biliar, debido a su mayor tasa de colelitiasis [19].

Si estratificamos por edad vemos mayor uniformidad, con una media que se sitúa alrededor de los 55 años, encontrándose la mayoría de los casos entre los 30 y 70 años. No obstante, podemos ver un pico de incidencia de la etiología alcohólica alrededor de los 45-55 años, con disminución progresiva posteriormente, mientras que la incidencia de causa biliar se incrementa con la edad [20].

Un dato a favor de este aumento de la incidencia en la enfermedad es que no se está produciendo en paralelo un aumento de consecuencias derivadas de la PA, ya que podemos ver una disminución progresiva de la mortalidad, que se cifra en solo 0,08 % según un estudio australiano [21], pese al incremento en su incidencia. La explicación de esta discordancia estriba en el reconocimiento más temprano y en una estricta monitorización de los pacientes en las primeras horas de evolución de la enfermedad [14].

1.3 ETIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS

Las causas de pancreatitis son numerosas (Tabla 1-1), pero el 60-80 % de los ataques de PA son producidos por el consumo excesivo de alcohol y la presencia de litiasis biliar [22]. Más concretamente, el 40-70 % son causadas por litiasis biliar

y el 25-35 % por consumo de alcohol [18]. En población pediátrica estos porcentajes cambian, ganando peso las etiologías de origen genético y anatómico [23].

Tabla 1-1. Causas de pancreatitis aguda. Adaptado de [6].

Fármacos	Salicilatos, fármacos citotóxicos (L-asparaginasa), paracetamol, tetraciclina, eritromicina, valproato de sodio, tiazidas, corticoesteroides, inmunosupresores
Obstrucción periamпуляр	Cálculos biliares, quiste colédoco, obstrucción del conducto pancreático, pancreas divisum, duplicación intestinal
Infecciones	Epstein Barr, sarampión, paperas, rotavirus, citomegalovirus, rubeola, hepatitis A, B y E, mycoplasma, leptospira, malaria, ascariasis, cryptosporidium.
Trauma	Abdominal, Colangiografía retrógrada trasendoscópica
Metabólicas	Deficiencia de alfa 1 antitripsina, hiperlipidemia, hipercalcemia
Toxinas	Escorpión, monstruo de Gila
Miscelánea	Consumo de alcohol, síndrome de realimentación, síndrome urémico hemolítico, síndrome de Reye, enfermedad de Kawasaki, síndrome inflamatorio intestinal, púrpura de Henoch–Shonlein, lupus eritematoso sistémico

La etiología que domina en el sur de Europa es el cálculo biliar, siendo el consumo de alcohol la causa más prevalente en los países del Este [24].

En nuestro medio, al estar localizados en el sur de Europa, las causas más frecuentes de PA son la litiasis biliar (50 %) y el consumo de alcohol (15-20 %). Sin embargo, hasta en un 15-25 % de los casos no logra identificarse una causa reconocible, pero en todo paciente con pancreatitis debe investigarse la etiología de la enfermedad, con el fin de prevenir una recidiva en el futuro. En aquellos casos en los que el estudio inicial no descubra una causa aparente, lo primero a considerar es que la pancreatitis tenga una etiología frecuente pero oculta, como una microlitiasis vesicular no detectada por ecografía o un consumo no confesado de alcohol. La analítica inicial puede proporcionar pistas valiosas. Una elevación de alanina aminotransferasa puede orientar hacia una etiología biliar, en tanto que la elevación aislada de gammaglutamiltransferasa y la aspartato aminotransferasa, volumen corpuscular medio, ferritina y transferrina deficiente en carbohidratos, orienta hacia una etiología etílica. La esteatosis hepática ecográfica está

generalizada en pacientes con etilismo importante. Se debe reinterrogar acerca del consumo de fármacos, y si el paciente tiene antecedentes familiares de pancreatitis. Se debe considerar la posibilidad de que la pancreatitis sea producida por un tumor, particularmente en pacientes mayores de 40 años, con síndrome constitucional [20].

1.3.1 Pancreatitis por litiasis biliar

En la PA biliar el dolor puede ser intenso, epigástrico y súbito. La litiasis biliar se asocia significativamente a la pancreatitis y en nuestra área se considera el principal agente causal.

La obstrucción mecánica, el consecuente aumento de presión, el reflujo biliar que se produce y el edema provocado por el paso de los cálculos, pueden inducir una lesión en la celular acinar que provoca la pancreatitis de origen biliar [25,26].

La microlitiasis o barro vesicular y la colesterolesis de la pared de la vesícula son causas reconocidas de PA, y se estima que explican una proporción importante de las pancreatitis inicialmente etiquetadas como idiopáticas. El desarrollo de la enfermedad se produce por el paso al colédoco de una litiasis. Debe tenerse en cuenta en todo momento la posibilidad de que la colédocolitiasis persista, con el riesgo que ello supone para el desarrollo de colangitis aguda y recidiva [27]. Sin embargo, puede detectarse barro biliar o microcálculos sin evidencia de litiasis de mayor entidad [28].

1.3.2 Pancreatitis por consumo de alcohol

El alcohol ejerce una toxicidad directa sobre los acinos y las células estelares, aunque también se ha estudiado su efecto sobre el esfínter Oddi, con resultados que aún deben confirmarse [29].

Para el desarrollo de una pancreatitis, habitualmente se precisa una ingesta prolongada durante un período de tiempo, aunque es posible desarrollar un episodio tras una sola ingesta aislada e importante [30]. No obstante, el consumo ocasional de grandes cantidades de alcohol no suele producir pancreatitis. Es conocido que el aumento del riesgo de desarrollar esta patología está en el consumo

crónico, que parece estar en torno a 4 o más consumiciones alcohólicas por día. Aproximadamente el 10 % de los alcohólicos crónicos llega a padecer una PA [31].

Si bien la asociación entre el alcohol y la pancreatitis es epidemiológicamente evidente, solo una minoría de alcohólicos desarrolla pancreatitis aguda o crónica. Esto implica que el consumo de alcohol por sí solo rara vez es el único factor desencadenante de la pancreatitis, sino que el alcohol sensibiliza al páncreas por cofactores como una dieta rica en lípidos, agentes infecciosos o tabaco, siendo este último un factor de riesgo independiente para la pancreatitis [32].

Existe alguna evidencia de que los pacientes con pancreatitis alcohólica aguda tienen un mejor pronóstico que los pacientes con PA asociada con los otros subtipos etiológicos comunes [33], a pesar de que en otros estudios no se han visto diferencias en la presencia de necrosis o en la gravedad en función de la etiología [34], o incluso se han encontrado mayores tasas de mortalidad en la etiología alcohólica [35].

1.3.3 Pancreatitis por obstrucción no relacionada con litiasis

Existe una multitud de causas obstructivas que pueden producir PA de forma infrecuente. Cualquier tumor pancreático, de colédoco, intrapancreático o papilar puede causarla. En el paciente con neoplasia mucinosa papilar encontramos PA recidivante y con dilatación total del Wirsung o sus ramas. Alteraciones estructurales, como es el caso del páncreas *divisum*, páncreas anular, divertículos duodenales y coledococoele, pueden dar lugar a pancreatitis. La hipertonía o fibrosis del esfínter de Oddi es otra causa que además es de difícil diagnóstico. Más raramente, si un parásito migra al colédoco o al Wirsung puede producir la enfermedad [20].

1.3.4 Pancreatitis por yatrogenia

Las principales causas de yatrogenia son posteriores al uso de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Cuando son provocadas por esta causa se asocian a mayor gravedad [36].

Otra causa es el uso de ciertos fármacos, como los diuréticos del asa o los empleados en la enfermedad inflamatoria intestinal, azatioprina y mesalazina [37].

Se han descrito numerosos mecanismos de producción de pancreatitis por toxicidad directa, o por reacciones de hipersensibilidad [19].

1.3.5 Pancreatitis por causas metabólicas

Se precisan concentraciones plasmáticas de triglicéridos > 1000 mg/dL antes del episodio agudo o un mes después de éste para afirmar que la PA está originada por hipertrigliceridemia [25]. Aunque se ha relacionado la enfermedad sobre todo con la hiperlipemia tipo V, los tipos I y IV también pueden contribuir [19].

Se han considerado otros agentes etiológicos, como la hipercalcemia y el hiperparatiroidismo, pero con prevalencia mínima [38].

1.3.6 Pancreatitis por otras causas

La incidencia de pancreatitis idiopática está aumentando, lo que puede explicarse por el aumento de las tasas de obesidad mórbida [39].

Varias mutaciones se han relacionado con PA de origen genético; las más estudiadas son las del gen del tripsinógeno catiónico (PRSS1), fibrosis quística y las del inhibidor de la proteasa sérica Kazal tipo 1 (SPINK-1). Parecen no ser suficientes por sí solas para inducir la pancreatitis y necesitan otros factores [40].

El origen autoinmune de la pancreatitis puede sospecharse por asociación con otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal y la elevación de IgG4 en sangre, así como la existencia concomitante de lesiones en otros órganos. El paciente presenta un cuadro de inflamación con infiltración linfocitaria e hipergammaglobulinemia, sin consumo previo de alcohol [41].

La isquemia pancreática puede desencadenar una pancreatitis. Ello ocurre con mayor probabilidad tras una cirugía abdominal o en relación con vasculitis. Ciertas infecciones se han relacionado con pancreatitis, incluyendo los virus de la parotiditis o de la hepatitis B. Finalmente, la pancreatitis puede tener su origen en un traumatismo o contusión abdominal [20].

Tabla 1-2 Mecanismo de acción de las diferentes etiologías. Adaptado de [32].

Etiología de la pancreatitis aguda	Supuesto mecanismo
Abuso de alcohol	Daño celular
Litiasis biliar	Obstrucción del conducto pancreático
Hipertrigliceridemia	Aumento de la viscosidad de la sangre provocando isquemia tisular local
CPRE	Aumento de la presión provocando daño celular
Trauma abdominal	Daño al tejido pancreático
Drogas	Toxicidad celular o efectos metabólicos
Mutación dominante PRSS1	Elevación de la actividad del tripsinógeno

Abreviaturas: CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

1.4 FISIOPATOLOGIA DE LA PANCREATITIS

La PA es un proceso inflamatorio agudo que afecta a la glándula pancreática, producido por una gran variedad de causas, con la característica común de que en todas ellas se activan procesos inflamatorios y antiinflamatorios que pueden conducir hasta el fallo multiorgánico. Su síntoma guía es un dolor abdominal agudo, cuya intensidad obliga al paciente a acudir a los Servicios de Urgencias (SU).

La lesión del tejido pancreático se produce tanto por el factor agresor como por la activación intraacinar de enzimas proteolíticas y la liberación de citoquinas por los leucocitos y macrófagos, siendo el pilar central la activación del tripsinógeno, que desencadena la respuesta inflamatoria [42]. Esto desemboca en la liberación de más enzimas que provocan daño en el endotelio vascular, el intersticio y las células acinares [43].

La activación del tripsinógeno parece producirse en paralelo con el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB) [44]. En las últimas décadas se habla de las NF-kB como otro pilar en el proceso inflamatorio que ocurre en esta enfermedad y se valora como objetivo terapéutico [45]. El NF-kB es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN. Está

asociado a la respuesta celular frente a estímulos como el estrés, especies reactivas de oxígeno, calcio iónico y citoquinas, entre otros [46].

Independientemente de la etiología, el punto de partida común es el daño acinar [47]. La célula acinar del páncreas es altamente especializada y polarizada, es la célula sintetizadora de proteínas más activa del cuerpo humano. Más del 90 % de la proteína sintetizada por la célula acinar consiste en enzimas digestivas, que se exportan desde la superficie apical de la célula al espacio ductal. La mayoría de estas enzimas potencialmente dañinas se sintetizan y secretan como proenzimas inactivas o zimógenos, que se activan solo cuando alcanzan el duodeno [48]. Una vez activadas generan una reacción inflamatoria [49].

El segundo paso tras el daño acinar es la liberación de radicales libres, óxido nítrico, eicosanoides, interleuquinas, factor de activación plaquetaria y células inflamatorias [50]. Las células inflamatorias, del mismo modo que una cascada, desencadenan más citoquinas inflamatorias, aumentando el daño pancreático [51]. El resto de mediadores, a través del sistema linfático y de la circulación venosa, llegan a órganos alejados del páncreas, generando en estos la liberación de más moléculas inflamatorias y la consecuente disfunción orgánica y complicaciones sistémicas [52].

Si el organismo es capaz de recuperarse a tiempo y parar esta vorágine inflamatoria, estaremos ante una PA leve, con un leve o nulo daño sistémico. En caso de no poder controlar esta respuesta inflamatoria, estaremos ante un daño tisular, tanto local como sistémico, dando lugar a órganos alejados afectados, y es entonces cuando hablaremos de PA grave [53].

1.5 DIAGNÓSTICO DE LA PANCREATITIS AGUDA

El diagnóstico de la PA se basa en tres criterios diferenciados:

1.5.1 Dolor abdominal

El dolor abdominal es el síntoma guía. Su aparición marca el comienzo de la enfermedad, pero es inespecífico, ya que se trata de uno de los motivos más frecuentes de asistencia a los SU [54].

1.5.2 Biomarcadores diagnósticos

El grupo de Trabajo para la Definición de los Biomarcadores (*Biomarker Definition Working Group*) definió el concepto de biomarcador como "propiedad que puede ser determinada de forma objetiva y evaluada como un marcador de un proceso biológico normal, de un proceso patológico o de la respuesta a una acción terapéutica" [55]. Los biomarcadores han sido clasificados en biomarcadores de riesgo y de enfermedad, siendo los primeros usados para predecir la aparición de una enfermedad y los segundos como diagnóstico, cribado o monitorización de una enfermedad [56].

En la Tabla 1-3 se recogen las características de rendimiento de los biomarcadores utilizados en el diagnóstico de la PA [57].

Tabla 1-3. Características diagnósticas de los biomarcadores usados en pancreatitis aguda [57].

	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	FP (%)	FN (%)
Amilasa	72 (59-82)	93 (66-99)	74 (33-94)	8 (5-12)	26 (6-67)	8 (3-12)
Lipasa	79 (54-92)	89 (46-99)	68 (21-94)	7 (2-15)	32 (6-79)	7 (4-15)

Abreviaturas: Se: sensibilidad; Sp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; FP: falso positivo; FN: falso negativo. Los puntos de corte son: amilasa y lipasa > 3 x límite superior de la normalidad.

Amilasa

La amilasa es una enzima perteneciente al grupo de las hidrolasas, por actuar como catalizadora de la reacción de hidrólisis entre dos enlaces de glucosa. Es segregada por varios órganos y tejidos, aunque tiene una producción capital en las células acinares del páncreas [58].

Su cinética está marcada por una rápida elevación, a las 3-6 horas del inicio de los síntomas. Sin embargo, su concentración puede llegar a normalizarse en 24 horas. Por lo tanto, el paso del tiempo desde el inicio del dolor le hace perder rendimiento diagnóstico [57]. Debemos tener en cuenta que en caso de pancreatitis provocada por hipertrigliceridemia podemos ver un falso negativo debido a una interferencia en el método de ensayo. En la macroamilasemia se produce una reducción del aclaramiento de la amilasa, lo que da lugar a falsos positivos [59]. También deben considerarse otros falsos positivos por otras enfermedades que

cursan con dolor abdominal e hiperamilasemia, aunque la elevación suele ser considerablemente más baja, incluyendo la colecistitis aguda, colangitis, isquemia mesentérica aguda y perforación de víscera hueca, entre otras [60,61].

La isoenzima pancreática mejora discretamente la especificidad para evaluar el daño pancreático en determinados escenarios [62,63], pero siguiendo las guías clínicas, nos referiremos a la amilasa total.

Lipasa

La lipasa pancreática, como ocurre con la amilasa, en una enzima perteneciente al grupo de las hidrolasas, cuya función esencial es catalizar la hidrólisis del enlace éster de los acilgliceroles circulantes y provenientes de la dieta, para su posterior distribución a los tejidos periféricos [64,65]. De nuevo son las células acinares las que se encargan de producir esa enzima [66].

Los valores de referencia de estas enzimas varían en función del sustrato utilizado para la medida de su actividad y la recomendación es que cada laboratorio establezca sus propios valores. Diferentes estudios indican que es necesario aumentar el límite superior de referencia para la lipasa de 3 hasta 5 veces en los pacientes diabéticos, ya que parecen tener unos valores superiores a los pacientes no diabéticos [67,68].

La lipasa tiene mayor rendimiento diagnóstico que la amilasa [69]. La principal ventaja sobre la amilasa es que su elevación es más prolongada, por lo que se crea una ventana diagnóstica más amplia, ya que su concentración aumenta a las 3-6 horas del inicio de los síntomas, como la amilasa, pero su menor absorción a nivel renal hace que el marcador esté elevado hasta 10-12 días [59] (Figura 2).

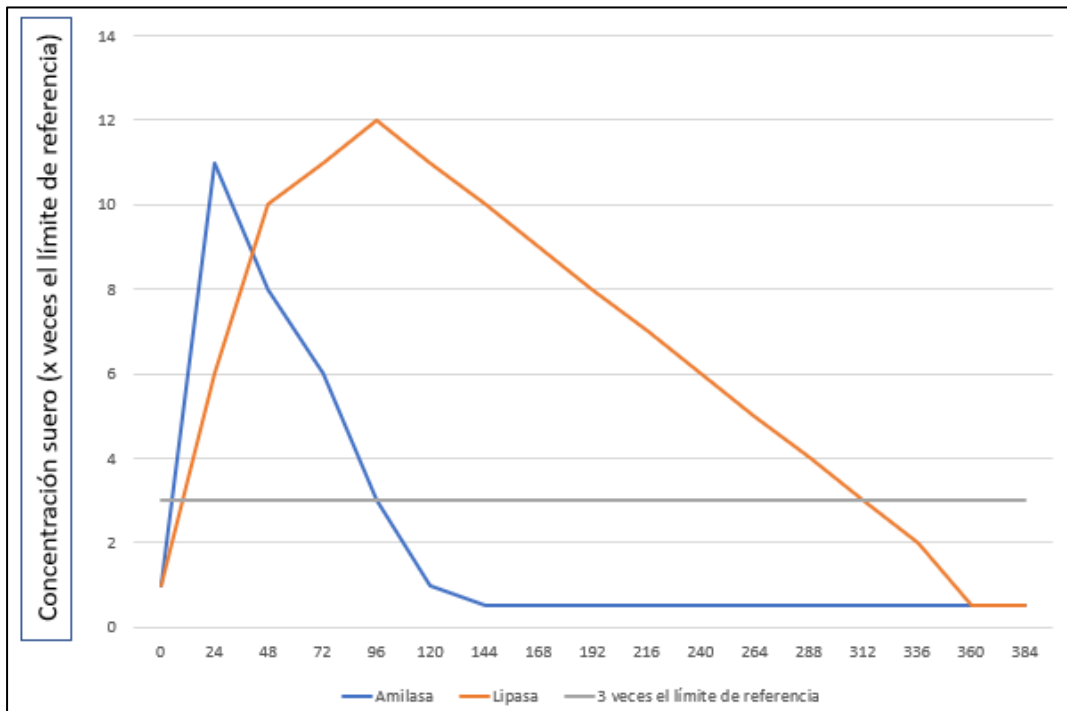


Figura 2. Cinética de la amilasa y lipasa tras la aparición de la enfermedad. Adaptado de [70].

A pesar de tener una cinética más favorable e incluso de la presencia de estudios que sugieren que el uso combinado de amilasa y lipasa aumenta la sensibilidad y la especificidad diagnósticas [71], la amilasa sigue siendo el biomarcador más usado para el diagnóstico de la PA en los SU [72].

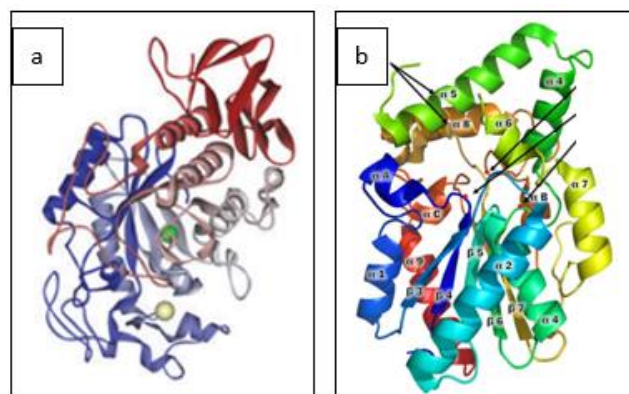


Figura 3. Estructura terciaria de las enzimas implicadas en el diagnóstico de la pancreatitis aguda: (a) α -Amilasa. Adaptado de [58]. (b) Lipasa pancreática. Adaptado de [73].

Las concentraciones de amilasa o lipasa tienen capacidad diagnóstica pero no pronóstica, ya que no mantienen correlación con la gravedad o la mortalidad de los pacientes con PA [74].

1.5.3 Técnicas de imagen

El diagnóstico se establece con el dolor abdominal y la elevación de los biomarcadores. La realización del TAC se limita a tres situaciones [75]:

- Dudas diagnósticas.
- Uso de escalas de gravedad.
- No respuesta al tratamiento o empeoramiento clínico.

La información obtenida mediante imagen debe ser tomada con cautela hasta pasadas 72 horas, ya que la presencia o extensión de la necrosis se infraestima si no ha pasado este tiempo [76].

1.6 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

1.6.1 Simposio internacional de pancreatitis aguda Atlanta 1992

La PA suponía un reto en el manejo, tanto por la variabilidad de complicaciones que presenta la enfermedad, como por la falta de unificación de criterios con la que se encontraban los profesionales. No fue hasta 1992 cuando en el simposio de pancreatitis aguda de Atlanta se establecieron las bases para el manejo y la estratificación de los pacientes. A este simposio le preceden numerosos artículos y conferencias que habían intentado estandarizar definiciones relacionadas con la enfermedad y reducir la heterogeneidad de la terminología usada para situaciones clínicas similares. Así, antes de 1987 aparecía el término "abceso pancreático" en 45 artículos diferentes, en 11 de los cuales se proporcionaron las características de esta complicación, no siendo ninguna de las definiciones similar [77,78].

En base a estos antecedentes se entiende algo mejor la necesidad de establecer un consenso entre los profesionales. Por ello, el sistema de clasificación de Atlanta 1992 supuso un salto cualitativo. En el simposio participaron diversos grupos con 40 autoridades internacionales repartidas en 6 especialidades médicas [77]. Esto

generó la clasificación de Atlanta 1992, la más relevante hasta la fecha. Estableció las bases para las actuales clasificaciones. Aquí se describen algunas de las directrices y las definiciones.

Definición de las complicaciones locales

La clasificación de Atlanta distinguía entre la pancreatitis intersticial no complicada y la PA asociada con "complicaciones locales". Las complicaciones locales incluidas eran la colección aguda de líquido peripancreático, pseudoquiste pancreático, recolección necrótica aguda y necrosis con paredes [79].

- *Colección líquida aguda peripancreática*: La colección líquida no tiene pared definida, es homogénea, no se asocia con necrosis, permanecen estériles y usualmente se resuelven espontáneamente sin intervención [80].
- *Pseudoquiste pancreático*: Es una colección líquida encapsulada con una pared inflamatoria bien definida, fuera del páncreas, y la maduración ocurre después de 4 semanas del inicio de la pancreatitis [81,82]. También puede surgir en el contexto de una pancreatitis necrotizante como resultado de un "síndrome del conducto desconectado" [83].
- *Colección necrótica aguda*: Es una colección que contiene cantidades variables de líquido y necrosis asociada con una pancreatitis necrótica. La necrosis puede abarcar parénquima y tejidos peripancreáticos [84].
- *Necrosis encapsulada*: Consiste en una colección encapsulada de tejido necrótico que ha desarrollado una pared de tejido inflamatorio bien definida [85].

Criterios de clasificación de gravedad

La gravedad en este sistema de clasificación está compuesta por dos categorías:

- *Pancreatitis aguda leve*: Mínima o ausente disfunción orgánica con recuperación sin incidentes.
- *Pancreatitis aguda grave*: Presencia de fallo orgánico y/o complicaciones locales.

1.6.2 Sistema de clasificación de Atlanta revisado

La clasificación de Atlanta 1992 fue muy útil en su momento, pero con el tiempo empezó a dar signos de estar desactualizada y se encontraron deficiencias que era necesario corregir [86].

La aparición de mejoras en las técnicas de imagen y en los conocimientos acerca de la fisiopatología de la enfermedad y del fallo orgánico hicieron necesario que en 2012 se realizara una revisión de esta clasificación [77].

Definición del inicio de la pancreatitis

El inicio está marcado cuando aparecen los primeros síntomas del dolor, no cuando el paciente llega a los SU.

Criterios diagnósticos de pancreatitis aguda

En este nuevo simposio se establecen los criterios diagnósticos de pancreatitis que actualmente son usados. Se deben cumplir dos de los tres siguientes criterios [87]:

- Dolor abdominal.
- Elevación de amilasa o lipasa tres veces por encima del valor de referencia usado en el laboratorio.
- Hallazgos característicos de PA por tomografía axial computerizada contrastada.

Fases de la pancreatitis aguda

Se definen dos fases de superposición en este proceso de enfermedad dinámica, con dos picos de mortalidad: temprana y tardía. La fase temprana, que suele durar la primera semana, es seguida por una segunda fase posterior, que puede llevar un curso prolongado de semanas a meses. Es útil considerar estas dos fases por separado [88], ya que los pacientes que presentan una mayor mortalidad son aquellos con fallo orgánico en la fase temprana [89,90].

Tipos de pancreatitis aguda

Diferencia entre dos tipos de pancreatitis: edematosa y necrótica.

- *Pancreatitis edematosa*: es el tipo de pancreatitis más frecuente, con una elongación de carácter difuso del páncreas debido al edema

inflamatorio. El parénquima pancreático tiene un aumento relativamente homogéneo, y en la grasa peripancreática pueden haberse generado algunos cambios inflamatorios. También puede contener líquido peripancreático. Los síntomas clínicos de la pancreatitis edematosa intersticial suelen desaparecer en la primera semana [91].

- *Pancreatitis necrótica*: supone el 5-10 % de los pacientes que desarrollan pancreatitis. Para ser considerada necrotizante se estableció un mínimo de afectación del 30 % [92], considerando que hay una relación directa entre la extensión de la necrosis y la gravedad [93]. El deterioro de la perfusión y los signos de necrosis evolucionan durante varios días, lo que explica por qué las técnicas de imagen tempranas pueden subestimar la extensión eventual de la necrosis pancreática y peripancreática. La historia natural de la necrosis es variable, ya que puede permanecer sólida o licuarse, permanecer estéril o infectarse, persistir o desaparecer con el tiempo [94]. La necrosis pancreática y/o peripancreática asintomática no exige intervención, independientemente del tamaño, la ubicación y la extensión. Es probable que se resuelva con el tiempo, incluso en algunos casos de necrosis infectada [95].
- *Pancreatitis necrótica infectada*: nos parece interesante describir este subtipo de pancreatitis, porque el desarrollo de infección está asociado con un incremento de la morbimortalidad [96]. En concreto, la mortalidad asociada a los pacientes con fallo orgánico y necrosis infectada en la primera semana es extremadamente alta [97]. La infección se presume por la presencia de gas en el tejido o si el cultivo de punción aspirativa con aguja fina (PAAF) guiada por imagen es positiva, siendo esta última la técnica estándar de oro [98]. La necrosis infectada es rara durante la primera semana [99]. Debe tenerse en cuenta durante el ingreso del paciente, ya que el aumento de la permeabilidad intestinal que se produce en la reducción de la nutrición que recibe el paciente favorece la traslocación de las bacterias, aumentando el riesgo de infección de la necrosis pancreática [100].

Definición de las complicaciones locales

La clasificación de Atlanta original distinguía entre la pancreatitis intersticial no complicada y la PA asociada a complicaciones locales. Las consecuencias clínicas de las diferentes complicaciones locales quedan ahora mejor comprendidas y descritas. Además, se incluyen otras complicaciones locales, como la disfunción de salida gástrica, la trombosis esplénica y de vena porta y la necrosis de colon [101]. Las colecciones se describen en función de su localización (peripancreática o pancreática), la naturaleza de la colección (sólido, líquido o gas) y el grosor de la pared (delgada o gruesa) [102]. Para la nueva clasificación de gravedad de Atlanta es necesaria la descripción de las complicaciones locales, aunque por sí solas no definan la gravedad [103].

Definición de las complicaciones sistémicas

Se define como una complicación sistémica la aparición de fallo cardiovascular, renal o respiratorio y la exacerbación de la comorbilidad preexistente, como el aumento de la insuficiencia respiratoria o renal, que precipitada por la PA, se define como una complicación sistémica.

Definición de fallo orgánico

Se deben evaluar tres sistemas para definir la insuficiencia orgánica: respiratorio, cardiovascular y renal. La insuficiencia orgánica se define como una puntuación de 2 o más para uno de estos tres sistemas, utilizando la escala de puntuación Marshall modificada que se muestra en la Tabla 1-4.

Tabla 1-4. Escala de puntuación de Marshall modificada. Adaptado de [104].

Sistema	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO₂/FiO₂)	>400	301-400	201-300	101-200	<101
Renal (Creatinina, mg/dL)	<1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,7-4,9	>4,9
Cardiovascular (PAS, mmHg)	>90	<90 RF	<90 no RF	<90; pH=7,3	<90; pH=7,2

Nota: la presencia de 2 o más puntos en alguno de los sistemas define la presencia de fallo orgánico; RF: responde a fluidos; PAS: presión arterial sistólica.

La escala de puntuación Marshall modificada tiene el mérito de la simplicidad, la aplicabilidad universal y la capacidad de estratificar la gravedad de la enfermedad de manera fácil y objetiva.

La presencia de comorbilidades aumenta el riesgo de fallo orgánico. Así, la neumonía, sepsis o hipotensión ayudan a desencadenar la presencia de fallo respiratorio [105].

La duración del fallo orgánico está fuertemente asociado con el riesgo de mortalidad [89].

- *Fallo orgánico transitorio*: presenta disfunción orgánica y se resuelve tras aplicar las medidas de soporte en menos de 48 horas.
- *Fallo orgánico persistente*: presenta disfunción orgánica y transcurridas 48 horas no se resuelve.

Clasificación de gravedad

Es importante definir y estratificar la gravedad de la pancreatitis, porque determinados pacientes pueden requerir tratamiento agresivo o necesitar traslado a un centro especializado. Una característica importante es el reconocimiento de que la pancreatitis es una condición dinámica, evolutiva y que la gravedad puede cambiar en el transcurso de la enfermedad [96]. En esta nueva clasificación se introduce una nueva categoría: la pancreatitis moderadamente grave. Este es el principal cambio respecto a Atlanta 1992.

1.7 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD DE PA

Desde la clasificación de Atlanta 1992, dos diferentes corrientes de clasificación han sido propuestas: la clasificación de Atlanta revisada (RAC por su acrónimo en inglés), y la clasificación propuesta por *Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance* (PANCREA) denominada *Determinant-Based Classification* (DBC) [106], basada en determinantes de gravedad [107]. En ambas la necrosis y el fallo orgánico son las características más determinantes para clasificar a los pacientes [108].

A continuación se detallan las definiciones de los estadios de la PA para cada corriente.

1.7.1 Clasificación de Atlanta revisada

Pancreatitis aguda leve

La PA leve se caracteriza por la ausencia de insuficiencia de órganos y la ausencia de complicaciones locales o sistémicas. Los pacientes con PA leve generalmente serán dados de alta durante la fase temprana y la mortalidad es muy rara [91].

Pancreatitis aguda moderadamente grave

La PA moderadamente grave se caracteriza por la presencia de insuficiencia transitoria de órganos y/o complicaciones locales. La mortalidad es mucho menor que la de la categoría más grave [109].

El 15-20 % de los pacientes acaban presentando complicaciones y fallo orgánico [110].

Pancreatitis aguda grave

La PA grave se caracteriza por insuficiencia persistente de órganos [111], provocada durante la fase temprana por la activación de cascadas de citoquinas. Los pacientes que desarrollan insuficiencia orgánica persistente en los primeros días de la enfermedad están en mayor riesgo de muerte, el cual se incrementa si se desarrolla necrosis infectada [112].

1.7.2 Determinant-Based Classification

Varios autores han advertido sobre la heterogeneidad del grupo de pancreatitis moderada, ya que los que presentan colecciones necróticas tienen más estancia hospitalaria, más ingresos en UCI e incluso más mortalidad que los que tienen fallo orgánico transitorio o colecciones líquidas agudas [36] y, sin embargo, se encuentran en el mismo grupo según RAC. El modelo DBC se compone de 4 categorías, tiene definiciones más concisas y facilita su utilización de manera uniforme [113]. Además, es una escala dinámica y evolutiva [114].

Definición de las complicaciones locales y sistémicas

La nueva clasificación se basa en determinantes locales de gravedad (presencia de necrosis y si ésta es estéril o no) y determinantes sistémicos (presencia de fallo orgánico y su duración) [115].

En pacientes sin disfunción orgánica preexistente, la presencia de fallo orgánico está determinada por dos o más puntos en la escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) [116], evaluando tan solo tres sistemas (renal, cardiovascular y respiratorio):

- Cardiovascular: necesidad de agentes inotrópicos.
- Renal: creatinina sérica > 2 mg/dL.
- Respiratorio: PaFi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300 mmHg.

La clasificación de gravedad según DBC se compone de las siguientes 4 categorías [117]:

Pancreatitis aguda leve: ausencia de necrosis y de fallo orgánico.

Pancreatitis aguda moderada: presencia de necrosis estéril y/o fallo orgánico transitorio.

Pancreatitis aguda grave: presencia de necrosis infectada o fallo orgánico persistente.

Pancreatitis aguda crítica: presencia de necrosis infectada y fallo orgánico persistente.

Signos de alarma

En esta nueva clasificación también introducen el concepto de signos de alarma. Los signos de alarma son aquellos datos que indican una posible evolución mala y estaríamos ante una PA potencialmente grave. Estos signos pueden ser clínicos, radiológicos, analíticos o alteraciones en las diferentes escalas pronósticas [117]:

- Clínicos: Obesidad, edad, defensa abdominal, derrame pleural, alteración de la conciencia.
- Analíticos: Proteína C reactiva superior a 150 mg/L o elevación progresiva en 48 horas, hematocrito mayor a 44 %, procalcitonina superior a 0,5 µg/L en las primeras 24 horas.
- Radiológicos: Derrame pleural y ascitis.

- Escalas: APACHE_{II} > 8; APACHE₀ > 6; Ranson-Glasgow > 3.

1.8 BIOMARCADORES, VARIABLES CLÍNICAS Y ESCALAS PRONÓSTICAS DE EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

El uso de biomarcadores y escalas para predecir la evolución de la enfermedad data desde los años 70. Uno de los primeros parámetros utilizados ha sido la escala RANSON, que aún se sigue usando. Se han probado marcadores aislados, como la proteína C reactiva (PCR), la interleuquina 6 (IL-6) y la procalcitonina (PCT), y nuevas escalas, algunas más sencillas, como *Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP) o SOFA, y otras más complejas, como *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE); esta última incluso se ha modificado. El principal problema es que aún no se han conseguido buenos valores de sensibilidad o especificidad que nos ayuden a adelantarnos al fallo sistémico o que nos alerten sobre la posibilidad de necrosis. Todo esto gana relevancia cuando hablamos en términos de mortalidad asociada a PA que acaban derivando en graves o críticas y deben ser tratadas e ingresadas en las unidades de cuidados intensivos (UCI) de manera inmediata para no tener un desenlace fatal.

La Figura 4 muestra cómo ha sido la evolución del número de publicaciones sobre la cantidad de escalas, biomarcadores o técnicas de imagen evaluadas en las últimas décadas.

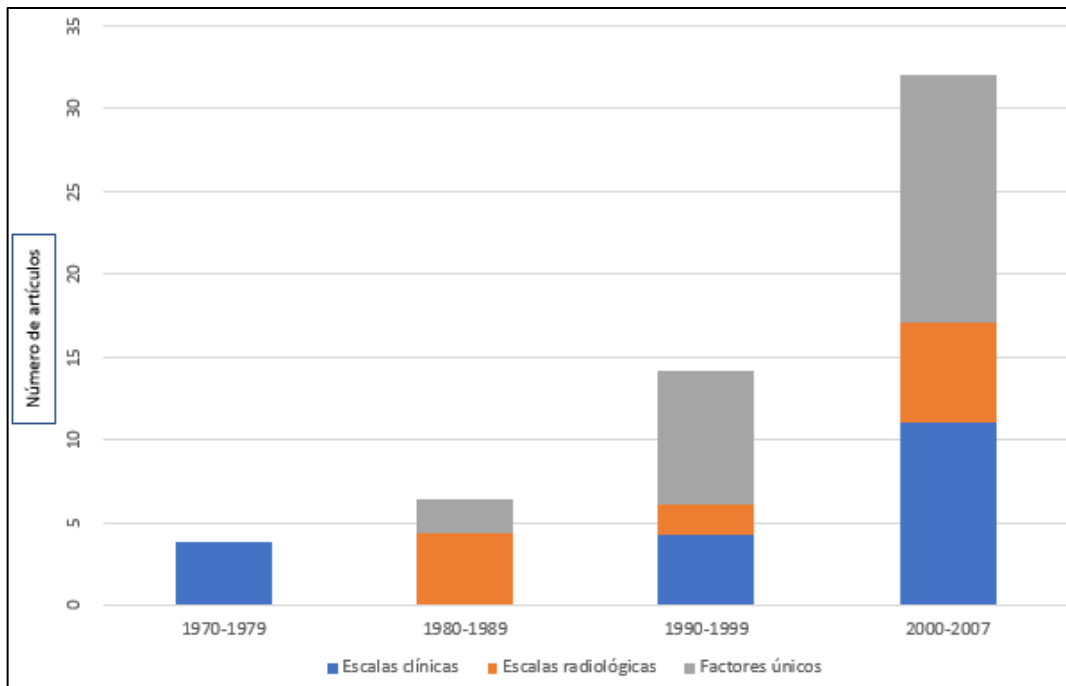


Figura 4. Aumento del número de artículos por décadas. Adaptado de [17].

De la Figura 4 podemos extraer que se está produciendo un aumento de los estudios relacionados con la predicción de gravedad, y que los biomarcadores y las escalas pronósticas son los parámetros más evaluados, aunque aún sin demasiado éxito.

Un cuestionario realizado en Suiza por Staubli S. M. y cols. obtuvo que cerca del 59 % de los clínicos no estaban de acuerdo con las herramientas actualmente utilizadas para predecir la gravedad [118].

Todo esto nos hace suponer que aún estamos algo alejados de poder pronosticar de manera adecuada el transcurso de la enfermedad. Es necesaria una escala que tenga buenos resultados de sensibilidad y especificidad, barata, sencilla de aplicar en el ámbito hospitalario y que pueda ser aplicada en las primeras 24 horas, lo que aleja el uso de técnicas de imagen. El interés de que la escala o biomarcador se aplique en las primeras 24 horas reside en que aproximadamente la mitad de las muertes ocurren en las dos primeras semanas de hospitalización, por fallo orgánico consecuente al síndrome de respuesta inflamatoria [119]. Otros estudios sitúan el pico de mortalidad en más de tres semanas [120], lo que puede

suponer la necesidad de una reevaluación del paciente en algún otro momento posterior al ingreso.

McMahon y cols. comprobaron que los clínicos con más experiencia detectan al ingreso de manera adecuada las pancreatitis graves en casi el 30 % de los pacientes. Este porcentaje llega hasta el 80 % tras 48 horas de observación [121]. Por lo tanto, los biomarcadores y escalas al menos deben mejorar estos resultados.

1.8.1 Biomarcadores pronósticos

Según Dervenis y cols., un biomarcador ideal para predecir la gravedad debe tener las siguientes características [122]:

- Alta sensibilidad y alto valor predictivo positivo.
- Ser precoz (antes de 48 horas), rápido (disponible en menos de 4 horas) y debe poder usarse en cualquier hospital.
- No ser observador dependiente.
- Ser coste-efectivo.

En este apartado se pretende hacer una revisión de los biomarcadores mas evaluados e incluidos en la práctica asistencial. Deben tomarse con cautela los diferentes resultados que ofrece la bibliografía que mencionamos a continuación, ya que gran parte de la evidencia que se conoce al respecto ha sido valorada con el modelo de clasificación anterior a Atlanta 2012. Se han evaluado muchos biomarcadores como predictores únicos de gravedad o formando parte de escalas pronósticas. Aquí se incluyen algunos.

Proteína C reactiva (PCR)

La PCR, con un peso próximo a los 23 kDa, es una proteína compuesta por 206 aminoácidos [123,124], que se une de manera no covalente, formando una estructura homogénea a la del grupo de las pentraxinas, al que pertenece [125].

Su síntesis es principalmente hepática. Es uno de los biomarcadores inflamatorios más importantes, sus niveles aumentan en respuesta al incremento de citoquinas inflamatorias [126,127]. Por esto, es considerado reactante de fase aguda, ya que presenta niveles muy bajos en plasma hasta que se activan las cascadas inflamatorias [128].

La capacidad de la PCR para detectar precozmente la inflamación está limitada por su cinética, ya que se empieza a elevar a las 12 horas, alcanzando sus valores máximos pasadas las 48 horas desde el inicio de la enfermedad [129,130], con una cinética más lenta que otros marcadores (ver Figura 5), lo que supone el final de la ventana terapéutica en numerosas ocasiones [131]. Otros inconvenientes son su baja especificidad, al elevarse en multitud de procesos inflamatorios [132] y que al ser una proteína de síntesis hepática [133] se ve afectada en la enfermedad hepática, la cual puede estar presente en pacientes con PA de origen alcohólico o con obesidad [134].

A pesar de todo esto, sigue siendo el biomarcador más solicitado en procesos inflamatorios [135].

En concreto, en la pancreatitis este biomarcador es considerado por algunos autores el *gold standard* para la predicción de gravedad. El punto de corte seleccionado en numerosos artículos es de 15 mg/dL pasadas 24 horas desde el ingreso, con una especificidad cercana al 90 % [136].

No está incluido en las principales escalas y se suele usar de manera individual, aunque sí ha habido estudios que han valorado su inclusión en la escala RANSON, mejorando el valor pronóstico de ésta [137,138].

Procalcitonina (PCT)

La PCT es un péptido precursor de la hormona implicada en la homeostasis del calcio, la calcitonina [139]. Está compuesta por 116 aminoácidos, con un peso molecular de 13 kDa [140]. Proviene de la expresión del gen CALC-1 [141,142].

Fue descrita y relacionada en 1993 con procesos infecciosos [143], con un alto grado de relación con bacteriemia [144].

Los valores plasmáticos de PCT se encuentran más elevados en pacientes con PA grave, fundamentalmente en aquellos con infección del tejido necrótico [145], lo cual implica un posible diagnóstico de infección sin usar técnicas invasivas [146].

Citoquinas

Las citoquinas son moléculas que se elevan en numerosas condiciones inflamatorias. Aunque no son de uso rutinario, algunas se han valorado como biomarcadores en la pancreatitis [147,148]. Entre todas, la que mas evidencia presenta es la interleuquina 6 (IL-6).

La IL-6 es un péptido compuesto por 184 aminoácidos que presenta un peso molecular de 25 kDa [149]. Algunos estudios realizados sobre la IL-6 muestran que su utilidad es similar a escalas como RANSON o APACHE II, tanto para la gravedad como para la necrosis o la mortalidad [130] y se ha relacionado de manera directa con el fallo orgánico [150]. Su cinética alcanza su pico antes que la PCR, como se muestra en la Figura 5.

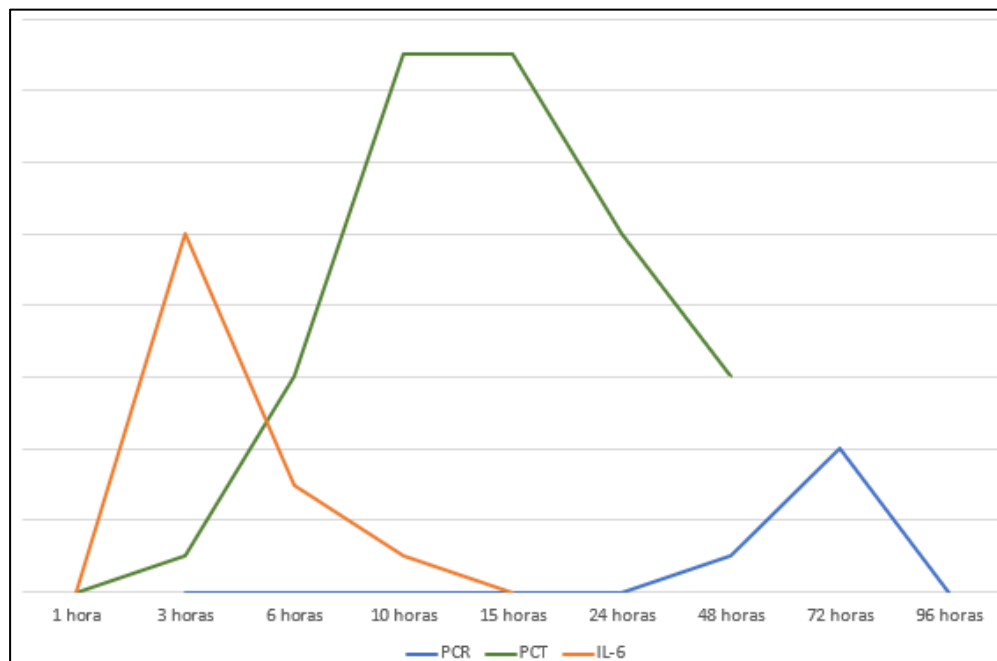


Figura 5. Cinética de los principales biomarcadores valorados en la pancreatitis. Adaptado de [151].

Urea

La urea es una carbamida, compuesto orgánico formado por un grupo carbonilo y dos grupos amino. Fisiológicamente, es una de las moléculas encargadas de la excreción de los metabolitos que contienen nitrógeno [152].

Su papel en la pancreatitis ha sido ampliamente estudiado [153–155]. Es considerada una de las pruebas rutinarias de laboratorio con mejor valor predictivo [134,156]. Esta capacidad es mayor a las 48 horas que al ingreso [157].

Hematocrito

El hematocrito es un porcentaje que relaciona el volumen de hematíes con el volumen de sangre. Se trata de un marcador incluido dentro de los parámetros del hemograma. Ha demostrado ser capaz de diferenciar los pacientes leves de los

graves de manera significativa [158]. Una elevación por encima de 44 % correlaciona con el fallo orgánico y la necrosis infectada [159,160].

Otros

Otras muchas magnitudes se han evaluado obteniendo buenos resultados, siendo usados como factores únicos o incluidos en escalas. Algunos de estos parámetros son:

- Biomarcadores de uso habitual en la práctica clínica, como el lactato, la creatinina [161], que forma parte de la definición de gravedad, el dímero D [162,163], la glucosa [164] y el calcio, en concreto la hipocalcemia [165,166].
- Parámetros hematológicos, como los leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, el ancho de distribución eritrocitaria [167] y los granulocitos inmaduros [168,169], incluyendo sus respectivos ratios [170].
- Marcadores de activación enzimática, como la alfa 1-antitripsina [171], colinesterasa [172], la proteína de activación del tripsinógeno urinario (TAP) [173] o la enzima carboxipeptidasa [174]. Estos reflejan el grado de activación de proenzimas, que se considera el fenómeno más temprano en el desarrollo de la PA [175].
- Receptores, como el *Serum Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor* [176].

1.8.2 Variables clínicas pronósticas

La presencia de otras enfermedades concomitantes a la pancreatitis o las variables estado del paciente, como la edad o el índice de masa corporal (IMC), han sido evaluadas, aunque su uso se destina a la incorporación y generación de escalas pronósticas. Merece la pena mencionar los más relevantes de manera aislada, para entender mejor posteriormente el contenido de las escalas.

Edad e IMC

La obesidad, definida como índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$, es un factor predictor de evolución complicada [177,178], probablemente por la actividad proinflamatoria que tienen algunos ácidos grasos libres [36]. También hay estudios

en los que un IMC bajo se asoció estrechamente con mayor mortalidad, siendo necesario un tratamiento agresivo en estos pacientes [179].

La edad avanzada es considerada un factor de mal pronóstico [180]. Algunos estudios han establecido como punto de corte edades superiores a 70 años [17]. Aunque no está claro y el límite puede variar [181]. Por ejemplo, la escala BISAP establece 60 años como punto de corte.

Comorbilidades

Ciertos estudios han establecido que la presencia de comorbilidades supone un factor de riesgo para la aparición de complicaciones, pero no contemplan su uso como método eficaz para predecir la gravedad [182].

La diabetes mellitus tipo 2 se ha asociado con la gravedad y el aumento de la mortalidad [183].

El aumento de líquido peritoneal constituye un marcador temprano de gravedad [184].

1.8.3 Escalas pronósticas

Una escala pronóstica constituye una herramienta de uso habitual en áreas médicas muy diferentes. Las escalas incluyen parámetros de diferente índole, que previamente hayan demostrado correlacionarse con un evento concreto, y que al combinarse expliquen diferentes partes de dicho evento, mejorando su capacidad predictora individual [185].

Los sistemas multifactoriales usados en la pancreatitis incorporan variables clínicas y bioquímicas que tratan de predecir la gravedad y existen hace décadas. Los sistemas actuales han alcanzado su utilidad máxima y se necesitan nuevos modelos que mejoren la predicción [186]. Hasta el momento, no hay evidencia suficiente para el uso de un sistema concreto de puntuación, ya que ninguno parece predecir la gravedad mejor que el resto [39]. Algunos de estos sistemas se explican a continuación:

RANSON

La escala RANSON data de 1970 y fue el primer sistema descrito, valorado por Ranson y colaboradores. Inicialmente incluía 11 variables, aunque ha sido

modificado y varía en función de la etiología de la pancreatitis a la que nos enfrentemos [187]. Es probablemente el sistema más avanzado para la estratificación de la gravedad, con el principal inconveniente de que su determinación se realiza a las 48 horas del ingreso. Además, algunas variables no son fáciles de recoger en el ámbito de las urgencias hospitalarias, como el secuestro de fluidos [186]. Un metaanálisis mostró una baja capacidad predictiva en comparación con el “ojo clínico” [188], aunque estudios posteriores sí lo consideran una herramienta útil [133].

APACHE II

La escala APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) nació en los años 80 y no estaba destinada a la valoración de la pancreatitis. Su objetivo era la valoración del paciente crítico. Posteriormente fue modificada, hasta la versión actual con 14 variables. Se trata de la escala más ampliamente utilizada [129], aunque presenta un bajo valor predictivo positivo [189]. No presenta diferencias estadísticamente significativas al compararse con otras escalas y biomarcadores como la PCR [190]. Tiene la ventaja de que puede ser usada en las primeras 24 horas, aunque su uso a las 48 horas mejora los resultados [191].

BALTHAZAR

Balthazar es otra escala que presenta el inconveniente del tiempo. Además, al utilizar una técnica de imagen, puede estar infraestimando la gravedad si no se realiza en el momento adecuado. A pesar de esto, hay estudios que muestran que predice la gravedad significativamente mejor que las escalas APACHE y RANSON [192].

BISAP

En 2008 se publicó en la revista GUT esta prometedora escala. Es específica de esta patología. Analiza 5 variables, fácilmente realizable a la llegada del paciente a los SU y ofrece resultados, analizados en grandes poblaciones, similares a la escala APACHE II [193,194] o incluso significativamente mejores [195]. La desventaja parece residir en su baja sensibilidad [196].

SOFA

La escala SOFA se originó con el fin de valorar el estado de los pacientes que se encuentran en la UCI, y es de uso habitual. La sencillez que presenta resulta atractiva para su aplicación en otras áreas.

En el ámbito de la PA, se han obtenido resultados muy buenos en la predicción de mortalidad, mejorando escalas como APACHE II o RANSON [197]. Se recomienda su uso por su fácil aplicabilidad y buenos resultados [198].

PANC 3

Este sistema de puntuación es sencillo y requiere tan solo tres variables: hematocrito, presencia de derrame pleural e IMC [199,200]. La escala PANC 3 puede ser aplicada por clínicos no experimentados y tiene una eficacia similar a la escala APACHE II [201].

1.9 PANCREATIC STONE PROTEIN

En 1979 se identificó una proteína llamada *Pancreatic Stone Protein* (PSP) cuando se caracterizaba la composición de los cálculos de los ductos pancreáticos [202]. Conocida también como litostatina o péptido regenerador pancreático, tiene su origen en el páncreas [203].

Esta dualidad en el nombre viene dada por su doble funcionalidad: la inhibición de la generación de cálculos pancreáticos y la regeneración del epitelio de los islotes beta del páncreas [204]. Ya que se pudo aislar en los tejidos de rata despancreatizados y no en las ratas control, se le denominó "*regenerating protein*" (reg) [205].

Estudios posteriores analizaron la secuencia de aminoácidos y detectaron que PSP y reg eran la misma molécula [206], pudiéndola encontrar en la bibliografía como PSP/reg.

Además del páncreas, la PSP ha sido detectada en otros órganos. Se eleva en procesos infecciosos e inflamatorios, junto a las células polimorfonucleares, para inducir y mantener la cascada inflamatoria [207], comportándose como reactante de fase aguda [208].

Principalmente su síntesis está localizada en las células acinares del páncreas y estas responden ante la inflamación crónica o aguda del mismo, incrementando su producción [209,210].

Se ha estudiado en enfermedades tan diversas como el Alzheimer [211] o la diabetes mellitus, al ser marcador de estrés del retículo endoplasmático de las células beta del páncreas [212]. Parece ser capaz de discriminar entre infección, sepsis y no infección [213,214], habiéndose relacionado también con la presencia de fallo orgánico [215] y con diferentes patologías digestivas [216].

Estudios previos han analizado una molécula denominada PAP, que pertenece a la familia de la PSP, en pacientes con PA, dividiéndolos en grupos en función del número de complicaciones y, por tanto, de la gravedad de la enfermedad. Se han encontrado concentraciones más elevadas en pacientes con pancreatitis más complicadas [217], con resultados similares a la PCR [218], aunque existen estudios contradictorios [219,220].

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1 JUSTIFICACIÓN

La PA es uno de los trastornos digestivos cuya incidencia ha crecido más en los últimos años [11]. Esta enfermedad se caracteriza por ser una entidad que incluye un gran espectro de formas clínicas [5]. Aunque las formas más leves pueden no requerir hospitalización y la morbi-mortalidad es muy baja [91], los casos más graves, además de estar asociados a una morbi-mortalidad más alta, pueden ser causa de un elevado consumo de recursos sanitarios, al requerir estancias hospitalarias prolongadas e incluso ingresos en UCI [109].

La estratificación del riesgo, es decir, la identificación precoz de aquellos casos con mayor riesgo de progresión a las formas más graves de la enfermedad, es clave para la toma de decisiones relativas al uso de tratamientos más agresivos, evitar complicaciones y largas estancias hospitalarias [96]. Para ello, es clave la disponibilidad de herramientas que identifiquen estos casos.

En la práctica clínica actual, la estratificación del riesgo en la pancreatitis se basa en escalas, como BISAP o APACHE II. Sin embargo, estas escalas presentan limitaciones, como la baja sensibilidad o la falta de adhesión a las guías clínicas que recomiendan su utilización, por lo que su uso en la práctica habitual es escaso, especialmente en el manejo inicial del paciente por parte del SU, habitualmente la puerta de entrada al hospital de pacientes con esta patología. También se han propuesto diversos biomarcadores como “signos de alarma pancreática”, pero los resultados de los estudios evaluando su utilidad son controvertidos. Por tanto, no puede afirmarse que en la actualidad se disponga de una herramienta con la capacidad adecuada para discriminar a los pacientes con mayor riesgo de progresar a las formas más graves de pancreatitis [221,222].

2.2 HIPÓTESIS

El biomarcador PSP es una proteína de origen pancreático cuya síntesis aumenta ante la inflamación aguda del páncreas [209,210]. Además, ha demostrado ser un marcador de daño orgánico [215], condición esencial en la evaluación de la gravedad de las pancreatitis.

La hipótesis de nuestro estudio es que la concentración en suero del biomarcador PSP, de forma aislada o combinada con otros biomarcadores y escalas, permite predecir el riesgo de progresión de la PA a su forma grave. Para ello, en el presente estudio decidimos evaluar la utilidad del biomarcador PSP como predictor de gravedad de la PA, midiendo su concentración sanguínea al ingreso del paciente en el SU y a las 48 horas, y compararlo con las escalas y los biomarcadores actualmente disponibles.

La confirmación de esta hipótesis atribuiría al biomarcador PSP una utilidad en el manejo de pacientes con pancreatitis y su probable inclusión en los futuros protocolos de atención a estos pacientes.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

En base a la hipótesis establecida en esta tesis, los objetivos principal (objetivo 1) y secundarios (objetivos 2 y 3) del presente estudio son:

1. Analizar la capacidad de la PSP para predecir los eventos gravedad, necesidad de ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria en pacientes con PA y compararlo con los principales biomarcadores usados en el manejo habitual de esta patología.

2. Evaluar el cambio en el rendimiento pronóstico de las escalas BISAP, SOFA y PANC 3 tras la inclusión del biomarcador PSP.

3. Crear un modelo predictivo de gravedad con las variables clínicas y biomarcadores que mejor expliquen las complicaciones asociadas a la PA y compararlo con las escalas BISAP, SOFA y PANC 3.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio unicéntrico, prospectivo de tipo observacional, con inclusión de pacientes adultos que ingresaron en el Hospital Universitario Santa Lucía (HUSL) (Cartagena) con diagnóstico confirmado de PA, entre abril de 2014 y octubre de 2018.

4.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO

El HUSL forma parte del Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud, que atiende a una población de 260.000 habitantes de los municipios de Cartagena, Mazarrón, Fuente Álamo y La Unión.

4.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se consideraron elegibles para este estudio los pacientes adultos (≥ 14 años) ingresados de forma consecutiva en el SU del HUSL durante el periodo de estudio por sospecha clínica y analítica de PA, con una duración desde el inicio de los síntomas igual o inferior a 72 horas. Los pacientes finalmente incluidos cumplieron los siguientes criterios exigidos:

4.3.1 Criterios de inclusión

Pacientes adultos (≥ 14 años) con diagnóstico final confirmado de PA que requirieron de ingreso en el Servicio de Digestivo o en la UCI del HUSL.

4.3.2 Criterios de exclusión

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- Pacientes con episodios de PA por reagudización de una PA crónica previamente conocida y diagnosticada.
- Pacientes con PA post CPRE.

- Pacientes con episodios de PA y diagnóstico previo de PA hereditaria.
- Pacientes con otras patologías digestivas caracterizadas por dolor abdominal y elevación de amilasa, incluyendo pacientes con cáncer de páncreas y colangiocarcinoma.
 - Falta de muestra de suero o plasma para la medida de los biomarcadores evaluados en este estudio.
 - Falta de datos en la historia clínica requeridos para establecer la gravedad de la PA.

4.4 DEFINICIONES

4.4.1 Diagnóstico de pancreatitis aguda

El diagnóstico de PA tras ingreso en el SU fue adjudicado de forma independiente por dos especialistas en Aparato Digestivo, según los criterios de Atlanta 2012, por la presencia de dos de los tres siguientes criterios:

- Dolor abdominal característico de PA.
- Actividad de amilasa tres veces por encima del límite superior del intervalo de referencia establecido en nuestro laboratorio (amilasa > 300 U/L).
- Evidencia radiológica de PA.

4.4.2 Complicaciones locales

La presencia de necrosis se definió como una extensión del tejido sugestivo de necrosis superior al 30 % [92]. La infección fue definida por la presencia de un cultivo microbiológico positivo de PAAF o por la presencia de gas en el tejido sugestivo de infección [98], hallazgo recogido en la historia clínica.

4.4.3 Complicaciones sistémicas

La disfunción orgánica fue definida por una puntuación ≥ 2 en cualquier momento durante la estancia hospitalaria usando los criterios de puntuación de la escala SOFA para los siguientes ítems:

- Cardiovascular: necesidad de agentes inotrópicos.

- Renal: creatinina sérica > 2 mg/dL.
- Respiratorio: PaFi (PaO₂/FiO₂) < 300 mmHg.

Se consideró fallo orgánico transitorio si la duración era inferior a 48 horas y persistente si la duración era \geq 48 horas [104].

4.4.4 Definición de los eventos

Se definió como evento principal la aparición de criterios de gravedad de la enfermedad durante la estancia hospitalaria, y como eventos secundarios la necesidad de ingreso en UCI y la mortalidad hospitalaria de cualquier causa.

La gravedad de la enfermedad fue definida de acuerdo a los criterios DBC [107]. La elección de este modelo frente a RAC ha sido consecuencia de la revisión de los estudios de Acevedo y cols. [107] y de Choi y cols. [108], que concluyeron que los dos sistemas clasificaban de forma similar la gravedad de esta patología. Además, comparando ambas clasificaciones, De Waele [223] considera que desde un punto de vista práctico DBC parece más atractiva para los clínicos, ya que las definiciones son más conocidas en el ámbito hospitalario.

DBC se basa en determinantes locales de gravedad (presencia de necrosis y si ésta es estéril o no) y determinantes sistémicos (presencia de disfunción orgánica y su duración) [115]. Este sistema de clasificación de la gravedad incluye 4 categorías [117]:

Pancreatitis aguda leve: ausencia de necrosis y de fallo orgánico.

Pancreatitis aguda moderada: presencia de necrosis estéril y/o fallo orgánico transitorio.

Pancreatitis aguda grave: presencia de necrosis infectada o fallo orgánico persistente.

Pancreatitis aguda crítica: presencia de necrosis infectada y fallo orgánico persistente.

Los eventos secundarios ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria se recogieron de la historia clínica informatizada.

4.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

4.5.1 Variables recogidas en los sistemas informáticos

Mediante la revisión de la historia clínica informatizada (SELENE) y del registro de los datos analíticos referentes a las pruebas de los servicios de Análisis Clínicos y de Microbiología y Parasitología, se añadieron las siguientes variables (Tabla 4-1):

Tabla 4-1. Variables recogidas para el estudio.

Tipo de variable	Variable
Demográficas	Edad y sexo
Comorbilidades y factores de riesgo	Hipertensión, diabetes, dislipemia, IMC elevado, hábito tabáquico y consumo de alcohol crónico
Etiología	Biliar, alcohólica, idiopática, hereditaria, autoinmune, Post-CPRE, vírica, páncreas <i>divisum</i> , farmacológica y reagudización de pancreatitis crónica
Tipo de pancreatitis	Edematosa, necrótica y necrótica infectada
Clínicas	Antecedentes de PA, complicaciones locales o sistémicas, <i>Glasgow Coma Scale</i> , defensa abdominal, presencia de derrame pleural o ascitis, duración de la estancia hospitalaria, ingreso en UCI y muerte hospitalaria
Constantes vitales a las 0 horas y a las 48 horas	Tensión arterial diastólica y sistólica, frecuencia cardíaca y respiratoria, saturación de oxígeno, fracción inspirada de oxígeno y temperatura
Marcadores bioquímicos a las 0 horas y a las 48 horas	Amilasa, creatinina, glucosa, urea, PCR, PCT, calcio, bilirrubina y PSP (medidos en suero)
Parámetros hematológicos a las 0 horas y a las 48 horas	Hematocrito, recuento de leucocitos y de plaquetas
Escalas predictivas de gravedad	BISAP, SOFA y PANC 3

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; PA: pancreatitis aguda; UCI: unidad de cuidados intensivos; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; PSP: Pancreatic Stone Protein; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; BISAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis.

4.6 MAGNITUDES BIOQUÍMICAS Y MÉTODOS ANALÍTICOS

4.6.1 Recogida de muestras

Se obtuvieron dos muestras de sangre al ingreso del paciente en el SU y otras dos muestras a las 48 horas desde el servicio de UCI o de Aparato Digestivo (Figura 6). En ambas extracciones se obtuvieron las mismas muestras. Un tubo de sangre con anticoagulante EDTA K₃ para recuento diferencial leucocitario, plaquetario y hematocrito y un tubo con gel separador y sin anticoagulante. Este último fue centrifugado a 3000 rpm durante 10 minutos para la obtención de suero y la medida de las magnitudes bioquímicas solicitadas según el criterio clínico para el manejo asistencial, incluyendo las citadas en la Tabla 4-1. Los resultados se informaron al médico peticionario. Tras el análisis de las muestras se congelaba una alícuota y esta se almacenaba a -80°C hasta el posterior análisis del biomarcador PSP.

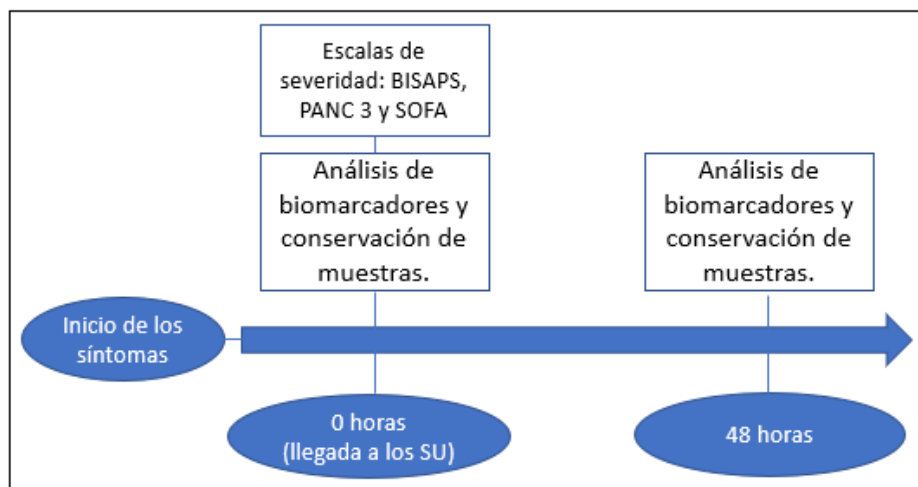


Figura 6. Tiempo de análisis de los parámetros hematológicos, biomarcadores y cálculo de escalas de gravedad.

En los pacientes que se sospechó de foco de infección, se obtuvieron diferentes muestras para cultivos u otras determinaciones serológicas.

4.6.2 Biomarcadores y métodos de ensayo

En las muestras sanguíneas extraídas se midieron otros biomarcadores y parámetros hematológicos para la evaluación de la funcionalidad de diversos órganos. La Tabla 4-2 y Tabla 4-3 muestran los biomarcadores de interés analizados y las especificaciones metodológicas, así como los valores de referencia establecidos en nuestro laboratorio para su interpretación.

Tabla 4-2. Características de los ensayos de medida de los biomarcadores séricos.

Variable	Principio de medida	Analizador	Intervalo de referencia	Unidades	Intervalo de medida
Amilasa	Enzimática colorimétrica	Cobas c702 (Roche Diagnostic)	28-100	U/L	3-1500
PCR	Inmunoturbidimetría	Cobas c702 (Roche Diagnostic)	<0,5	mg/dL	0,3-350,0
PCT	ECLIA	Cobas e602 (Roche Diagnostic)	-	ng/mL	0,02-100,00
Urea	Ureasa colorimétrica	Cobas c702 (Roche Diagnostic)	17-49	mg/dL	3-240
Calcio	Quelatometría	Cobas c702 (Roche Diagnostic)	8,6-10,0	mg/dL	0,8-20,1
Creatinina	Jaffé cinético	Cobas c702 (Roche Diagnostic)	Varón: 0,70-1,20 Mujer: 0,50-0,90	mg/dL	0,20-24,90
Bilirrubina	Diazo colorimetría	Cobas c702 (Roche Diagnostic)	0,2-1,2	mg/dL	0,2-32,2
Glucosa	Hexoquinasa colorimétrica	Cobas c702 (Roche Diagnostic)	En ayunas: 74-109	mg/dL	2-750

Abreviaturas: PCR: proteína C reactiva; ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; PCT: procalcitonina. La interpretación de la concentración de PCT debe hacerse en función del contexto clínico.

Debido a cambios en la instrumentación del laboratorio durante el periodo de estudio, el análisis del biomarcador PCT fue realizado mediante dos tecnologías diferentes: la tecnología indicada en la Tabla 4-2 y un ensayo de quimioluminiscencia enzimática (CLEIA; Lumipulse G BRAHMS PCT™) en el analizador Lumipulse G 600II (Fujirebio). La transferibilidad de resultados entre ambos ensayos fue comprobada previamente [224]. Por el mismo motivo, el resto de biomarcadores de la Tabla 4-2 se analizaron inicialmente con metodologías

incorporadas al instrumento Dimensión Vista (Siemens Healthineers), siendo los resultados transferibles para todas las magnitudes según datos internos del laboratorio no publicados.

Tabla 4-3. *Parámetros hematológicos analizados en EDTA K₃.*

Variable	Principio de medida	Analizador	Intervalo de referencia	Unidades
Hematocrito	Impedancia	Sysmex XN-1000	Varón: 41-53 Mujer: 36-46	%
Leucocitos	Citometría de flujo	Sysmex XN-1000	4,5-11,0	Células*10 ³ /μL
Plaquetas	Impedancia	Sysmex XN-1000	150-450	Células*10 ³ /μL

Abreviaturas: EDTA K₃: ácido etilendiaminotetraacético tripotásico.

4.6.3 Pancreatic Stone Protein

La concentración de PSP se analizó por enzimoimmunoensayo semiautomático de tipo sandwich no competitivo, según una variación del protocolo proporcionado por el fabricante (Abionic).

La técnica ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) se fundamenta en la detección de un antígeno adherido a las microplacas (fase sólida) mediante anticuerpos que al reaccionar, producirán un cambio de color que puede ser detectado espectrofotométricamente.

El ELISA utilizado en nuestro análisis para la determinar la concentración de PSP consta de dos fases, como muestra la Figura 7.

La primera fase consiste en la captura de los anticuerpos anti PSP adheridos a la superficie de la placa, con un tiempo de incubación de 14 horas a 4°C. Posteriormente, se realiza un proceso de lavado con el fin de eliminar los anticuerpos anti-PSP no unidos, y a continuación la adición de albúmina para bloquear los lugares no ocupados del pocillo.

La segunda fase comienza con un lavado para eliminar el exceso de albúmina y se procede a la adición de los calibradores, controles y muestras para la unión del anticuerpo anti-PSP con PSP. A continuación, comienzan una serie de ciclos de

lavado con buffer y adición de los reactivos biotina, estreptavidina y un sustrato cromogénico para realizar la medida espectrofotométrica.

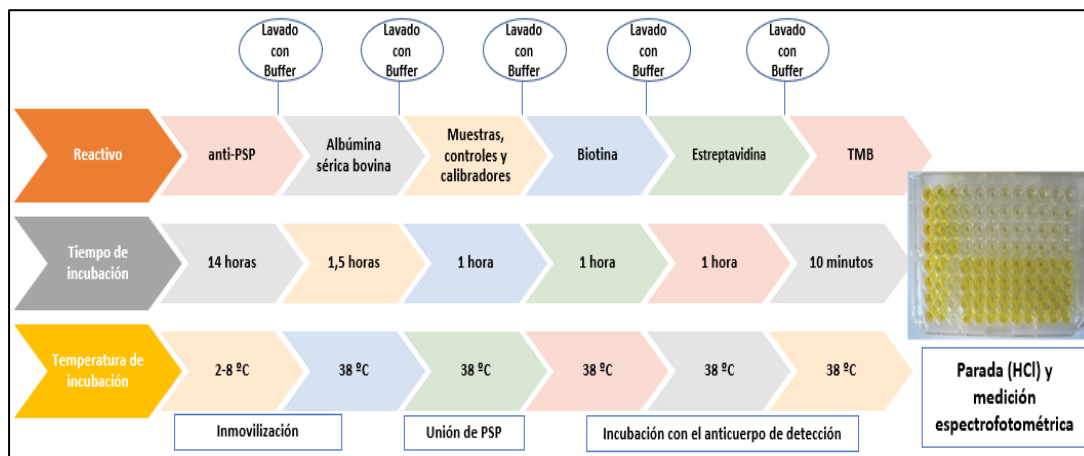


Figura 7. Procedimiento analítico para la medida del biomarcador PSP.

La curva de calibración empleaba 5 concentraciones de PSP en el intervalo entre 10 y 10.000 ng/mL. Como muestras de control se utilizaban dos concentraciones de 100 y 400 ng/mL. La Tabla 4-4 muestra los resultados obtenidos en el análisis de los controles interplaca. Los calibradores, controles y muestras fueron analizados por duplicado y se calculó el promedio de las dos medidas. A partir de 1.000 ng/mL las muestras fueron diluidas con buffer (dilución 1/5), según recomendación del fabricante (Abionic).

Tabla 4-4. Resultados del análisis de controles interplaca. Imprecisión del ensayo.

Material de control	Nivel 1 (100 ng/mL)	Nivel 2 (400 ng/mL)
Concentración media (ng/mL)	113,54	431,12
Desviación estándar (ng/mL)	15,06	35,97
Coefficiente de variación interensayo (%)	13,27	8,34

Este protocolo lo adaptamos a la metodología del analizador Dynex DS2 (Dynex Technologies Inc.) lo que nos permitió automatizar el ensayo y con ello disminuir la imprecisión y el tiempo de análisis, mejorando la reproducibilidad de los resultados.

4.7 ESCALAS USADAS PARA EL PRONÓSTICO DE GRAVEDAD

Para el cálculo de las escalas predictivas de gravedad se utilizaron la medida de los biomarcadores y las variables clínicas obtenidas en el momento del ingreso en el SU. En la Tabla 4-5 se recogen las variables utilizadas para la obtención de cada una de las escalas.

Tabla 4-5. Variables incluidas en las escalas predictivas calculadas en el estudio.

BISAP	SOFA	PANC 3
Edad > 60 años	Plaquetas < 100*10 ³ /mm ³	IMC > 30 kg/m ²
SRIS, presencia de ≥ 2 de los siguientes ítems:		
<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura < 36°C ó > 38°C • Frecuencia cardiaca > 90 por minuto • Frecuencia respiratoria > 20 por minuto • Leucocitos <4000 ó >12000 células/mm³ 	Presión arterial: necesidad de agentes ionotrópicos	Hematocrito > 44 %
Presencia de derrame pleural	Bilirrubina ≥ 2 mg/dL	Presencia de derrame pleural
Alteración de la conciencia: escala de Glasgow < 15	Alteración de la conciencia: escala de Glasgow < 13	-
Urea > 53 mg/dL	Creatinina ≥ 2 mg/dL	-
-	SaO ₂ /FiO ₂ < 220	-

Abreviaturas: SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; BISAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; IMC: Índice de masa corporal.

4.8 ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.8.1 Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral en una regresión logística binaria con finalidad predictiva, el número de pacientes a incluir tiene algunos matices de

carácter intuitivo [225], dado que requeriría conocer a priori el número de variables que serán introducidas en el modelo final.

El concepto de evento de interés por variable ya fue modelado matemáticamente por Freeman con la siguiente fórmula [226]:

$$n = 10 * (K + 1)$$

Ello supone que el tamaño final de la muestra debe ser diez veces mayor que el número de variables que se introduzcan en el modelo. Resultados similares se obtuvieron en estudios que simulaban el tamaño muestral óptimo para no perder precisión [227]. Peduzzi y cols. en 1996 idearon una fórmula empírica muy similar, que es la que usamos en este trabajo [228,229]. Estos autores indican que, como mínimo, deben producirse 10 eventos de la respuesta menos probable por cada variable predictora a introducir en el modelo.

Según la literatura revisada, aproximadamente un 20 % de los casos de pancreatitis aguda desarrollan un curso grave de la patología [110]. Por lo tanto, para la evaluación de la capacidad pronóstica del biomarcador PSP, y la posible introducción en el modelo inicial de al menos cuatro biomarcadores o variables clínicas (número de variables incluidas normalmente en las escalas convencionales usadas en la PA), se requerirá que al menos 50 pacientes sean clasificados con el grado de gravedad más alto (y menos prevalente). De acuerdo con la prevalencia de este evento, el tamaño muestral debe ser de al menos 250 pacientes.

4.8.2 Estadística descriptiva e inferencial aplicada a la población, modelos de gravedad, biomarcadores y escalas

La distribución normal de las variables continuas cuantitativas se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov corregida por Lilliefors. Las variables continuas se presentan como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico, RIQ), utilizándose para la comparación entre 2 grupos los test t-Student y U-Mann Whitney, en función de la normalidad de su distribución, respectivamente. Para comparar más de 2 grupos independientes se utilizó el test de ANOVA o de Kruskal-Wallis, dependiendo de la distribución de la variable, paramétrica o no paramétrica, respectivamente.

Las variables categóricas se describen mediante la frecuencia absoluta (porcentaje) y se compararon con el test chi-cuadrado (χ^2).

El rendimiento de cada parámetro se evaluó mediante el análisis del *Area Under the Curve receiver operating characteristics* (AUC ROC), expresado en valores de especificidad, sensibilidad, cocientes de verosimilitud y valores predictivos. El índice de Youden, maximizando sensibilidad y especificidad, fue utilizado para obtener el punto de corte óptimo. Para la comparación del AUC ROC de las diferentes variables se usó el parámetro de DeLong.

El coeficiente rho *Spearman* se utilizó para estudiar la correlación entre una variable cuantitativa y otra ordinal.

Dado el bajo número de pacientes clasificados en la categoría “crítica”, para el análisis de las variables, los pacientes fueron clasificados en tres categorías de gravedad de la PA (leve, moderada y grave más crítica). Además, para valorar la capacidad predictiva de gravedad de los biomarcadores y escalas, los episodios de PA fueron estratificados en dos categorías (leve más moderada y grave más crítica), de forma similar a estudios anteriores que, en base a los criterios de Atlanta, agrupaban en una única categoría los episodios de PA leve y moderadamente grave [230–235].

4.8.3 Estadística aplicada a la creación y selección del mejor modelo predictivo de gravedad

Mediante regresión logística binaria multivariante se creó un modelo predictor de gravedad (evento principal del estudio). Primero se seleccionaron las variables clínicas y analíticas, obtenidas al ingreso, que en el estudio descriptivo mostraron diferencias significativas para el evento gravedad. Además, se incluyeron aquellas variables que, en base a la bibliografía revisada, predicen la evolución de la enfermedad hacia las fomas más graves. Las variables seleccionadas a priori por el análisis bivariante ($p < 0,05$) se fueron incluyendo y excluyendo con el método de *stepwise* [236], combinando la selección *forward-backward* para una significación de $p < 0,05$ y $p > 0,10$ respectivamente, hasta obtener el modelo predictivo definitivo. Tras la elección del modelo, se comprobaron los supuestos que debía cumplir: independencia de los errores, linealidad con el logit, ausencia de colinealidad por el criterio establecido por Chatterjee y Price en 1991 [237], ausencia de valores influyentes o valores alejados y supuesto de equidispersión.

El modelo predictivo generado mediante regresión logística binaria estimado por el método de máxima verosimilitud fue ajustado a tres niveles, como indica la Figura 8.

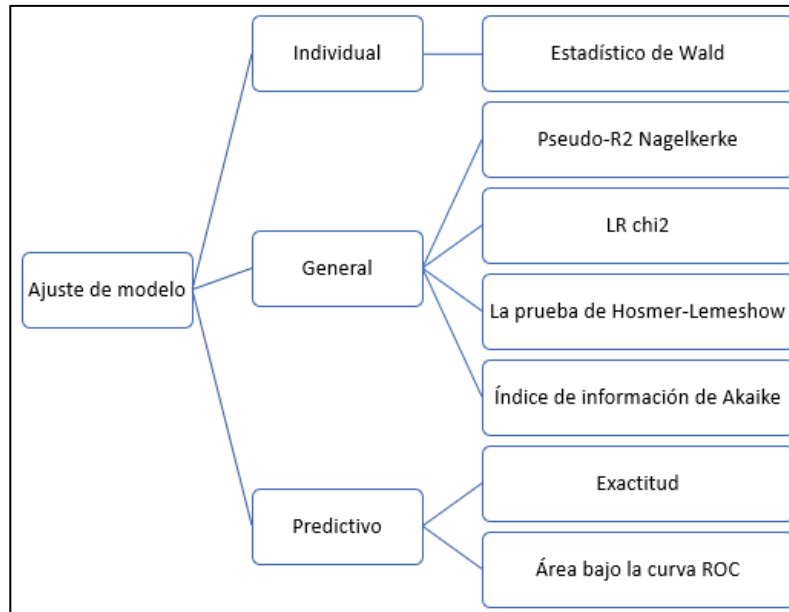


Figura 8. Esquema de los estadísticos utilizados para ajustar el modelo.

Mediante el estadístico de Wald se midió la significación individual de cada variable incluida. El ajuste general se evaluó con el logaritmo y la prueba de la verosimilitud, R^2 de Nagelkerke, el índice de información de Akaike (AIC- Akaike 1973) y la prueba de Hosmer-Lemeshow, considerando que el modelo ajusta correctamente si $p > 0,10$.

La capacidad predictiva para el evento gravedad se valoró mediante el AUC ROC. Se comprobó también para los eventos secundarios necesidad de ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria, igual que para el resto de escalas y biomarcadores del estudio. A continuación, se seleccionaron dos puntos de corte óptimos para el modelo *Acute Pancreatitis Severity-Santa Lucía* (APS-SL), uno de máxima sensibilidad con una especificidad mínima del 50 %, para identificar al grupo de pacientes con bajo riesgo de sufrir un curso grave de la enfermedad, y otro de máxima especificidad con una sensibilidad mínima del 50 %, para seleccionar al grupo de pacientes que con mayor probabilidad padecerán una PA grave.

4.8.4 Estadística inferencial para el estudio de la incorporación de la variable PSP a las escalas de uso rutinario

Para la incorporación del biomarcador PSP, una variable cuantitativa, a las escalas, que usan un sistema de puntuación o *ítems*, lo dicotomizamos en base al punto de corte óptimo que maximiza sensibilidad y especificidad, que es aquel que corresponde al máximo índice de Youden.

Para comprobar el efecto de la incorporación del biomarcador PSP a las escalas de uso rutinario se utilizó el AUC ROC con el estadístico de DeLong, para valorar las diferencias entre áreas de las diferentes curvas generadas.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático MedCalc, version 15.0 (MedCalc-Software, Ostend, Belgium), Stata, versión 15.1 (Stata Corp, College Station, Texas, Estados Unidos) y SPSS, versión 22.0 (Illinois, EE UU). Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como significativo.

4.9 COMITÉ ÉTICO

Este estudio se ha realizado según el protocolo aprobado por el Comité de Ética y de Investigación Clínica del HUSL (E.O. 2018-51 Biomarcador Pancreatic SP)(ver Anexo 1).

La información del estudio estaba registrada en una base datos a la que solo tenía acceso el investigador principal. Los datos analíticos y clínicos de los pacientes han permanecido en la máxima confidencialidad.

Los procedimientos seguidos para elaborar este trabajo no han supuesto ninguna modificación sobre la práctica clínica habitual de los SU, digestivo y UCI, y se han seguido principios éticos recogidos en la declaración de Helsinki [238]

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 RECLUTAMIENTO DE PACIENTES EN EL ESTUDIO

Durante el período de estudio, 318 pacientes con sospecha clínica y analítica de PA fueron atendidos en el SU del HUSL. Tras la revisión exhaustiva de los datos clínicos, analíticos y de imagen recogidos en la historia clínica, se excluyeron del estudio:

- Once pacientes con pancreatitis crónica reagudizada, 1 paciente con PA post-CPRE, 3 pacientes con diagnóstico previo de pancreatitis hereditaria y 31 pacientes con sospecha inicial de pancreatitis que presentaban dolor abdominal y elevación de amilasa sérica, cuyo diagnóstico final se relacionó con otras patologías digestivas: cáncer gástrico, cáncer pancreático, cálculos biliares, colangitis, dolor abdominal no filiado, bilioma hepático, cuadro suboclusivo intestinal, hepatopatía grave y úlcera gástrica.
- Cuatro pacientes en cuya historia clínica no se habían recogido el total de las variables clínicas y analíticas necesarias para determinar la gravedad.
- Finalmente, para evaluar el rendimiento predictivo del marcador a las 48 horas, se excluyeron del estudio otros 17 pacientes, 2 por fallecimiento antes de cumplirse las 48 horas desde el ingreso hospitalario y 15 por carecer del volumen de muestra de suero requerido para la determinación de PSP.

La Figura 9 muestra el diagrama de flujo de la cohorte de estudio.

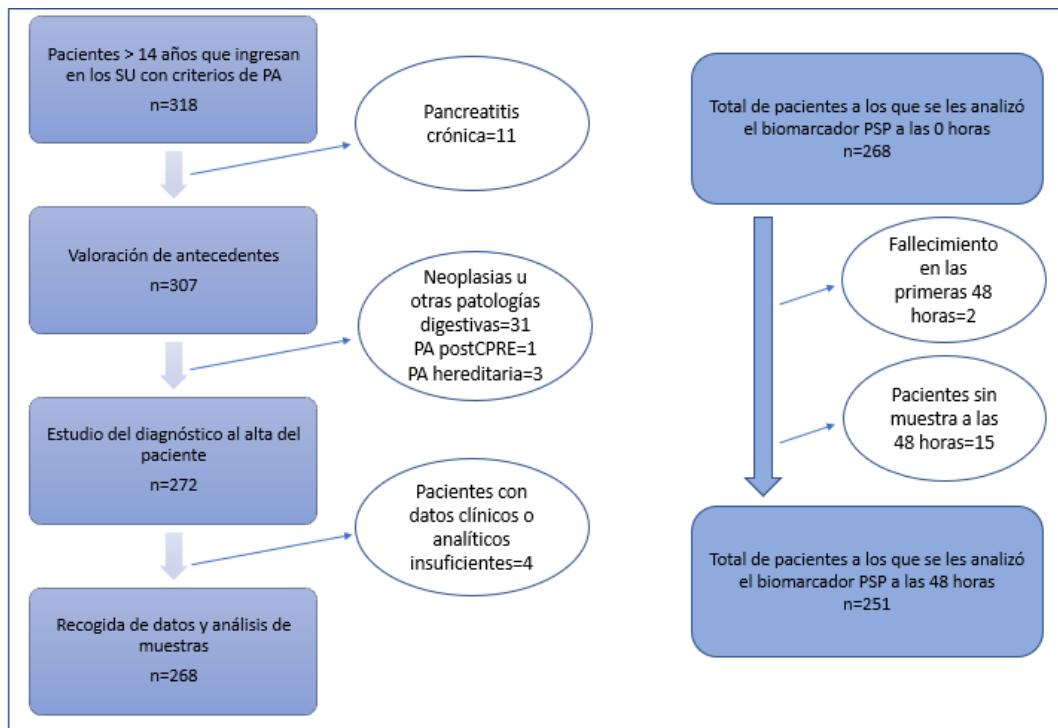


Figura 9. Diagrama de flujo de la cohorte de estudio.

5.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población final incluyó 268 pacientes, con una mediana de edad de 68,6 años [rango intercuartílico (RI): 51,6-78,2; rango: 14,7-98,6], de los cuales 139 (51,9 %) eran varones. De acuerdo al sistema de clasificación de gravedad DBC, 195 (72,8 %) fueron leves, 40 (14,9 %) moderados, 24 (9,0 %) graves y 9 (3,4 %) críticos. Cuarenta (14,9 %) pacientes requirieron ingreso en UCI y la mortalidad hospitalaria fue del 4,1 % (11 pacientes). Las características generales de la población, estratificadas en función de la gravedad de la enfermedad, el ingreso en UCI y la mortalidad, se recogen en la Tabla 5-1, Tabla 5-2 y Tabla 5-3.

Tabla 5-1. Características de la población en función de la gravedad (tres categorías).

Variable	Total n=268	Leve n=195 (72,8%)	Moderada n=40 (14,9%)	Grave y crítica n=33 (12,3%)	P
Sexo hombre, n (%)	139 (51,9)	101 (51,8)	21 (52,5)	17 (51,5)	0,996
Edad (años)	68,6 (51,6-78,2)	66,4 (48,8-77,7)	71,1 (58,5-77,7)	74,7 (67,0-83,0)	0,011^c
AP, n (%)	69 (25,7)	54 (27,7)	9 (22,5)	6 (18,2)	0,451
Estancia (días)	8,0 (6,0-13,0)	8,0 (6,0-10,5)	15,0 (8,0-29,0)	25,0 (15,0-63,5)	<0,001^{a,b,c}
IMC (kg/m ²)	28,3 (26,2-32,2)	28,0 (26,0-31,4)	28,5 (26,5-34,2)	28,9 (26,2-32,5)	0,583
Diabetes, n (%)	58 (21,6)	44 (22,6)	7 (17,5)	7 (21,2)	0,776
Hipertensión, n (%)	145 (54,1)	99 (50,8)	25 (62,5)	21 (63,6)	0,200
Dislipemia, n (%)	89 (33,2)	56 (28,7)	15 (37,5)	18 (54,5)	0,012^c
Fumador, n (%)					
No fumador	193 (72,0)	141 (72,3)	30 (75,0)	22 (66,7)	
Fumador	33 (12,3)	26 (13,3)	4 (10,0)	3 (9,1)	0,632
Exfumador	42 (15,7)	28 (14,4)	6 (15,0)	8 (24,2)	
Consumo de alcohol, n (%)					
No consumidor	219 (81,7)	157 (80,5)	34 (85,0)	28 (84,8)	
Consumidor	41 (15,3)	30 (15,4)	6 (15,0)	5 (15,2)	0,537
Exconsumidor	8 (3,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Etiología, n (%)					
Biliar	210 (78,4)	154 (79,0)	33 (82,5)	23 (69,7)	
Alcohólica	17 (6,3)	12 (6,2)	3 (7,5)	2 (6,1)	0,256
Idiopática	31 (11,6)	20 (10,3)	3 (7,5)	8 (24,2)	
Otras	10 (3,7)	9 (4,6)	1 (2,5)	0 (0,0)	

Tabla 5-1. Características de la población en función de la gravedad (tres categorías, continuación).

Variable	Total n=268	Leve n=195 (72,8%)	Moderada n=40 (14,9%)	Grave y crítica n=33 (12,3%)	P
Tipo de pancreatitis, n (%)					
Edematosa	234 (87,3)	195 (100,0)	25 (62,5)	14 (42,4)	-
Necrótica	34 (12,7)	0 (0,0)	15 (37,5)	19 (57,6)	
Necrosis infectada, n (%)	12 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	-
Complicaciones locales, n (%)					
Presencia	65 (24,3)	19 (9,7)	22 (55,0)	24 (72,7)	-
Una	33 (12,3)	17 (8,7)	10 (25,0)	6 (18,2)	
Dos o más	32 (12,0)	2 (1,0)	12 (30,0)	18 (54,5)	
Fallo orgánico, n (%)					
Fallo cardiovascular					
Presencia	30 (11,2)	0 (0,0)	14 (35,0)	16 (48,5)	
Transitorio	25 (9,3)	0 (0,0)	14 (35,0)	11 (33,3)	
Persistente	5 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (15,2)	
Fallo renal					
Presencia	57 (21,3)	0 (0,0)	27 (67,5)	30 (90,9)	-
Transitorio	33 (12,3)	0 (0,0)	27 (67,5)	6 (18,2)	
Persistente	24 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	24 (72,7)	
Fallo respiratorio					
Presencia	30 (11,2)	0 (0,0)	8 (20,0)	22 (66,6)	
Transitorio	17 (6,3)	0 (0,0)	8 (20,0)	9 (27,3)	
Persistente	13 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (39,4)	
Fallo orgánico múltiple	34 (12,7)	0 (0,0)	13 (32,5)	21 (63,6)	
Ingreso en UCI, n (%)	40 (14,9)	2 (1,0)	14 (35,0)	24 (72,7)	<0,001 ^{a,b,c}
Muerte, n (%)	11 (4,1)	2 (1,0)	0 (0,0)	9 (27,3)	<0,001 ^{b,c}

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; AP: antecedentes de pancreatitis; UCI: unidad de cuidados intensivos. A: diferencias significativas entre gravedad leve y moderada; b: diferencias significativas entre gravedad moderada y grave más crítica; c: diferencias significativas entre gravedad leve y grave más crítica. No se calculó la significación en las variables que forman parte de la propia definición de gravedad. La etiología "Otras" incluye: pancreatitis por hipertrigliceridemia (5), farmacológicas (3) y páncreas divisum (2).

Las variables edad, estancia hospitalaria, dislipemia, ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria muestran diferencias significativas entre las distintas categorías de gravedad.

Tabla 5-2. Características de la población en función de la gravedad (dos categorías).

Variable	Total n=268	Leve y moderada n=235 (87,7%)	Grave y crítica n=33 (12,3%)	p
Sexo hombre, n (%)	139 (51,9)	122 (51,9)	17 (51,5)	0,966
Edad (años)	68,6 (51,6-78,2)	66,8 (49,8-77,7)	74,7 (67,0-83,0)	0,010
AP, n (%)	69 (25,7)	63 (26,8)	6 (18,2)	0,289
Estancia hospitalaria (días)	8,0 (6,0-13,0)	8,0 (6,0-12,0)	25,0 (15,0-63,5)	<0,001
IMC (kg/m ²)	28,3 (26,2-32,2)	28,2 (26,2-32,1)	28,9 (26,2-32,5)	0,754
Diabetes, n (%)	58 (21,6)	51 (21,7)	7 (21,2)	0,949
Hipertensión, n (%)	145 (54,1)	124 (52,8)	21 (63,6)	0,241
Dislipemia, n (%)	89 (33,2)	71 (30,2)	18 (54,5)	0,005
Fumador, n (%)				
No fumador	193 (72,0)	171 (72,7)	22 (66,7)	
Fumador	33 (12,3)	30 (12,7)	3 (9,1)	0,328
Exfumador	42 (15,7)	34 (14,5)	8 (24,2)	
Consumo de alcohol, n (%)				
No consumidor	219 (81,7)	191 (81,3)	28 (84,8)	
Consumidor	41 (15,3)	36 (15,3)	5 (15,2)	0,557
Exconsumidor	8 (3,0)	8 (3,4)	0 (0,0)	
Etiología, n (%)				
Biliar	210 (78,4)	187 (79,6)	23 (69,7)	
Alcohólica	17 (6,3)	15 (6,4)	2 (6,1)	0,072
Idiopática	31 (11,6)	23 (9,7)	8 (24,2)	
Otras	10 (3,7)	10 (4,2)	0 (0,0)	

Tabla 5-2. Características de la población en función de la gravedad (dos categorías, continuación).

Variable	Total n=268	Leve y moderada n=235 (87,7%)	Grave y crítica n=33 (12,3%)	P
Tipo de pancreatitis, n (%)				
Edematosa	234 (87,3)	220 (93,6)	14 (42,4)	-
Necrótica	34 (12,7)	15 (6,3)	19 (57,6)	
Necrosis infectada, n (%)	12 (4,5)	0 (0,0)	12 (100,0)	-
Complicaciones locales, n (%)				
Presencia	65 (24,3)	41 (17,4)	24 (72,7)	-
Una	33 (12,3)	27 (11,5)	6 (18,2)	
Dos o más	32 (12,0)	14 (5,9)	18 (54,5)	
Fallo orgánico, n (%)				
Fallo cardiovascular				
Presencia	30 (11,2)	14 (5,9)	16 (48,5)	
Transitorio	25 (9,3)	14 (5,9)	11 (33,3)	
Persistente	5 (1,9)	0 (0,0)	5 (15,2)	
Fallo renal				
Presencia	57 (21,3)	27 (11,5)	30 (90,9)	-
Transitorio	33 (12,3)	27 (11,5)	6 (18,2)	
Persistente	24 (9,0)	0 (0,0)	24 (72,7)	
Fallo respiratorio				
Presencia	30 (11,2)	8 (3,4)	22 (66,6)	
Transitorio	17 (6,3)	8 (3,4)	9 (27,3)	
Persistente	13 (4,9)	0 (0,0)	13 (39,4)	
Fallo orgánico múltiple	34 (12,7)	13 (5,5)	21 (63,6)	
Ingreso en UCI, n (%)	40 (14,9)	16 (6,8)	24 (72,7)	<0,001
Muerte, n (%)	11 (4,1)	2 (0,8)	9 (27,3)	<0,001

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; AP: antecedentes de pancreatitis; UCI: unidad de cuidados intensivos. No se calculó la significación en las variables que forman parte de la propia definición de gravedad; la etiología "Otras" incluye: pancreatitis por hipertrigliceridemia (5), farmacológicas (3) y páncreas divisum (2).

La división de la gravedad en dos categorías (leve más moderada y grave más crítica), necesaria para el posterior análisis de curvas ROC, mantiene las diferencias encontradas con la división en tres categorías. Los pacientes más graves tienen más años, sus estancias hospitalarias son superiores; la dislipemia, el ingreso en UCI y los fallecimientos son más frecuentes en este grupo.

Tabla 5-3. Características de la población en función del ingreso en UCI y la mortalidad.

Variable	Total n=268	No ingreso UCI n=228 (85,1%)	Ingreso UCI n=40 (14,9%)	P	No fallecidos n=257 (95,9%)	Fallecidos n=11 (4,1%)	P
Sexo hombre (%)	139 (51,9)	121 (53,1)	18 (45,0)	0,346	133 (51,8)	6 (54,5)	0,856
Edad (años)	68,6 (51,6-78,2)	67,5 (50,0-78,2)	71,9 (58,6-77,4)	0,155	68,0 (51,4-78,8)	76,7 (72,8-85,9)	0,032
Antecedentes de pancreatitis, n (%)	69 (25,7)	62 (27,2)	7 (17,5)	0,197	65 (25,3)	4 (36,4)	0,411 ^a
Estancia hospitalaria (días)	8,0 (6,0-13,0)	8,0 (6,0-11,0)	25,0 (15,0-46,0)	<0,001	8,0 (6,0-13,0)	20,0 (3,0-22,0)	0,412
IMC (kg/m ²)	28,3 (26,2-32,2)	28,4 (26,2-32,1)	27,8 (26,3-32,3)	0,584	28,4 (26,4-32,3)	27,8 (23,1-29,4)	0,150
Diabetes, n (%)	58 (21,6)	46 (20,2)	12 (30,0)	0,164	55 (21,4)	3 (27,3)	0,643 ^a
Hipertensión, n (%)	145 (54,1)	119 (52,2)	26 (65,0)	0,134	137 (53,3)	8 (72,7)	0,206
Dislipemia, n (%)	89 (33,2)	67 (29,4)	22 (55,0)	0,002	84 (32,7)	5 (45,5)	0,379 ^a
Fumador, n (%)							
No fumador	193 (72,0)	163 (71,5)	30 (75,0)	0,835	185 (72,7)	8 (72,7)	0,727 ^a
Fumador	33 (12,3)	28 (12,3)	5 (12,5)		31 (12,1)	2 (18,2)	
Exfumador	42 (15,7)	37 (16,2)	5 (12,5)		41 (16,0)	1 (9,1)	
Consumo de alcohol, n (%)							
No consumidor	219 (81,7)	185 (81,1)	34 (85,0)	0,844 ^a	211 (82,1)	8 (72,7)	0,465 ^a
Consumidor	41 (15,3)	36 (15,8)	5 (12,5)		38 (14,8)	3 (27,3)	
Exconsumidor	8 (3,0)	7 (3,1)	1 (2,5)		8 (3,1)	0 (0,0)	

Tabla 5-3. Características de la población en función del ingreso en UCI y la mortalidad (continuación).

Variable	Total n=268	No ingreso UCI n=228 (85,1%)	Ingreso UCI n=40 (14,9%)	P	No fallecidos n=257 (95,9%)	Fallecidos n=11 (4,1%)	P
Etiología, n (%)							
Biliar	210 (78,4)	179 (78,5)	31 (77,5)		202 (78,6)	8 (72,7)	
Alcohólica	17 (6,3)	14 (6,1)	3 (7,5)	0,801 ^a	17 (6,6)	0 (0,0)	0,462 ^a
Idiopática	31 (11,6)	25 (11,0)	6 (15,0)		29 (11,3)	2 (18,2)	
Otras	10 (3,7)	10 (4,4)	0 (0,0)		9 (3,5)	1 (9,1)	
Tipo de pancreatitis, n (%)							
Edematosa	234 (87,3)	218 (95,6)	16 (40,0)	<0,001	230 (89,5)	4 (36,4)	<0,001 ^a
Necrótica	34 (12,7)	10 (4,4)	24 (60,0)		27 (10,5)	7 (63,3)	
Necrosis infectada, n (%)							
	12 (4,5)	1 (0,4)	11 (27,5)	<0,001 ^a	7 (2,7)	5 (45,5)	<0,001 ^a
Complicaciones locales, n (%)							
Presentes	65 (24,3)	34 (14,9)	31 (88,0)		57 (22,2)	8 (73,7)	
Una	33 (12,3)	24 (10,5)	9 (22,0)	<0,001 ^a	31 (12,1)	2 (18,2)	<0,001 ^a
Dos o más	32 (12,0)	10 (4,4)	22 (55,0)		26 (10,1)	6 (54,5)	

Tabla 5-3. Características de la población en función del ingreso en UCI y la mortalidad (continuación).

Variable	Total n=268	No ingreso UCI n=228 (85,1%)	Ingreso UCI n=40 (14,9%)	P	No fallecidos n=257 (95,9%)	Fallecidos n=11 (4,1%)	P
Fallo orgánico, n (%)							
Fallo cardiovascular							
Presencia	30 (11,2)	8 (3,5)	22 (55,0)	<0,001 ^a	25 (7,7)	5 (45,5)	<0,001 ^a
Transitorio	25 (9,3)	7 (3,1)	18 (45,0)		22 (8,6)	3 (27,3)	
Persistente	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (10,0)		3 (1,2)	2 (18,2)	
Fallo renal							
Presencia	57 (21,3)	23 (10,1)	34 (85,0)	<0,001 ^a	48 (18,7)	9 (81,8)	<0,001 ^a
Transitorio	33 (12,3)	15 (6,6)	18 (45,0)		32 (12,5)	1 (9,1)	
Persistente	24 (9,0)	8 (3,5)	16 (40,0)		16 (6,2)	8 (72,7)	
Fallo respiratorio							
Presencia	30 (11,2)	7 (3,1)	23 (57,5)	<0,001 ^a	25 (9,7)	5 (45,6)	<0,001 ^a
Transitorio	17 (6,3)	6 (2,6)	11 (27,5)		15 (5,8)	2 (18,2)	
Persistente	13 (4,9)	1 (0,4)	12 (30,0)		10 (3,9)	3 (27,3)	
Fallo orgánico múltiple	34 (12,7)	7 (3,1)	27 (67,5)	<0,001 ^a	28 (10,9)	6 (54,5)	<0,001 ^a
Ingreso en UCI, n (%)	40 (14,9)	-	-	-	32 (12,5)	8 (72,7)	<0,001 ^a

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; UCI: unidad de cuidados intensivos. A: los datos del estadístico Chi-cuadrado deben ser tomados con cautela ya que una casilla tiene un recuento esperado menor a 5; La etiología "Otras" incluye: pancreatitis por hipertrigliceridemia (5), farmacológicas (3) y paciente con páncreas divisum (2).

En la comparación de grupos, los pacientes que requirieron ingreso en UCI mostraron estancias hospitalarias más largas. El porcentaje de pacientes con dislipemia, así como con complicaciones locales, como la necrosis y necrosis infectada, y complicaciones sistémicas por disfunción en cualquiera de los órganos valorados, fue significativamente más alto en pacientes ingresados en la UCI.

Respecto a la mortalidad hospitalaria, los pacientes que finalmente fallecieron presentaban una edad significativamente más elevada. Además, el porcentaje de pacientes con complicaciones locales y sistémicas e ingreso en UCI fue también significativamente más alto en los fallecidos.

5.3 ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES Y ESCALAS FRENTE A LOS EVENTOS GRAVEDAD, NECESIDAD DE INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD HOSPITALARIA

5.3.1 Análisis de los biomarcadores y escalas al ingreso en el SU

En la Tabla 5-4, Tabla 5-5 y Tabla 5-6 se muestran las concentraciones de los biomarcadores, incluyendo PSP y otros considerados como signos de alarma pancreática, y el valor de las escalas de gravedad y disfunción orgánica al ingreso en el SU en función de los eventos previamente descritos.

Tabla 5-4. Concentraciones de los biomarcadores y valor de las escalas a las 0 horas del ingreso en función de la gravedad según DBC (tres categorías).

Biomarcador	n	Total	Pancreatitis leves n=195 (72,8%)	Pancreatitis moderadas n=40 (14,9%)	Pancreatitis graves y críticas n=33 (12,3%)	P
Amilasa (UI/L)	268	1534 (820-206)	1467 (737-2697)	1593 (824-2965)	1976 (1204-2809)	0,251
PCR (mg/dL)	268	1,01 (0,31-3,00)	0,95 (0,40-2,40)	1,35 (0,31-7,55)	1,10 (0,30-12,40)	0,368
PCT (ng/mL)	268	0,08 (0,04-0,33)	0,07 (0,04-0,21)	0,11 (0,03-0,74)	0,11 (0,06-0,93)	0,103
Hematocrito (%)	268	41,7 (5,2)	41,2 (4,7)	41,3 (6,2)	41,9 (6,3)	0,668
Leucocitos (10 ³ /uL)	268	12,6 (9,7-16,2)	12,1 (9,2-15,1)	15,7 (10,7-19,1)	14,7 (11,4-17,0)	0,001^{a,c}
Urea (mg/dL)	268	38 (28-50)	36 (26-45)	46 (31-59)	46 (40-85)	<0,001^{a,c}
Calcio (mg/dL)	206	9,4 (8,9-9,6)	9,4 (9,0-9,6)	9,3 (8,7-9,5)	9,2 (8,7-9,7)	0,159
Creatinina (mg/dL)	268	0,93 (0,77-1,24)	0,90 (0,74-1,12)	0,92 (0,80-1,56)	1,64 (0,92-2,20)	-
Bilirrubina (mg/dL)	265	1,1 (0,8-2,5)	1,2 (0,8-2,5)	1,2 (0,8-2,4)	0,9 (0,8-1,8)	0,903
Glucosa (mg/dL)	265	134 (112-170)	131 (110-164)	146 (119-176)	150 (128-197)	0,045^c
PSP (ng/mL)	268	326 (155-633)	246 (129-414)	603 (268-885)	889 (558-1141)	<0,001^{a,c}
BISAP	268	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (1-2)	2 (1,5-3)	<0,001^{a,c}
SOFA	268	2 (0-3)	1 (0-3)	2,5 (1-4,5)	2 (1-3)	0,005^a
PANC 3	268	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (1-2)	1 (1-2)	<0,001^{a,c}

Abreviaturas: PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PSP: Pancreatic Stone Protein; BISAP: Bedside 84endimie Severity in Acute Pancreatitis; a: diferencias significativas entre gravedad leve y moderada; b: diferencias significativas entre gravedad moderada y grave más crítica; c: diferencias significativas entre gravedad leve y grave más crítica. No se calculó la significación en las variables que forman parte de la propia definición de gravedad.

Tabla 5-5. Concentraciones de los biomarcadores y valor de las escalas a las 0 horas del ingreso en función de la gravedad según DBC (dos categorías).

Biomarcador	n	Total	Pancreatitis leves y moderadas	Pancreatitis graves y críticas	p
			n=235 (87,7%)	n=33 (12,3%)	
Amilasa (UI/L)	268	1534 (820-206)	1504 (748-2697)	1976 (1204-2809)	0,110
PCR (mg/dL)	268	1,01 (0,31-3,00)	1,00 (0,39-2,20)	1,10 (0,30-12,40)	0,395
PCT (ng/mL)	268	0,08 (0,04-0,33)	0,07 (0,03-0,29)	0,11 (0,06-0,93)	0,088
Hematocrito (%)	268	41,7 (5,2)	41,5 (5,0)	41,9 (6,3)	0,393
Leucocitos (10 ³ /uL)	268	12,6 (9,7-16,2)	12,3 (9,5-16,1)	14,7 (11,4-17,0)	0,075
Urea (mg/dL)	268	38 (28-50)	36 (26-47)	46 (40-85)	<0,001
Calcio (mg/dL)	206	9,4 (8,9-9,6)	9,4 (9,0-9,6)	9,2 (8,7-9,7)	0,280
Creatinina (mg/dL)	268	0,93 (0,77-1,24)	0,91 (0,75-1,16)	1,64 (0,92-2,20)	-
Bilirrubina (mg/dL)	265	1,1 (0,8-2,5)	1,2 (0,8-2,5)	0,9 (0,8-1,8)	0,717
Glucosa (mg/dL)	265	134 (112-170)	133 (110-168)	150 (128-197)	0,036
PSP (ng/mL)	268	326 (155-633)	278 (141-499)	889 (558-1141)	<0,001
BISAP	268	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (1,5-3)	<0,001
SOFA	268	2 (0-3)	1 (0-3)	2 (1-3)	0,118
PANC 3	268	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (1-2)	0,002

Abreviaturas: PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PSP: Pancreatic Stone Protein; BISAP: Bedside 85endimie Severity in Acute Pancreatitis. No se calculó la significación en las variables que forman parte de la propia definición de gravedad.

Tabla 5-6. Concentraciones de los biomarcadores y valor de las escalas a las 0 horas del ingreso en función del ingreso en UCI y la mortalidad.

Biomarcador	n	Total	No ingreso UCI n=228 (85,1%)	Ingreso UCI n=40 (14,9%)	P	No fallecidos n=257 (95,9%)	Fallecidos n=11 (4,1%)	P
Amilasa (UI/L)	268	1534 (820-206)	1531 (810-2731)	1550 (964-2522)	0,735	1536 (815-2715)	1269 (964-2569)	0,693
PCR (mg/dL)	268	1,01 (0,31-3,00)	0,95 (0,30-2,40)	2,05 (0,50-19,60)	0,006	1,00 (0,31-3,00)	1,45 (0,30-17,34)	0,456
PCT (ng/mL)	268	0,08 (0,04-0,33)	0,08 (0,04-0,23)	0,11 (0,03-2,07)	0,138	0,07 (0,04-0,30)	0,19 (0,08-2,97)	0,053
Hematocrito (%)	268	41,7 (5,2)	41,3 (5,0)	43,3 (5,8)	0,106	41,3 (5,1)	41,8 (7,4)	0,908
Leucocitos (10 ³ /uL)	268	12,6 (9,7-16,2)	12,3 (9,6-15,9)	15,6 (11,8-21,3)	0,004	12,5 (9,7-16,1)	14,7 (11,4-18,5)	0,213
Urea (mg/dL)	268	38 (28-50)	37 (28-47)	46 (32-68)	0,002	37 (28-49)	61 (45-76)	0,007
Calcio (mg/dL)	206	9,4 (8,9-9,6)	9,4 (9,0-9,6)	9,0 (8,3-9,6)	0,042	9,4 (8,9-9,6)	9,1 (8,1-9,5)	0,056
Creatinina (mg/dL)	268	0,93 (0,77-1,24)	0,91 (0,76-1,10)	1,16 (0,82-2,03)	0,004	0,92 (0,75-1,22)	1,49 (1,07-2,07)	0,001
Bilirrubina (mg/dL)	265	1,1 (0,8-2,5)	1,2 (0,8-2,5)	1,1 (0,8-2,5)	0,448	1,1 (0,8-2,5)	1,8 (1,0-3,1)	0,107
Glucosa (mg/dL)	265	134 (112-170)	133 (110-169)	147 (126-196)	0,071	135 (112-169)	125 (88-216)	0,806
PSP (ng/mL)	268	326 (155-633)	275 (140-495)	782 (430-1095)	<0,001	308 (153-610)	847 (452-966)	0,001
BISAP	268	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (1,5-3)	<0,001	1 (0-2)	2 (1-3)	0,012
SOFA	268	2 (0-3)	1 (0-3)	2 (1-4,5)	0,014	1 (0-3)	3 (2-6)	0,013
PANC 3	268	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (1-2)	<0,001	1 (0-1)	1 (1-1)	0,350

Abreviaturas: PCT: procalcitonina; UCI: unidad de cuidados intensivos; PCR: proteína C reactiva; PSP: Pancreatic Stone Protein; BISAP: Bedside 86endimie Severity in Acute Pancreatitis; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment;

En la evaluación de los biomarcadores al ingreso, para el evento gravedad (tres categorías), se observaron diferencias significativas en el recuento de leucocitos, en las concentraciones séricas de urea, glucosa y PSP (Figura 10) y en las tres escalas analizadas (Figura 11). Para la división en dos categorías, tan sólo las concentraciones séricas de urea, glucosa y PSP (Figura 12) y las escalas BISAP y PANC 3 (Figura 13) fueron significativamente diferentes.

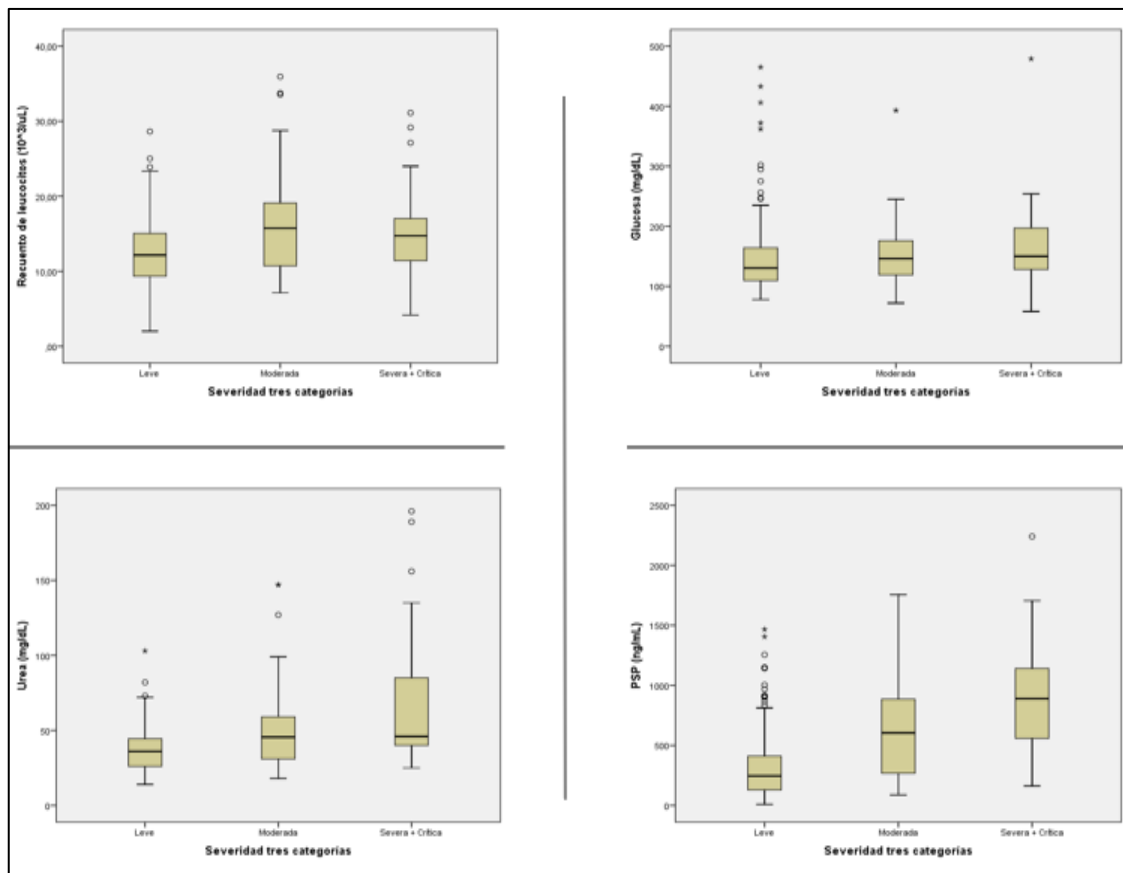


Figura 10. Recuento de leucocitos y concentraciones de glucosa, urea y PSP al ingreso, en función de la gravedad (tres categorías).

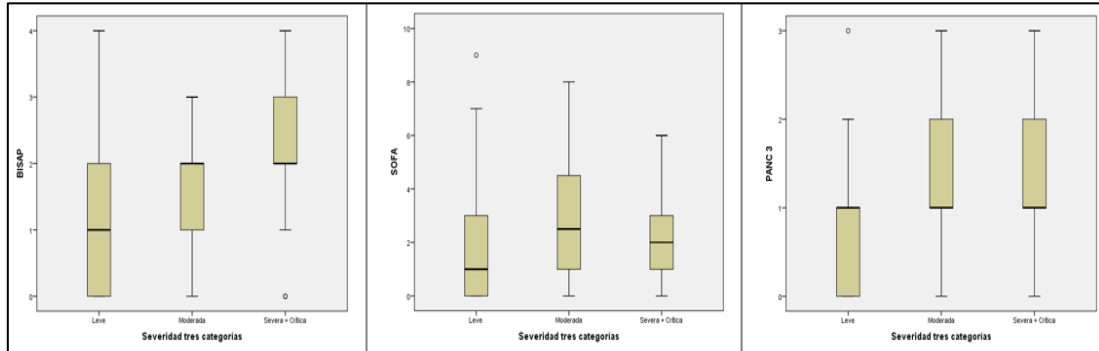


Figura 11. Puntuación de las escalas BISAP, SOFA y PANC 3 al ingreso, en función de la gravedad (tres categorías).

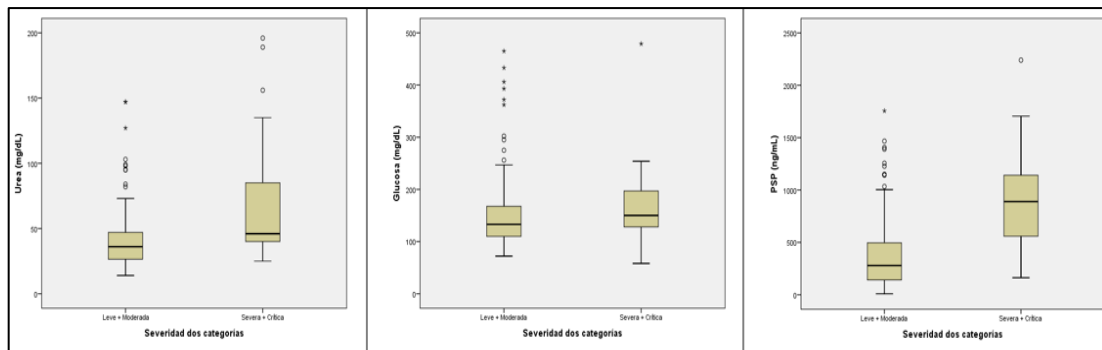


Figura 12. Concentraciones de urea, glucosa y PSP al ingreso, en función de la gravedad (dos categorías).

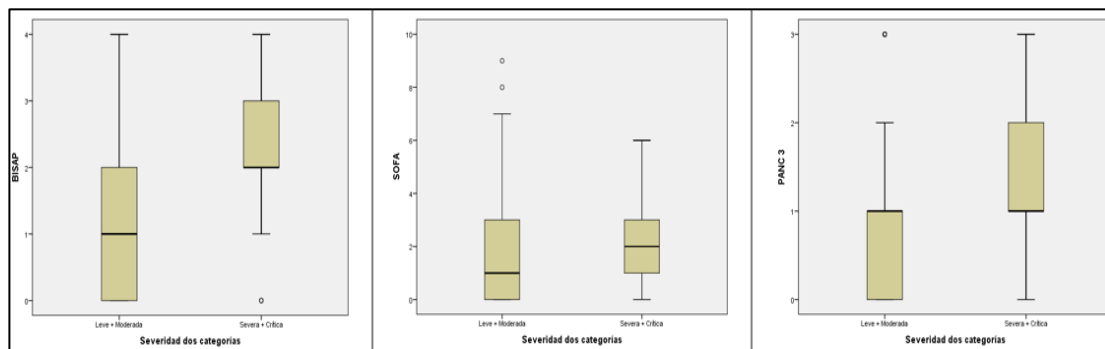


Figura 13. Puntuación de las escalas BISAP, SOFA y PANC 3 al ingreso, en función de la gravedad (dos categorías).

En el análisis de comparación para el evento ingreso en UCI, los pacientes que requirieron su entrada en la UCI presentaron un recuento de leucocitos, concentraciones de PCR, urea, calcio, creatinina y PSP (Figura 14) y puntuaciones de las escalas BISAP, SOFA y PANC 3 (Figura 15) significativamente más altos que aquellos pacientes no ingresados en UCI.

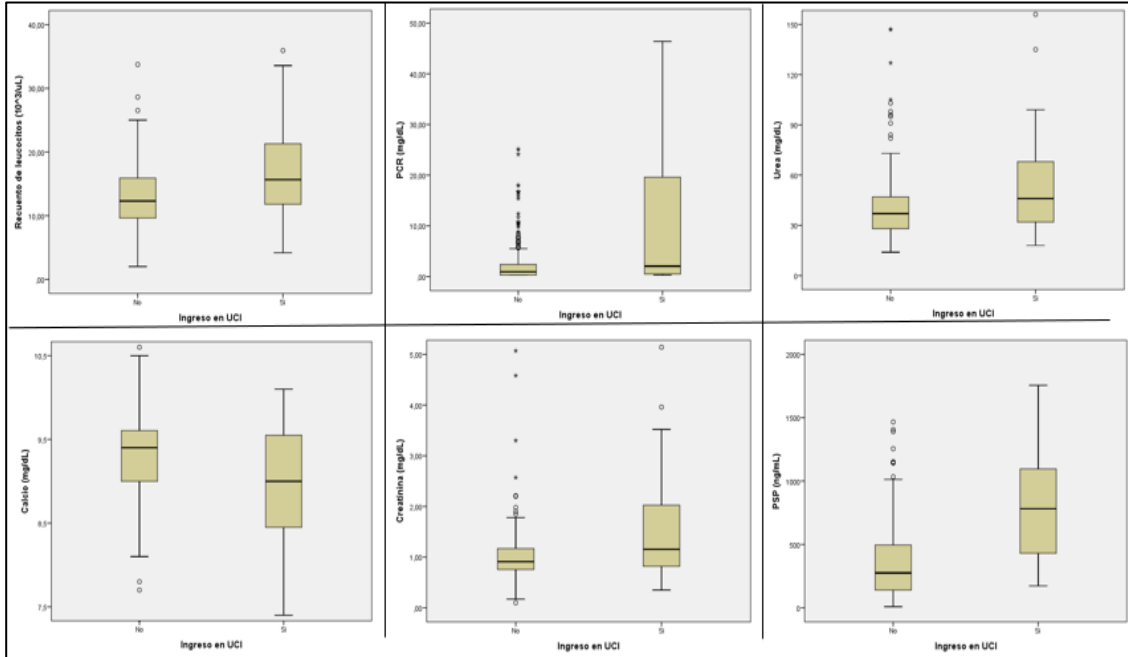


Figura 14. Recuento de leucocitos y concentraciones de PCR, urea, calcio, creatinina y PSP al ingreso, en función de ingreso en UCI.

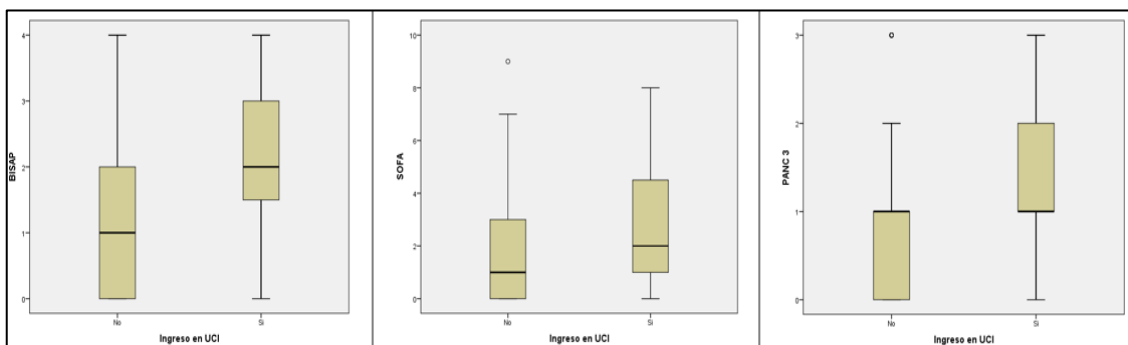


Figura 15. Puntuación de las escalas BISAP, SOFA y PANC 3 al ingreso, en función de ingreso en UCI.

Finalmente, para el evento mortalidad hospitalaria, las concentraciones séricas de urea, creatinina y PSP (Figura 16), así como las puntuaciones de las escalas BISAP y SOFA (Figura 17), fueron significativamente más altas en los pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria.

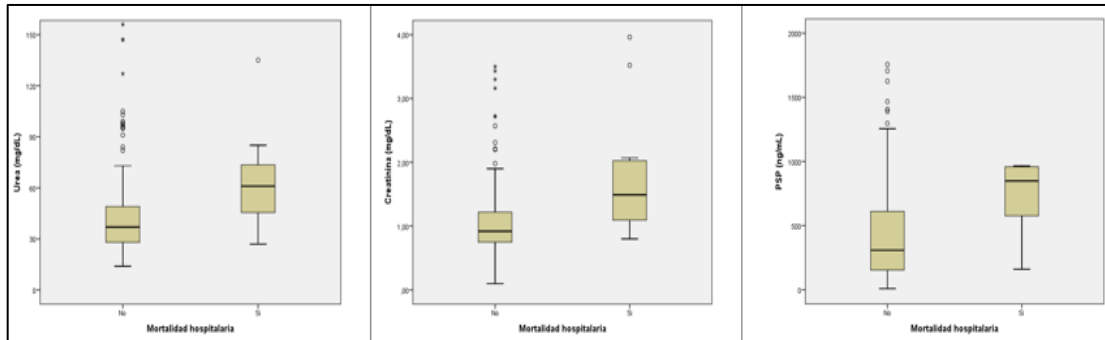


Figura 16. Concentraciones de urea, creatinina y PSP al ingreso, en función de la mortalidad hospitalaria.

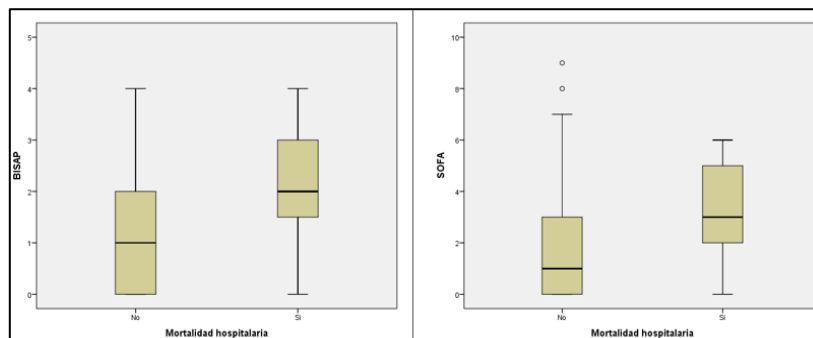


Figura 17. Puntuación de las escalas BISAP y SOFA al ingreso, en función de la mortalidad hospitalaria.

5.3.2 Análisis de los biomarcadores medidos a las 48 horas del ingreso hospitalario

En la Tabla 5-7, Tabla 5-8 y Tabla 5-9 se muestran las concentraciones séricas de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en el SU en función de los eventos previamente descritos.

Tabla 5-7. Concentraciones de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en función de la gravedad según DBC (tres categorías).

Biomarcador	n	Total	Pancreatitis leves n=195 (72,8%)	Pancreatitis moderadas n=40 (14,9%)	Pancreatitis graves y críticas n=33 (12,3%)	P
Amilasa (UI/L)	250	195 (93-420)	145 (82-313)	285 (108-675)	574 (371-952)	<0,001 ^{a,c}
PCR (mg/dL)	256	15,4 (4,7-27,9)	10,3 (3,3-21,1)	27,9 (17,8-32,3)	29,7 (19,0-39,0)	<0,001 ^{a,c}
PCT (ng/mL)	234	0,23 (0,07-1,32)	0,14 (0,05-0,57)	0,79 (0,24-2,89)	2,49 (0,72-11,91)	<0,001 ^{a,c}
Hematocrito (%)	250	38,0 (5,0)	37,7 (4,3)	37,4 (7,0)	37,6 (7,1)	0,843
Urea (mg/dL)	249	30 (20-54)	24,0 (18,0-40,0)	55,0 (35,0-78,0)	75,0 (57,0-106,0)	<0,001 ^{a,b,c}
Calcio (mg/dL)	231	8,3 (7,9-8,7)	8,4 (8,1-8,8)	8,2 (7,7-8,7)	7,5 (6,9-8,3)	<0,001 ^{a,c}
Creatinina (mg/dL)	255	0,88 (0,68-1,25)	0,80 (0,60-1,00)	1,20 (0,69-1,75)	1,92 (1,19-2,50)	-
PSP (ng/mL)	251	230 (88-483)	154 (66-285)	532 (276-815)	775 (519-1275)	<0,001 ^{a,c}

Abreviaturas: PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; PSP: Pancreatic Stone Protein; a: diferencias significativas entre los grupos de gravedad leve y moderada; b: diferencias significativas entre gravedad moderada y grave más crítica; c: diferencias significativas entre gravedad leve y grave más crítica. No se calculó la significación en las variables que forman parte de la propia definición de gravedad.

Tabla 5-8. Concentraciones de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en función de la gravedad según DBC (dos categorías).

Biomarcador	n	Total	Pancreatitis leves y moderadas n=235 (87,7%)	Pancreatitis graves y críticas n=33 (12,3%)	P
Amilasa (UI/L)	250	195 (93-420)	154 (85-377)	574 (371-952)	<0,001
PCR (mg/dL)	256	15,4 (4,7-27,9)	13,5 (4,1-24,2)	29,7 (19,0-39,0)	<0,001
PCT (ng/mL)	234	0,23 (0,07-1,32)	0,19 (0,06-0,90)	2,49 (0,72-11,91)	<0,001
Hematocrito (%)	250	38,0 (5,0)	38,0 (5,0)	37,6 (7,1)	0,981
Urea (mg/dL)	249	30 (20-54)	26 (19-47)	75,0 (57,0-106,0)	<0,001
Calcio (mg/dL)	231	8,3 (7,9-8,7)	8,3 (8,0-8,8)	7,5 (6,9-8,3)	<0,001
Creatinina (mg/dL)	255	0,88 (0,68-1,25)	0,82 (0,64-1,10)	1,92 (1,19-2,50)	-
PSP (ng/mL)	251	230 (88-483)	186 (74-373)	775 (519-1275)	<0,001

Abreviaturas: PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; PSP: Pancreatic Stone Protein. No se calculó la significación en las variables que forman parte de la propia definición de gravedad.

Tabla 5-9. Concentraciones de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en función del ingreso en UCI y de la mortalidad.

Biomarcador	n	Total	No ingreso UCI n=228 (85,1%)	Ingreso UCI n=40 (14,9%)	P	No fallecidos n= 257 (95,9%)	Fallecidos n=11 (4,1%)	P
Amilasa (UI/L)	250	195 (93-420)	151 (86-366)	576 (284-1017)	<0,001	188 (89-417)	392 (247-812)	0,020
PCR (mg/dL)	256	15,4 (4,7-27,9)	12,3 (3,8-23,9)	29,4 (23,0-39,0)	<0,001	15,1 (4,7-27,3)	24,0 (22,0-31,0)	0,100
PCT (ng/mL)	234	0,23 (0,07-1,32)	0,16 (0,6-0,79)	2,89 (0,97-12,86)	<0,001	0,21 (0,06-1,18)	8,72 (0,88-12,86)	0,002
Hematocrito (%)	250	38,0 (5,0)	37,7 (5,3)	37,3 (6,7)	0,555	37,7 (5,4)	37,2 (9,2)	0,717
Urea (mg/dL)	249	30 (20-54)	27 (19-46)	74 (51-98)	<0,001	30 (19-53)	57 (34-75)	0,021
Calcio (mg/dL)	231	8,3 (7,9-8,7)	8,4 (8,1-8,8)	7,6 (6,8-8,1)	<0,001	8,3 (7,9-8,7)	7,7 (7,4-8,4)	0,047
Creatinina (mg/dL)	255	0,88 (0,68-1,25)	0,83 (0,65-1,10)	1,58 (1,01-2,20)	<0,001	0,88 (0,68-1,23)	1,86 (1,01-2,14)	0,010
PSP (ng/mL)	251	230 (88-483)	184 (72-330)	790 (479-1129)	<0,001	214 (83-468)	845 (519-983)	0,001

Abreviaturas: UCI: unidad de cuidados intensivos; PSP: Pancreatic Stone Protein; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva.

En el análisis comparativo de los biomarcadores a las 48 horas de estancia hospitalaria para el evento gravedad, las concentraciones de la amilasa, PCR, PCT, urea, calcio y PSP fueron estadísticamente superiores para los pacientes más graves, tanto en la estratificación en tres categorías (Figura 18), como en dos categorías (Figura 19).

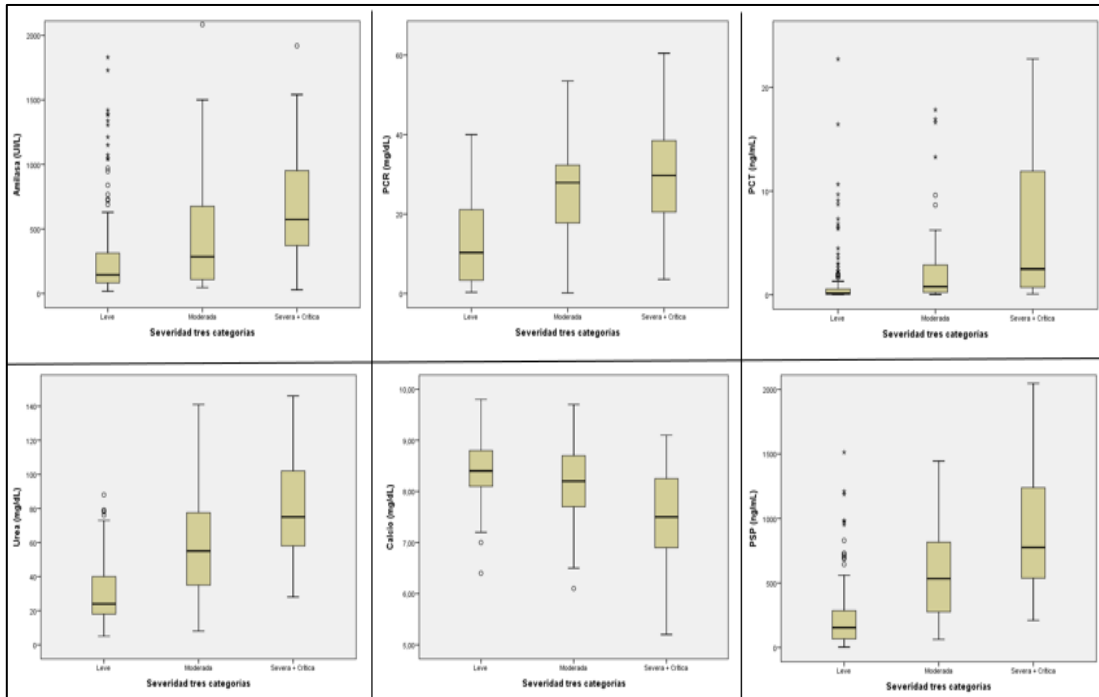


Figura 18. Concentraciones de amilasa, PCR, PCT, urea, calcio y PSP a las 48 horas del ingreso, en función de la gravedad (tres categorías).

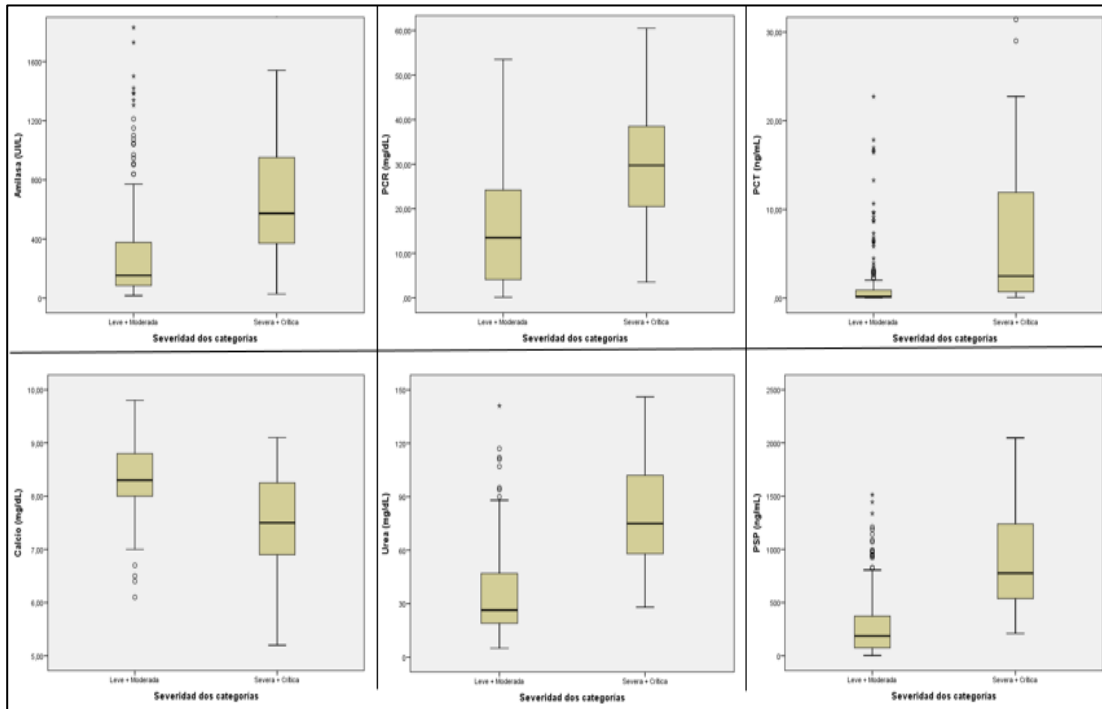


Figura 19. Concentraciones de amilasa, PCR, PCT, urea, calcio y PSP a las 48 horas del ingreso, en función de la gravedad (dos categorías).

Los pacientes que requirieron manejo en la UCI presentaron concentraciones de amilasa, PCR, PCT, urea, calcio, creatinina y PSP significativamente más elevadas que los pacientes que no lo necesitaron (Figura 20).

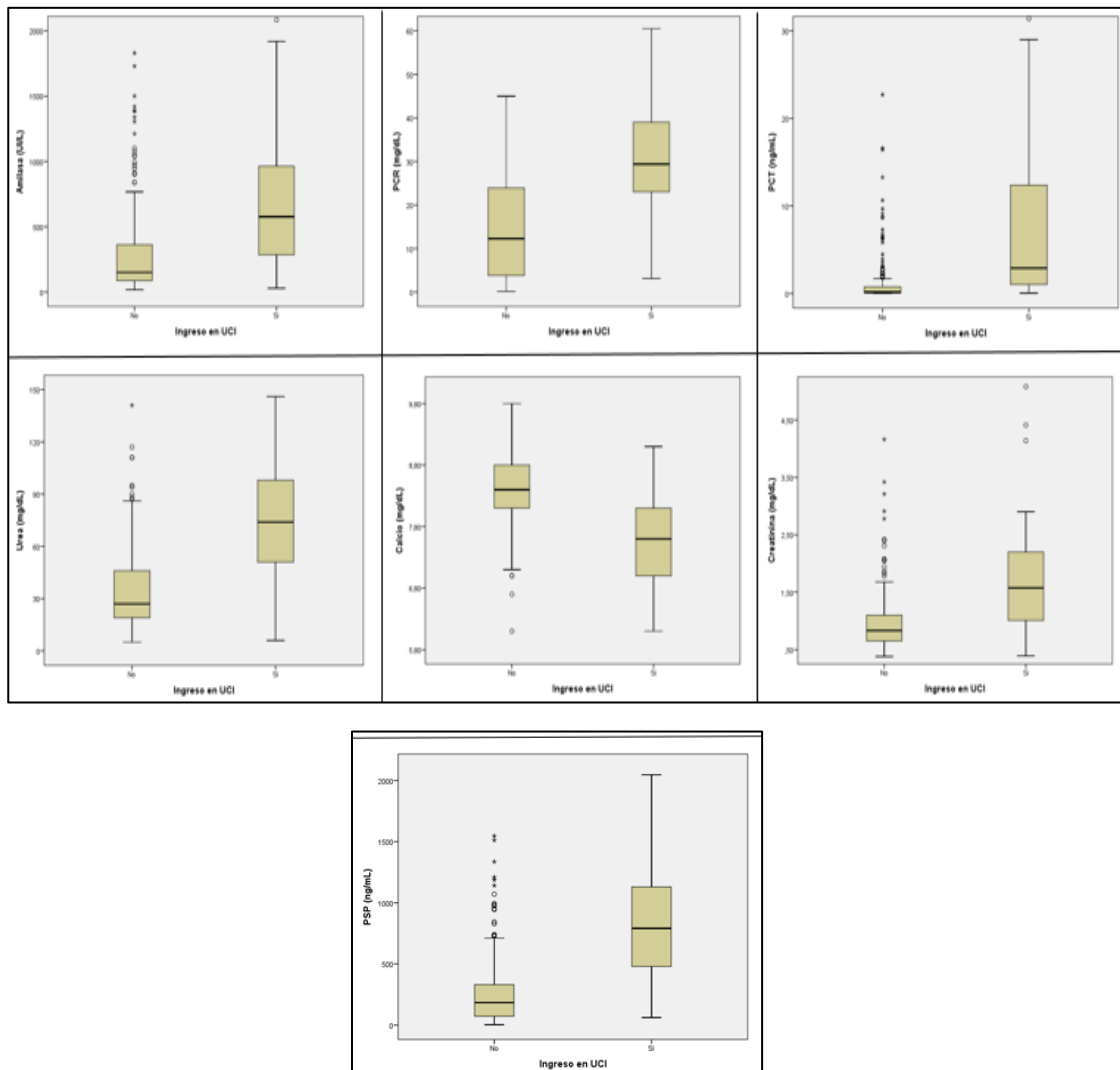


Figura 20. Concentraciones de amilasa, PCR, PCT, urea, calcio, creatinina y PSP a las 48 horas del ingreso, en función de ingreso en UCI.

Finalmente, las concentraciones de amilasa, PCT, urea, calcio, creatinina y PSP fueron significativamente más altas en los pacientes fallecidos (Figura 21).

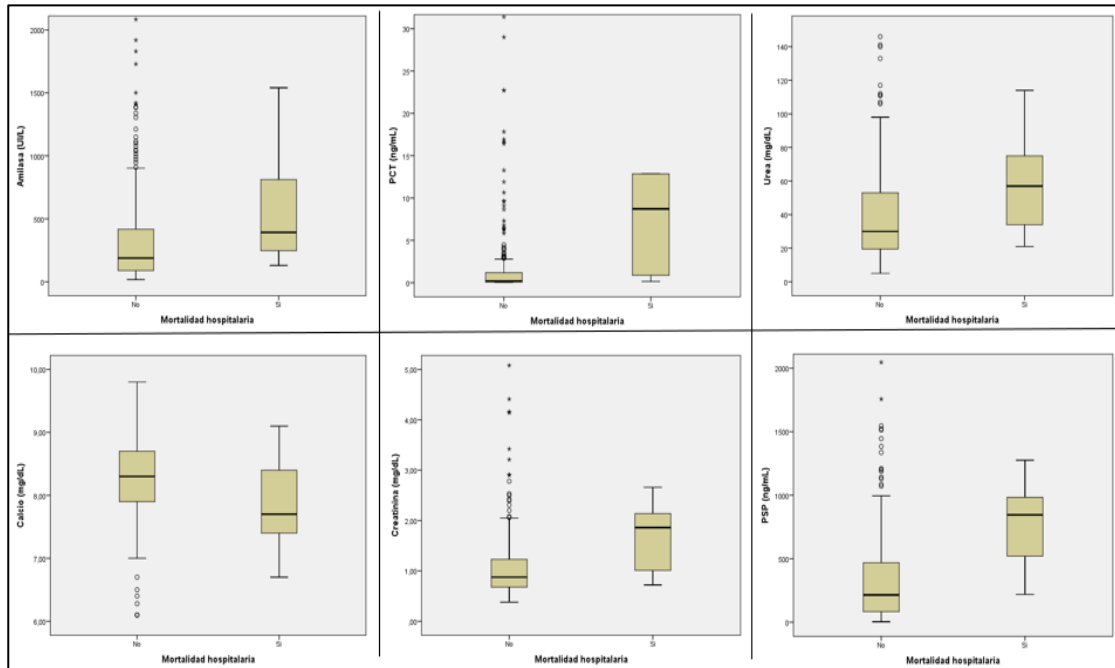


Figura 21. Concentraciones de amilasa, PCT, urea, calcio, creatinina y PSP a las 48 horas del ingreso, en función de la mortalidad hospitalaria.

5.4 RENDIMIENTO DE LOS BIOMARCADORES PARA LA PREDICCIÓN DE GRAVEDAD, NECESIDAD DE INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD HOSPITALARIA

5.4.1 Rendimiento de los biomarcadores al ingreso para la predicción del evento principal (gravedad) y los eventos secundarios (ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria)

La capacidad de los biomarcadores, medidos al ingreso en el SU, para identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de progresar a las formas más graves de PA, así como los puntos de corte óptimos y su rendimiento, expresado como sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud, se recogen en la Tabla 5-10. De la misma forma, en la Tabla 5-11 y Tabla 5-12 se muestran los datos para los eventos secundarios (ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria). Se han analizado solo los biomarcadores que presentan diferencias significativas en sus concentraciones para los eventos estudiados al ingreso en el SU.

Tabla 5-10. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores al ingreso en el SU para la predicción de la gravedad (leve-moderada vs grave-crítica).

Biomarcador	AUC (IC95%)	p	p de comparación vs PSP	IY	Cutoff	Se % (IC95%)	Sp % (IC95%)	CV+ (IC95%)	CV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
Amilasa (UI/L)	0,586 (0,524-0,646)	0,0624	<0,0001	0,22	910	90,9 (75,7-98,1)	30,8 (24,9-37,1)	1,3 (1,1-1,5)	0,3 (0,1-0,9)	15,6 (10,8-21,5)	96,0 (88,8-99,2)
PCR (mg/dL)	0,545 (0,484-0,606)	0,4726	<0,0001	0,21	9,8	30,3 (15,6-48,6)	91,1 (86,7-94,4)	3,4 (1,8-6,6)	0,8 (0,6-1,0)	32,3 (16,7-51,4)	90,3 (85,8-93,7)
					15,0 ^a	24,2 (11,1-42,3)	94,5 (90,7-97,0)	4,4 (2,0-9,8)	0,8 (0,7-1,0)	38,1 (18,1-61,6)	89,9 (85,4-93,3)
PCT (ng/mL)	0,592 (0,530-0,651)	0,0890	0,0002	0,18	0,06	69,7 (39,5-84,4)	45,9 (39,5-52,6)	1,3 (1,0-1,7)	0,7 (0,4-1,1)	15,3 (10,0-22,1)	91,5 (85,0-95,9)
					0,50 ^a	27,2 (13,3-45,5)	80,8 (75,2-85,7)	1,4 (0,8-2,6)	0,9 (0,7-1,1)	16,7 (7,9-29,3)	88,8 (83,8-92,7)
Leucocitos (*10 ³ /uL)	0,596 (0,534-0,656)	0,0922	0,0022	0,23	12,7	69,7 (51,3-84,4)	53,6 (47,0-60,1)	1,5 (1,2-2,0)	0,5 (0,3-1,0)	17,4 (11,4-25,0)	92,6 (86,9-96,4)
Urea (mg/dL)	0,728 (0,671-0,781)	<0,0001	0,0554	0,35	39	75,8 (57,7-88,9)	59,1 (52,6-65,5)	1,8 (1,4-2,4)	0,4 (0,2-0,8)	20,7 (13,8-29,0)	94,6 (89,6-97,6)
					43 ^a	63,6 (45,1-79,6)	67,7 (61,3-73,6)	1,9 (1,4-2,7)	0,5 (0,3-0,9)	21,6 (13,9-31,2)	93,0 (88,1-96,3)
Glucosa (mg/dL)	0,613 (0,551-0,672)	0,0390	0,0019	0,23	123	84,8 (68,1-94,9)	38,3 (32,1-45,1)	1,4 (1,2-1,6)	0,4 (0,2-0,9)	16,4 (11,2-22,8)	94,7 (88,0-98,3)
PSP (ng/mL)	0,828 (0,777-0,871)	<0,0001	-	0,55	387	87,9 (71,8-96,6)	67,2 (60,8-73,2)	2,7 (2,1-3,4)	0,2 (0,1-0,5)	27,4 (19,1-36,9)	97,5 (93,8-99,3)

Abreviaturas: PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSP: Pancreatic Stone Protein; IY: índice de Youden; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; CV+: coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: coeficiente de verosimilitud negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; Cutoff seleccionado para obtener el mayor índice de Youden; a: cutoff según las referencias [146,239]; valores predictivos calculados para una prevalencia = 12,4 %.

Tabla 5-11. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores al ingreso en el SU para la predicción de necesidad de ingreso en UCI.

Biomarcador	AUC (IC95%)	p	p de comparación vs PSP	IY	Cutoff	Se % (IC95%)	Sp % (IC95%)	CV+ (IC95%)	CV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
Amilasa (UI/L)	0,517 (0,455-0,578)	0,7213	<0,0001	0,12	910	82,0 (66,5-92,5)	29,7 (24,9-36,0)	1,2 (1,0-1,4)	0,6 (0,3-1,1)	16,4 (11,5-22,4)	91,2 (83,4-96,1)
PCR (mg/dL)	0,634 (0,573-0,691)	0,0188	0,0059	0,34	7,8	42,5 (27,3-59,1)	91,2 (85,8-94,6)	4,8 (2,8-8,2)	0,6 (0,5-0,8)	45,9 (29,3-63,9)	90,2 (85,4-93,6)
					15,0 ^a	30,0 (16,6-46,5)	96,0 (92,6-98,2)	7,6 (3,4-16,9)	0,7 (0,6-0,9)	57,1 (34,0-78,2)	88,7 (84,0-92,3)
PCT (ng/mL)	0,573 (0,512-0,630)	0,1885	0,0002	0,22	0,27	45,0 (29,5-61,3)	76,7 (70,8-82,1)	1,9 (1,3-2,9)	0,7 (0,5-1,0)	25,4 (15,9-37,1)	88,8 (83,6-92,9)
					0,50 ^a	35,0 (20,6-51,7)	82,5 (76,9-87,2)	1,9 (1,2-3,3)	0,7 (0,6-1,0)	25,9 (15,0-39,7)	87,9 (82,7-91,9)
Leucocitos (*10 ³ /uL)	0,644 (0,584-0,702)	0,0076	0,0368	0,31	14,67	60,0 (43,5-75,1)	70,5 (63,3-75,2)	2,0 (1,5-2,7)	0,5 (0,4-0,8)	26,0 (17,5-36,3)	90,4 (85,5-94,7)
Creatinina (mg/dL)	0,650 (0,587-0,705)	0,0100	0,0013	0,36	1,39	47,5 (31,5-63,9)	89,0 (84,2-92,8)	4,3 (2,6-7,1)	0,5 (0,4-0,8)	43,2 (28,3-59,0)	90,6 (86,0-94,1)
Urea (mg/dL)	0,652 (0,591-0,708)	0,0038	0,0054	0,30	44	60,1 (43,2-70,2)	71,0 (63,9-76,0)	2,0 (1,5-2,8)	0,5 (0,4-0,8)	26,1 (17,5-36,7)	90,9 (85,6-94,8)
					43 ^a	60,1 (43,2-70,2)	67,9 (61,5-74,0)	1,8 (1,4-2,6)	0,6 (0,4-0,9)	24,9 (16,5-34,5)	90,6 (85,3-94,6)
Glucosa (mg/dL)	0,590 (0,531-0,649)	0,0817	0,0026	0,21	138	65,9 (48,3-79,8)	56,8 (49,7-62,3)	1,4 (1,1-1,9)	0,6 (0,4-1,0)	20,4 (14,1-29,0)	90,0 (83,8-94,1)
PSP (ng/mL)	0,794 (0,740-0,841)	<0,0001	-	0,47	386	80,0 (64,4-90,9)	67,5 (61,0-73,6)	2,4 (1,9-3,1)	0,3 (0,2-0,6)	30,2 (21,6-39,9)	95,1 (90,5-97,8)

Abreviaturas: PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSP: Pancreatic Stone Protein; UCI: unidad de cuidados intensivos; IY: índice de Youden; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; CV+: coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: coeficiente de verosimilitud negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; Cutoff seleccionado para obtener el mayor índice de Youden; a: cutoff según las referencias [146,239]; valores predictivos calculados para una prevalencia = 14,6 %.

Tabla 5-12. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores al ingreso en el SU para la predicción de la mortalidad hospitalaria.

Biomarcador	AUC (IC95%)	p	p de comparación vs PSP	IY	Cutoff	Se % (IC95%)	Sp % (IC95%)	CV+ (IC95%)	CV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
Amilasa (UI/L)	0,535 (0,473-0,596)	0,6674	0,0080	0,23	737	99,0 (71,5-99,9)	22,6 (17,7-28,3)	1,3 (1,2-1,4)	0,3 (0,1-2,3)	5,3 (2,6-9,0)	99,0 (94,9-99,9)
PCR (mg/dL)	0,566 (0,507-0,624)	0,5351	0,0363	0,26	9,8	36,4 (10,9-69,2)	89,5 (85,3-92,8)	3,5 (1,5-8,1)	0,7 (0,5-1,1)	12,1 (3,4-28,2)	97,2 (94,4-98,9)
					15,0 ^a	27,3 (6,5-61,0)	93,0 (89,2-95,8)	3,9 (1,3-9,3)	0,8 (0,5-1,1)	14,3 (3,0-36,3)	96,8 (93,-98,6)
PCT (ng/mL)	0,672 (0,613-0,728)	0,0370	0,0967	0,32	0,07	81,8 (48,2-97,7)	50,7 (44,6-56,8)	1,7 (1,2-2,2)	0,4 (0,1-1,3)	6,2 (2,9-11,5)	98,6 (95,0-99,8)
					0,50 ^a	45,4 (16,7-76,6)	80,9 (75,6-85,5)	2,8 (1,2-4,8)	0,7 (0,4-1,2)	9,3 (3,1-20,3)	97,2 (94,0-99,0)
Leucocitos (*10 ³ /uL)	0,611 (0,552-0,667)	0,2780	0,1468	0,30	14,67	63,6 (30,8-89,1)	66,3 (60,4-71,9)	1,9 (1,2-3,0)	0,5 (0,2-1,2)	7,0 (2,9-13,9)	97,9 (94,6-99,4)
Creatinina (mg/dL)	0,788 (0,734-0,835)	<0,0001	0,8863	0,46	0,96	90,9 (58,7-99,8)	55,2 (48,8-61,4)	2,0 (1,6-2,6)	0,2 (0,1-1,0)	8,0 (3,9-14,2)	99,3 (96,2-100,0)
Urea (mg/dL)	0,741 (0,685-0,793)	0,0032	0,2945	0,49	44	81,8 (48,2-97,7)	68,2 (62,2-73,7)	2,6 (1,8-3,6)	0,3 (0,1-0,9)	9,6 (4,5-17,4)	98,9 (96,1-99,9)
					43 ^a	81,8 (48,2-97,7)	65,8 (59,6-71,5)	2,4 (1,7-3,3)	0,3 (0,1-1,0)	9,3 (4,3-16,9)	98,8 (95,8-99,9)
Glucosa (mg/dL)	0,522 (0,456-0,576)	0,8531	0,0475	0,26	210	63,6 (30,8-89,1)	9,9 (6,6-14,1)	0,7 (0,5-1,1)	3,7 (1,6-8,7)	2,8 (1,1-5,6)	87,1 (70,2-96,4)
PSP (ng/mL)	0,794 (0,742-0,841)	<0,0001	-	0,56	417	90,9 (58,7-99,8)	64,9 (58,6-70,8)	2,6 (2,1-3,4)	0,1 (0,1-0,9)	10,0 (4,9-17,6)	99,4 (96,7-99,9)

Abreviaturas: PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSP: Pancreatic Stone Protein; IY: índice de Youden; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; CV+: coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: coeficiente de verosimilitud negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; Cutoff seleccionado para obtener el mayor índice de Youden; a: cutoff según las referencias [146,239]; valores predictivos calculados para una prevalencia = 4,1 %.

En el análisis de la capacidad de los biomarcadores para predecir el riesgo de progresión a las formas más graves de la enfermedad, sólo las concentraciones de glucosa, urea y PSP demostraron un rendimiento significativo. PSP mostró un AUC ROC (0,828) significativamente más alta que la de la glucosa (0,522), y aunque también fue numéricamente superior al la de la urea (0,741), la diferencia no alcanzó la significación estadística. Ninguno de los biomarcadores recomendados como signos de alarma pancreática (PCR, PCT y hematocrito) alcanzaron un rendimiento significativo para la predicción de gravedad (Figura 22).

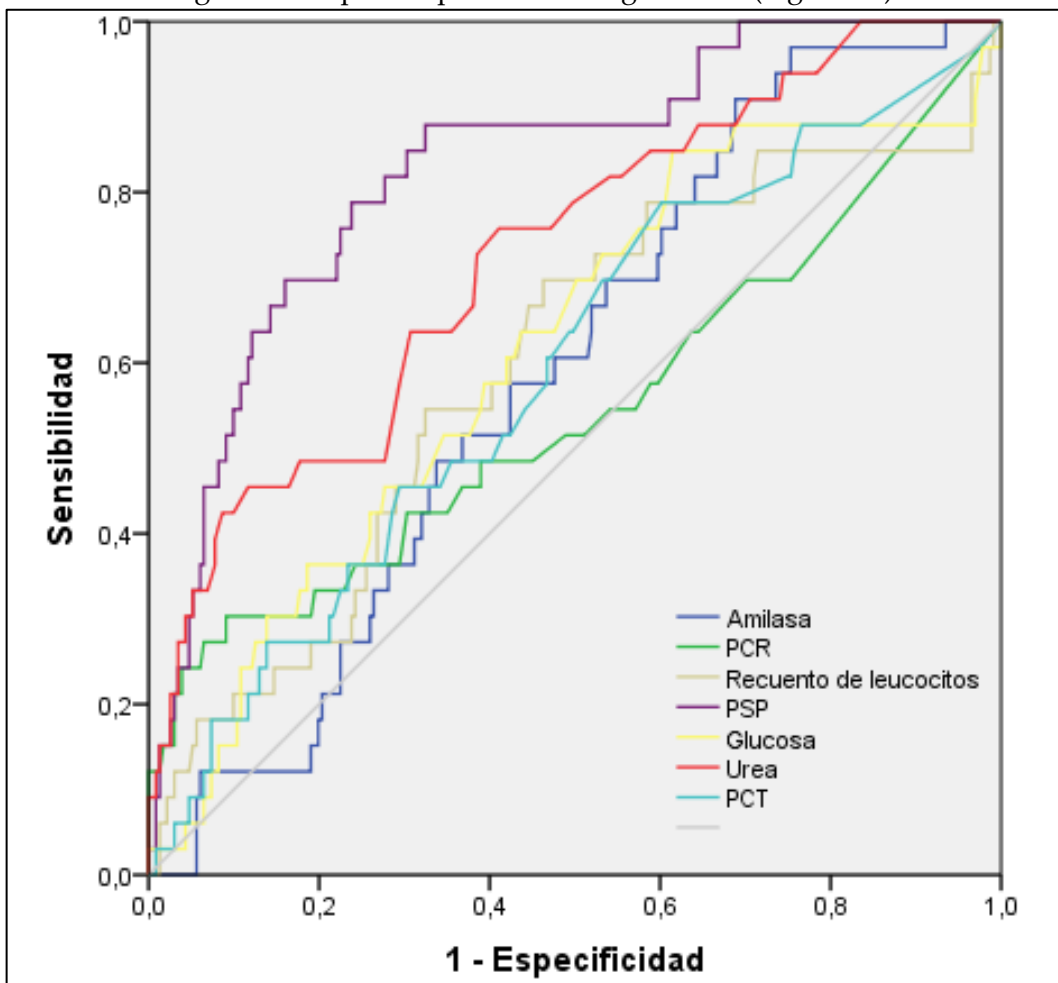


Figura 22. Curvas ROC para la predicción de gravedad de los biomarcadores al ingreso.

Cuando se analizó la capacidad de los biomarcadores para la predicción de la necesidad de ingreso en UCI, hasta 5 biomarcadores alcanzaron un rendimiento significativo [PSP (0,794), urea (0,652), creatinina (0,650), PCR (0,634) y recuento de leucocitos (0,644)], siendo el rendimiento de PSP significativamente más alto que el del resto de los biomarcadores (Figura 23).

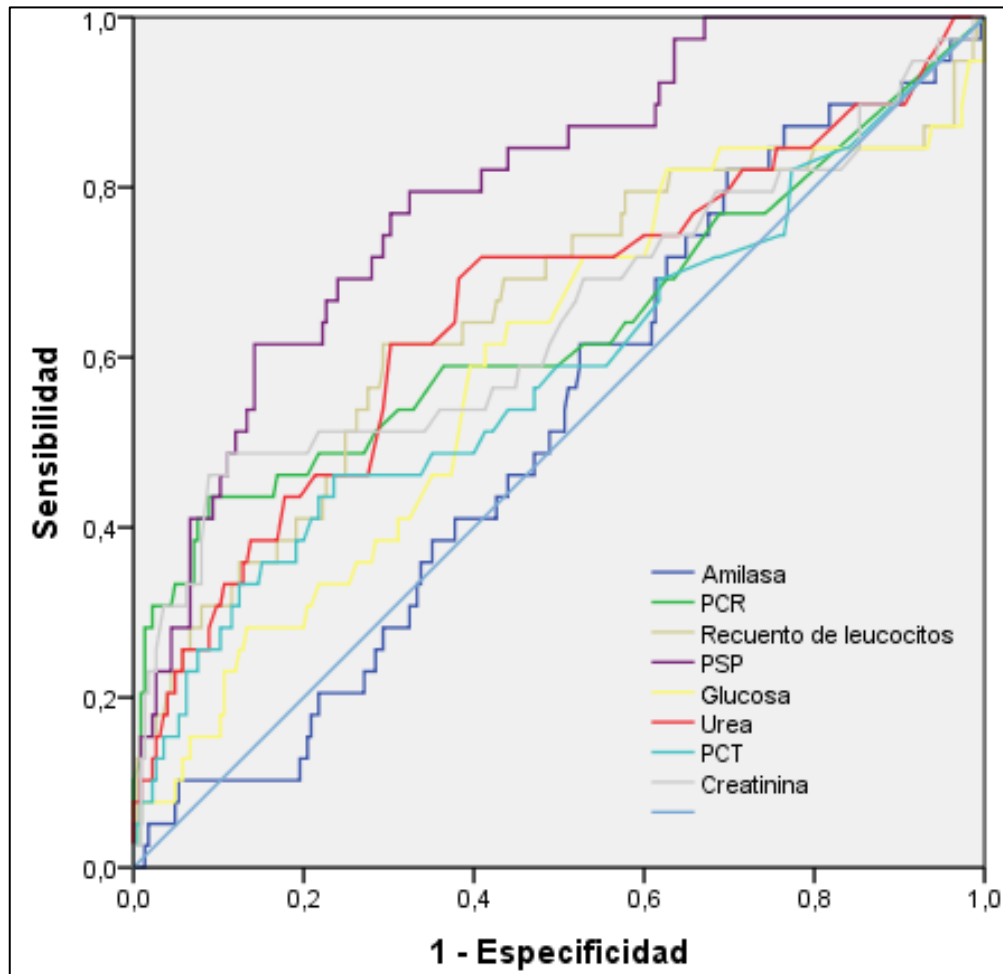


Figura 23. Curvas ROC para la predicción de ingreso en UCI de los biomarcadores al ingreso.

Finalmente, para la predicción de mortalidad hospitalaria, PCT, urea, creatinina y PSP presentaron un rendimiento significativo. Aunque numéricamente PSP fue de nuevo el biomarcador con mayor AUC ROC (0,794), la diferencia respecto a los otros 3 biomarcadores [urea (0,741), creatinina (0,788) y PCT (0,672)] no alcanzó la significación estadística (Figura 24).

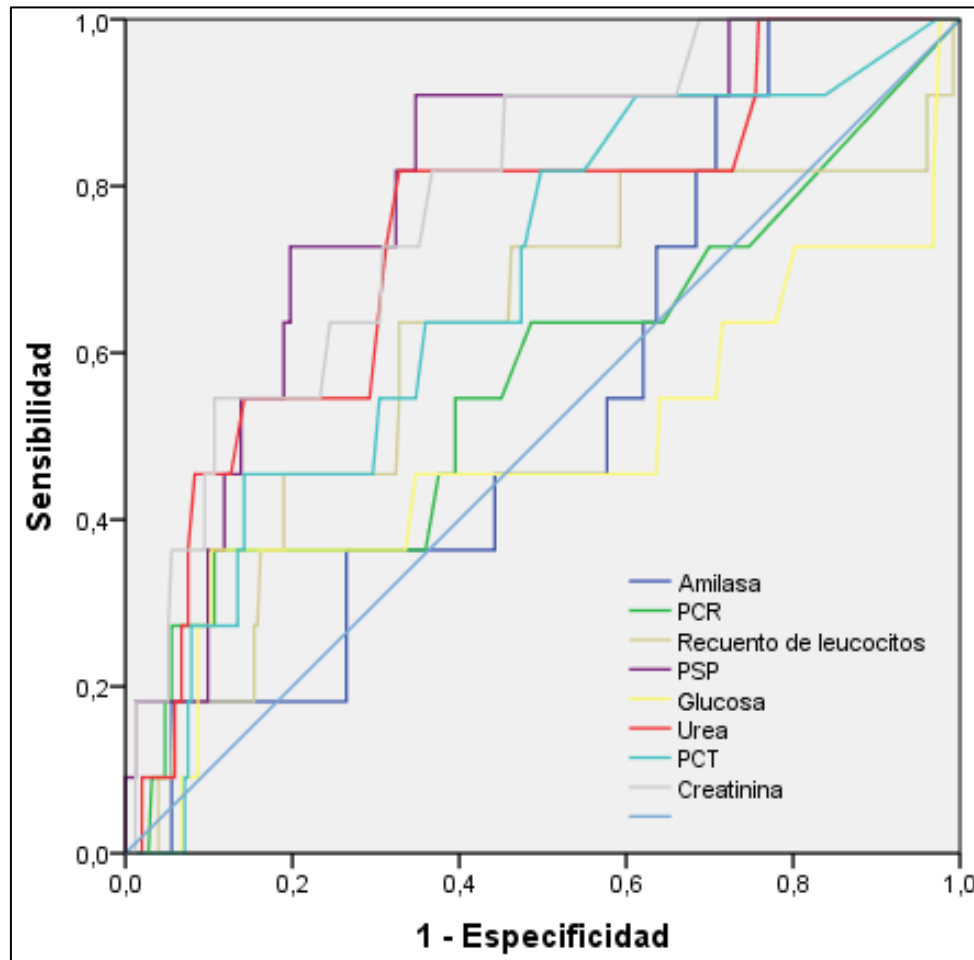


Figura 24. Curvas ROC para la predicción de mortalidad de los biomarcadores al ingreso.

5.4.2 Rendimiento de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso para la predicción del evento principal (gravedad) y los eventos secundarios (ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria)

La capacidad de los biomarcadores, medidos a las 48 horas de estancia hospitalaria, para identificar a aquellos pacientes con las formas más graves de PA, así como los puntos de corte óptimos y su rendimiento expresado como sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud, se recogen en la Tabla 5-13. De la misma forma, en la Tabla 5-14 y Tabla 5-15, se muestran los datos referentes a los eventos secundarios ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria, respectivamente. Se han analizado solo los biomarcadores que presentan diferencias significativas en sus concentraciones para los eventos estudiados a las 48 horas del ingreso en el SU.

Tabla 5-13. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en el SU para la predicción de la gravedad (leve-moderada vs grave-crítica).

Biomarcador	AUC (IC95%)	p	p de comparación vs PSP	IY	Cutoff	Se % (IC95%)	Sp % (IC95%)	CV+ (IC95%)	CV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
Amilasa (UI/L)	0,768 (0,711-0,819)	<0,0001	0,0115	0,55	318	82,1 (63,6-93,5)	72,3 (66,0-78,7)	2,3 (2,3-3,9)	0,2 (0,1-0,5)	27,6 (18,4-38,8)	97,0 (93,1-99,7)
PCR (mg/dL)	0,775 (0,719-0,824)	<0,0001	0,0064	0,43	18,4	80,6 (62,9-92,4)	62,7 (55,3-68,4)	2,1 (1,7-2,7)	0,3 (0,2-0,6)	22,7 (15,3-31,1)	95,9 (91,3-98,5)
					15,0 ^a	80,6 (62,5-92,5)	52,9 (46,1-59,6)	1,7 (1,4-2,1)	0,4 (0,2-0,8)	19,1 (12,7-26,9)	95,2 (89,8-98,2)
PCT (ng/mL)	0,803 (0,746-0,852)	<0,0001	0,0242	0,50	0,36	86,2 (68,3-96,1)	63,4 (56,4-70,0)	2,4 (1,9-3,0)	0,2 (0,1-0,5)	25,0 (16,7-34,5)	97,0 (92,5-99,2)
					0,50 ^a	75,8 (56,5-89,7)	66,8 (59,9-73,2)	2,3 (1,7-3,0)	0,4 (0,2-0,7)	24,4 (16,0-34,6)	95,1 (90,2-98,0)
Calcio (mg/dL)	0,800 (0,745-0,853)	<0,0001	0,0680	0,53	7,7	67,9 (41,9-66,5)	84,7 (79,0-89,4)	4,4 (2,9-6,7)	0,4 (0,2-0,7)	38,4 (24,9-52,5)	95,0 (90,8-97,8)
Urea (mg/dL)	0,886 (0,841-0,923)	<0,0001	0,359	0,63	52	83,9 (66,3-94,4)	81,4 (75,7-86,3)	4,5 (3,3-6,2)	0,2 (0,1-0,4)	38,8 (27,1-51,5)	97,3 (93,8-99,1)
					43 ^a	87,1 (70,2-96,4)	70,1 (63,6-76,1)	2,9 (2,3-3,7)	0,9 (0,1-0,5)	29,0 (20,1-39,4)	97,5 (93,7-99,3)
PSP (ng/mL)	0,891 (0,846-0,927)	<0,0001	-	0,68	345	93,5 (78,4-99,2)	74,1 (67,8-79,7)	3,6 (2,8-4,6)	0,1 (0,0-0,3)	33,7 (49,5-70,2)	98,8 (95,7-99,9)

Abreviaturas: PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSP: Pancreatic Stone Protein; IY: índice de Youden; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; CV+: coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: coeficiente de verosimilitud negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; Cutoff seleccionado para obtener el mayor índice de Youden; a: cutoff según las referencias [146,239]; valores predictivos calculados para una prevalencia = 11,2 %.

Tabla 5-14. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en el SU para la predicción de necesidad de ingreso en UCI

Biomarcador	AUC (IC95%)	p	p de comparación vs PSP	IY	Cutoff	Se % (IC95%)	Sp % (IC95%)	CV+ (IC95%)	CV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
Amilasa (UI/L)	0,743 (0,683-0,792)	<0,0001	0,0066	0,46	385	66,7 (49,0-81,4)	78,4 (72,6-83,6)	3,1 (2,2-4,3)	0,4 (0,3-0,7)	32,4 (22,0-44,3)	93,8 (89,4-96,8)
PCR (mg/dL)	0,832 (0,783-0,875)	<0,0001	0,0657	0,54	14,0	97,4 (86,5-99,9)	56,4 (49,8-62,8)	2,2 (1,9-2,6)	0,1 (0,0-0,3)	27,0 (19,8-35,1)	99,3 (95,9-100,0)
					15,0 ^a	94,7 (82,3-99,4)	56,4 (49,6-63,1)	2,2 (1,8-2,6)	0,1 (0,0-0,4)	27,5 (20,0-36,0)	98,4 (94,3-99,8)
PCT (ng/mL)	0,831 (0,776-0,876)	<0,0001	0,0907	0,56	0,91	74,8 (56,8-87,9)	79,3 (73,3-84,6)	3,8 (2,7-5,2)	0,3 (0,2-0,5)	38,9 (27,6-51,1)	95,5 (91,3-98,0)
					0,50 ^a	77,1 (59,9-89,6)	68,3 (61,4-74,7)	2,4 (1,9-3,2)	0,3 (0,2-0,6)	30,0 (20,8-40,6)	94,4 (89,3-97,6)
Creatinina (mg/dL)	0,769 (0,713-0,820)	<0,0001	0,0013	0,48	1,37	60,5 (43,4-76,0)	88,0 (82,9-92,0)	5,0 (3,2-7,9)	0,4 (0,3-0,7)	46,9 (32,5-61,7)	92,7 (88,3-95,9)
Calcio (mg/dL)	0,800 (0,743-0,850)	<0,0001	0,1249	0,49	7,8	65,9 (47,2-80,2)	83,2 (77,1-88,7)	3,9 (2,6-5,8)	0,4 (0,3-0,7)	41,0 (26,5-52,6)	93,0 (88,4-96,2)
Urea (mg/dL)	0,805 (0,763-0,859)	<0,0001	0,0209	0,55	47	78,9 (62,5-90,7)	77,6 (71,4-83,3)	3,5 (2,6-4,7)	0,2 (0,1-0,5)	38,5 (27,7-50,2)	95,4 (91,1-98,0)
					43 ^a	78,9 (62,7-90,4)	70,6 (64,0-76,6)	2,6 (2,1-3,5)	0,3 (0,2-0,6)	32,3 (22,9-42,7)	95,0 (90,3-97,8)
PSP (ng/mL)	0,887 (0,843-0,922)	<0,0001	-	0,69	330	94,7 (82,7-99,4)	73,5 (67,3-79,1)	3,6 (2,9-4,5)	0,1 (0,0-0,3)	40,4 (28,2-48,1)	98,8 (95,8-99,9)

Abreviaturas: PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSP: Pancreatic Stone Protein; IY: índice de Youden; UCI: unidad de cuidados intensivos; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; CV+: coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: coeficiente de verosimilitud negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; Cutoff seleccionado para obtener el mayor índice de Youden; a: cutoff según las referencias [146,239]; valores predictivos calculados para una prevalencia = 14,0 %.

Tabla 5-15. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores a las 48 horas del ingreso en el SU para la predicción de la mortalidad hospitalaria.

Biomarcador	AUC (IC95%)	p	p de comparación vs PSP	IY	Cutoff	Se % (IC95%)	Sp % (IC95%)	CV+ (IC95%)	CV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
Amilasa (UI/L)	0,729 (0,678-0,787)	0,0003	0,0568	0,42	198	88,8 (51,8-99,7)	53,3 (47,0-59,5)	1,9 (1,5-2,5)	0,2 (0,0-1,3)	6,2 (2,7-11,9)	99,3 (96,1-99,9)
PCR (mg/dL)	0,669 (0,610-0,725)	0,0554	0,0848	0,43	21,9	77,8 (40,0-97,2)	65,0 (59,0-70,8)	2,2 (1,5-3,3)	0,3 (0,1-1,2)	7,0 (2,9-13,9)	98,9 (95,9-99,9)
					15,0 ^a	77,7 (40,0-97,2)	49,8 (43,4-56,2)	1,5 (1,1-2,2)	0,4 (0,1-1,5)	5,3 (2,2-10,7)	98,4 (94,3-99,8)
PCT (ng/mL)	0,800 (0,749-0,852)	0,0001	0,3709	0,48	0,85	77,8 (40,0-97,2)	71,2 (65,1-76,9)	2,7 (1,8-4,0)	0,3 (0,1-1,1)	9,2 (3,8-18,1)	98,8 (95,9-99,9)
					0,50 ^a	77,7 (40,0-97,2)	63,1 (56,4-69,4)	2,1 (1,4-3,1)	0,3 (0,1-1,2)	7,8 (3,2-15,4)	98,6 (95,1-99,8)
Creatinina (mg/dL)	0,754 (0,696-0,806)	0,0041	0,1310	0,52	1,49	66,7 (29,9-92,5)	85,3 (80,3-89,5)	4,5 (2,6-7,9)	0,3 (0,2-1,0)	14,3 (5,4-28,5)	98,6 (95,9-99,7)
Calcio (mg/dL)	0,697 (0,636-0,754)	0,0535	0,2432	0,44	7,8	66,6 (29,9-92,5)	77,6 (71,8-82,8)	2,9 (1,8-5,0)	0,4 (0,2-1,1)	10,2 (3,8-20,8)	98,4 (95,4-99,7)
Urea (mg/dL)	0,736 (0,680-0,788)	0,0022	0,0501	0,39	49	66,6 (29,9-92,5)	73,9 (68,2-79,2)	2,5 (1,5-4,2)	0,4 (0,2-1,1)	8,1 (3,0-16,8)	98,5 (95,6-99,7)
					43 ^a	66,7 (29,9-92,5)	64,2 (57,8-70,2)	1,8 (1,1-3,0)	0,5 (0,2-1,3)	6,5 (2,4-13,5)	98,1 (94,6-99,6)
PSP (ng/mL)	0,837 (0,786-0,881)	<0,0001	-	0,56	345	88,9 (51,8-99,7)	67,8 (61,8-73,4)	2,7 (2,1-3,7)	0,1 (0,0-1,0)	9,0 (4,0-16,9)	99,4 (96,9-99,9)

Abreviaturas: PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSP: Pancreatic Stone Protein; IY: índice de Youden; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; CV+: coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: coeficiente de verosimilitud negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; Cutoff seleccionado para obtener el mayor índice de Youden; a: cutoff según las referencias [146,239]; valores predictivos calculados para una prevalencia = 3,6 %.

Todos los biomarcadores analizados presentaron un rendimiento significativo, expresado como AUC ROC, para la identificación de las formas más graves de PA. Aunque PSP presentó el AUC numéricamente más alto (0,891), la diferencia no fue significativa en comparación con la urea (0,886) y el calcio (0,800) (Figura 25).

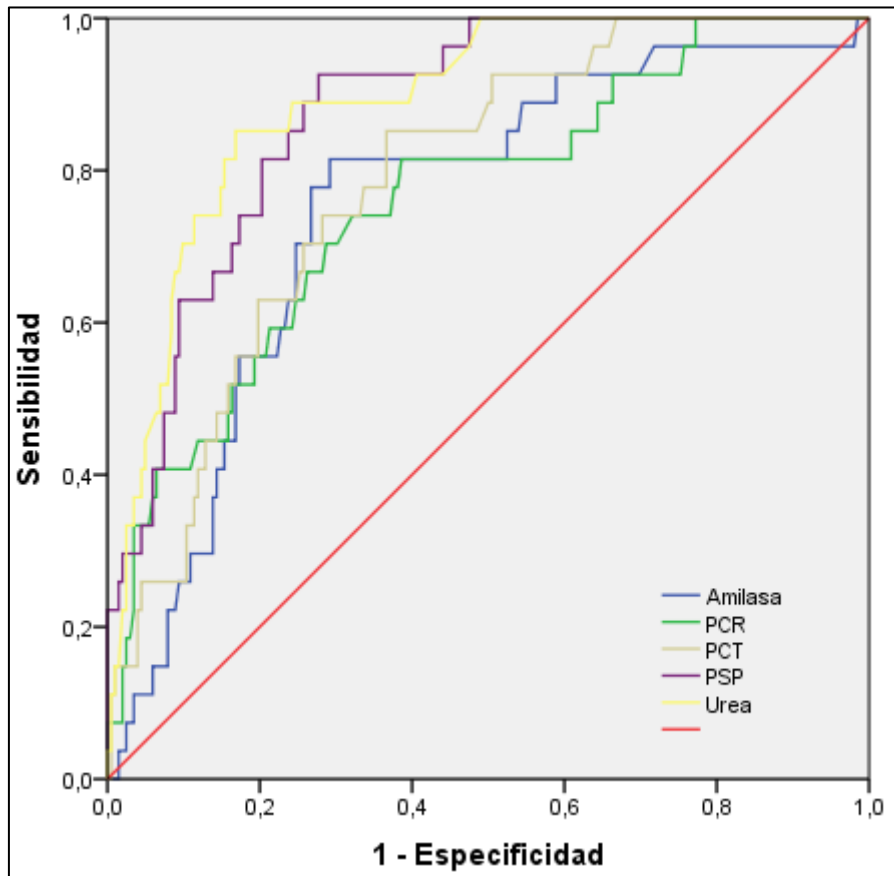


Figura 25. Curvas ROC para la predicción de gravedad de los biomarcadores a las 48 horas.

Respecto a la capacidad de predicción de la necesidad de ingreso en UCI, de nuevo PSP presentó el mayor rendimiento, con un AUC ROC de 0,887, aunque la diferencia sólo fue significativa cuando se comparó con la amilasa (0,743), creatinina (0,690) y urea (0,805) (Figura 26).

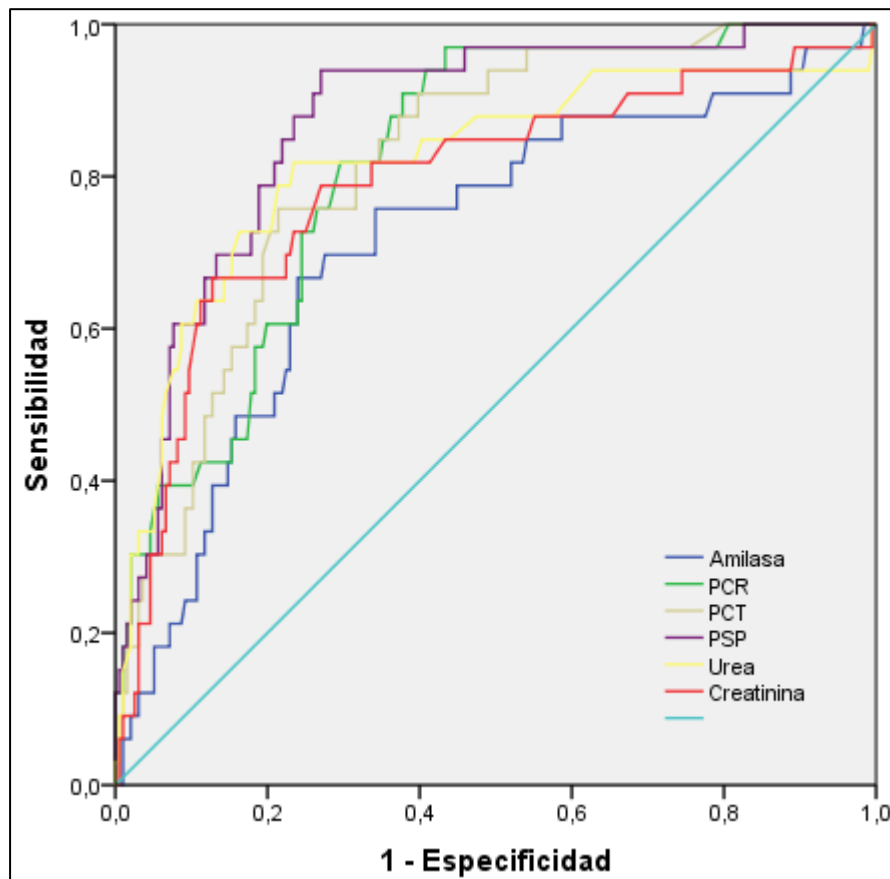


Figura 26. Curvas ROC para la predicción de ingreso en UCI de los biomarcadores a las 48 horas.

Por último, cuando se analizó el rendimiento de los biomarcadores para predecir la mortalidad hospitalaria, PSP presentó un AUC ROC de 0,837 (0,786-0,881), significativamente mayor que la del resto de biomarcadores, excepto cuando se comparó con la de la urea (AUC ROC: 0,736 [0,680-0,788]), aunque la comparación entre ambas mostró también una tendencia a la significación ($p=0,0501$) (Figura 27).

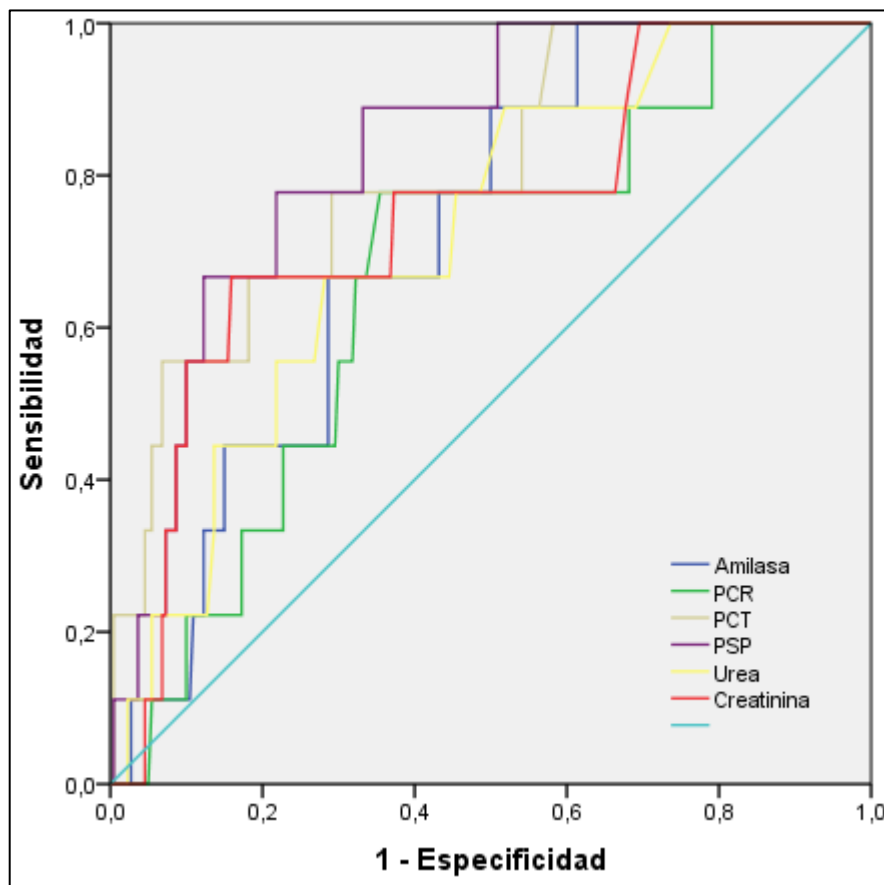


Figura 27. Curvas ROC para la predicción de mortalidad de los biomarcadores a las 48 horas.

La capacidad de los biomarcadores medidos a las 48 horas para predecir la gravedad del episodio, la necesidad de ingreso en UCI y la mortalidad hospitalaria fue, en general, superior a la alcanzada en el ingreso. Tan solo la PSP y la urea han detectado de manera significativa los casos graves (evento principal del estudio) al ingreso y a las 48 horas de este, en base a sus AUC ROC (Tabla 5-16).

Tabla 5-16. Comparativa de la capacidad de predicción de los biomarcadores en función del tiempo de extracción.

Biomarcador	AUC ROC en función del evento y tiempo de extracción					
	Gravedad		Ingreso en UCI		Mortalidad hospitalaria	
	0 horas	48 horas	0 horas	48 horas	0 horas	48 horas
Amilasa	0,586	0,768 ^a	0,517	0,743 ^a	0,535	0,729 ^a
PCR	0,545	0,775 ^a	0,634 ^a	0,832 ^a	0,566	0,669
PCT	0,592	0,803 ^a	0,573	0,831 ^a	0,672 ^a	0,800 ^a
Leucocitos	0,596 ^a	-	0,644 ^a	-	0,611	-
Creatinina	*	*	0,650 ^a	0,769 ^a	0,788 ^a	0,754 ^a
Calcio	-	0,800 ^a	-	0,800 ^a	-	0,697
Urea	0,728 ^a	0,886 ^a	0,652 ^a	0,805 ^a	0,741 ^a	0,736 ^a
PSP	0,828 ^a	0,891 ^a	0,794 ^a	0,887 ^a	0,794 ^a	0,837 ^a

Abreviaturas: PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSP: Pancreatic Stone Protein; UCI: unidad de cuidados intensivos; -: no se calculó la capacidad predictiva de los biomarcadores para los que no se encontraron diferencias significativas en sus concentraciones; *: no se calculó la capacidad predictiva para el evento gravedad de las variables que forman parte de la definición de dicho evento; a: AUC ROC con una significación $p < 0,05$.

5.5 DESARROLLO Y AJUSTE DE UN MODELO PREDICTOR DE GRAVEDAD

La Tabla 5-17 muestra el análisis bivalente de las variables edad, dislipemia, urea, glucosa y PSP, que han mostrado diferencias significativas para el evento gravedad (Tabla 5-1 y Tabla 5-5) y las variables IMC, diabetes, hipertensión, PCR, PCT, hematocrito y calcio, que según la bibliografía pueden predecir de manera adecuada los cursos graves de la enfermedad.

Tabla 5-17. Análisis bivalente y multivalente para el evento gravedad al ingreso en el SU.

Variable	Análisis bivalente		Análisis multivalente	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad	1,032 (1,007-1,057)	0,012	1,015 (0,987-1,044)	0,287
IMC	0,987 (0,910-1,071)	0,754	-	-
Diabetes	0,971 (0,399-2,366)	0,949	-	-
Hipertensión	1,567 (0,737-3,330)	0,243	-	-
Dislipemia	2,772 (1,323-5,807)	0,007	1,874 (0,822-4,272)	0,135
PCR	1,077 (1,035-1,120)	<0,001	1,028 (0,978-1,081)	0,270
PCT	1,032 (0,968-1,099)	0,337	-	-
Hematocrito	1,043 (0,972-1,119)	0,243	-	-
Urea	1,030 (1,016-1,043)	<0,001	1,022 (1,009-1,036)	0,001
Calcio	0,668 (0,362-1,233)	0,197	-	-
Glucosa	1,004 (0,999-1,009)	0,114	-	-
PSP	1,001 (1,000-1,002)	0,003	1,000 (1,000-1,001)	0,056

Abreviaturas: OR: odd ratio; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína c reactiva; PCT: procalcitonina; PSP: Pancreatic Stone Protein. Los OR y la p del análisis multivalente para las variables que salen del modelo (edad, dislipemia y PCR) están obtenidos en el momento de su exclusión, por lo que los biomarcadores urea y PSP no 113endi ajustados por estas variables.

El análisis univariante asocia edad, dislipemia, PCR, urea y PSP con la gravedad. Tras incluir estas variables en el análisis multivalente tan sólo la urea y el PSP se mantuvieron en el modelo final ($p < 0,10$) como predictores independientes de la gravedad del episodio de PA (Tabla 5-17).

5.5.1 Cumplimiento de los supuestos del modelo

Los requisitos que deben cumplirse para poder obtener un modelo válido son: independencia de los errores, linealidad con el logit, ausencia de colinealidad entre las variables predictoras, ausencia de valores influyentes, ausencia de valores alejados, equidispersión y adecuado tamaño muestral para el número de variables predictoras incluidas en el modelo. Tras aplicar los estadísticos descritos en el apartado de material y métodos, es necesaria la transformación a logaritmo de la variable PSP por el incumplimiento del supuesto de linealidad con el logit.

5.5.2 Comprobación del ajuste del modelo

La Tabla 5-18 muestra el ajuste individual y global del modelo generado.

Tabla 5-18. Valoración del ajuste del modelo a las 0 horas del ingreso al SU para predecir la gravedad.

Modelo	Variables	B	Error estándar	Wald (p)	R ² de Nagelkerke	p de H-L
Modelo-0h	LnPSP	1,189	0,289	16,9 (<0,001)	0,305	0,157
	Urea	0,016	0,006	5,9 (0,015)		
	Constante	-10,047	1,780			

Abreviaturas: H-L: Prueba de Hosmer-Lemeshow; SU: Servicio de Urgencias.

El ajuste individual valorado por el estadístico de Wald indicó que las variables incluidas en el modelo tienen significación estadística ($p < 0,05$). El modelo ajusta bien, ya que la prueba de Hosmer Lemeshow es $p > 0,10$. Estos resultados concluyen que el modelo es válido para predecir el evento gravedad.

Por lo tanto, con los resultados obtenidos y, de acuerdo a lo previamente descrito en material y métodos, en la Tabla 5-19 se muestra el modelo definitivo. Este modelo lo denominamos APS-SL.

Tabla 5-19. Modelo APS-SL.

Modelo	Cálculo del modelo
APS-SL	$0,016 * [\text{Urea}] + 1,189 * \text{Ln}[\text{PSP}]$

Abreviaturas: APS-SL: Acute Pancreatitis Severity-Santa Lucía; PSP: Pancreatic Stone Protein.

5.6 RENDIMIENTO DE LAS ESCALAS PARA LA PREDICCIÓN DE GRAVEDAD, NECESIDAD DE INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD HOSPITALARIA: COMPARACIÓN CON EL MODELO APS-SL

5.6.1 Rendimiento de las escalas al ingreso para la predicción del evento principal (gravedad) y los eventos secundarios (ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria)

En la Tabla 5-20 se muestra la capacidad predictiva del evento gravedad del modelo APS-SL, fin para el que fue diseñado, y de tres de las escalas usadas habitualmente en la rutina asistencial (BISAP, PANC 3 y SOFA), además del estudio comparativo y la valoración de la inclusión del biomarcador PSP en estas escalas. En la Tabla 5-21 y Tabla 5-22 se muestran los resultados de la evaluación de la capacidad predictiva de las escalas para los eventos secundarios necesidad de ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria, respectivamente.

Tabla 5-20. Rendimiento diagnóstico de las escalas al ingreso en el SU para la predicción de la gravedad (leve-moderada vs grave-crítica).

Escala	AUC (IC95%)	p	p de comparación vs APS-SL	IY	Cutoff	Se % (IC95%)	Sp % (IC95%)	CV+ (IC95%)	CV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
SOFA	0,582 (0,521-0,642)	0,1010	<0,0001	0,15	1	60,6 (42,7-77,4)	50,9 (43,5-56,7)	1,3 (1,1-1,5)	0,8 (0,5-1,2)	14,6 (9,0-21,2)	90,1 (83,6-94,6)
PANC 3	0,655 (0,594-0,711)	0,0004	0,0016	0,23	1	90,3 (75,1-98,3)	31,2 (26,6-38,1)	1,3 (1,1-1,5)	0,3 (0,1-0,9)	15,2 (10,9-21,7)	96,2 (89,1-99,0)
BISAP	0,755 (0,690-0,805)	<0,0001	0,0723	0,42	2	75,3 (57,7-88,9)	66,9 (60,6-72,1)	2,2 (1,7-2,9)	0,4 (0,2-0,7)	24,0 (16,8-33,5)	95,2 (90,4-97,9)
APS-SL	0,840 (0,791-0,882)	<0,0001	-	0,59	8,5	72,7 (54,5-86,7)	85,9 (80,9-90,4)	5,2 (3,5-7,6)	0,3 (0,2-0,6)	42,1 (29,1-55,9)	95,7 (92,1-98,0)
SOFA + PSP	0,661 (0,601-0,717)	0,0004	<0,0001	0,23	2	78,8 (62,0-91,6)	44,3 (37,1-50,2)	1,4 (1,1-1,7)	0,5 (0,2-0,9)	16,7 (11,1-23,5)	93,2 (87,4-97,4)
PANC 3 + PSP	0,789 (0,735-0,836)	<0,0001	0,1946	0,48	2	81,8 (64,9-93,9)	66,8 (60,8-72,2)	2,4 (1,9-3,1)	0,3 (0,1-0,6)	25,6 (17,7-35,2)	96,3 (92,2-98,6)
BISAP + PSP	0,830 (0,780-0,873)	<0,0001	0,7659	0,53	3	69,7 (51,8-84,4)	82,9 (77,6-87,6)	4,5 (2,9-5,9)	0,4 (0,2-0,6)	36,5 (24,7-49,6)	95,1 (91,2-97,6)

Abreviaturas: PSP: Pancreatic Stone Protein; IY: índice de Youden; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; CV+: coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: coeficiente de verosimilitud negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; BISAP: Bedside 116endimie Severity in Acute Pancreatitis; APS-SL: Acute Pancreatitis Severity-Santa Lucía; valores predictivos calculados para una prevalencia = 12,4 %.

Tabla 5-21. Rendimiento diagnóstico de las escalas al ingreso en el SU para la predicción de necesidad de ingreso en UCI

Escala	AUC (IC95%)	P	p de comparación vs BISAP + PSP	IY	Cutoff	Se % (IC95%)	Sp % (IC95%)	CV+ (IC95%)	CV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
SOFA	0,619 (0,557-0,678)	0,0180	<0,0001	0,19	5	25,0 (12,4-41,2)	93,7 (89,2-96,0)	4,0 (1,9-8,5)	0,8 (0,7-1,0)	41,7 (22,0-63,6)	87,4 (82,4-91,5)
PANC 3	0,696 (0,637-0,750)	<0,0001	0,0072	0,28	1	95,1 (83,5-99,4)	35,4 (29,4-41,7)	1,5 (1,3-1,7)	0,2 (0,0-0,5)	19,7 (14,4-25,9)	97,8 (92,1-99,7)
BISAP	0,762 (0,706-0,811)	<0,0001	0,0016	0,43	2	75,6 (59,7-87,6)	69,1 (62,9-74,8)	2,4 (1,9-3,2)	0,3 (0,2-0,6)	29,0 (20,6-38,5)	94,4 (90,0-97,3)
APS-SL	0,797 (0,744-0,844)	<0,0001	0,5128	0,47	7,6	85,0 (70,2-94,0)	61,8 (55,3-68,1)	2,2 (1,8-2,6)	0,2 (0,1-0,5)	28,1 (20,3-37,0)	95,9 (91,3-98,5)
SOFA + PSP	0,673 (0,614-0,729)	0,0004	0,0017	0,48	4	47,6 (31,1-63,8)	82,4 (76,9-87,2)	2,7 (1,8-4,2)	0,6 (0,5-0,9)	32,3 (20,5-45,4)	90,1 (85,8-93,9)
PANC 3 + PSP	0,800 (0,747-0,846)	<0,0001	0,6166	0,51	2	82,5 (67,2-92,9)	68,1 (62,0-74,5)	2,6 (2,1-3,3)	0,3 (0,1-0,5)	31,4 (22,7-41,2)	95,7 (91,4-98,3)
BISAP + PSP	0,819 (0,767-0,863)	<0,0001	-	0,49	3	65,0 (48,9-79,3)	83,8 (77,9-88,7)	4,0 (2,9-5,8)	0,4 (0,3-0,6)	41,3 (29,0-54,4)	93,2 (88,8-96,2)

Abreviaturas: PSP: Pancreatic Stone Protein; IY: índice de Youden; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; CV+: coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: coeficiente de verosimilitud negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; BISAP: Bedside 117endimie Severity in Acute Pancreatitis; APS-SL: Acute Pancreatitis Severity-Santa Lucía; valores predictivos calculados para una prevalencia = 14,6 %.

Tabla 5-22. Rendimiento diagnóstico de las escalas al ingreso en el SU para la predicción de la mortalidad hospitalaria.

Escala	AUC (IC95%)	P	p de comparación vs APS-SL	IY	Cutoff	Se % (IC95%)	Sp % (IC95%)	CV+ (IC95%)	CV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
SOFA	0,716 (0,659-0,769)	0,0049	0,0904	0,42	2	90,9 (58,7-99,8)	52,5 (46,5-58,6)	1,9 (1,5-2,4)	0,2 (0,0-1,1)	7,1 (3,5-12,7)	99,3 (96,2-99,9)
PANC 3	0,576 (0,514-0,636)	0,2155	0,0114	0,21	1	90,9 (58,7-99,8)	31,8 (26,4-37,7)	1,3 (1,1-1,6)	0,3 (0,0-1,9)	5,1 (2,4-9,1)	98,9 (93,9-99,9)
BISAP	0,715 (0,657-0,768)	0,0094	0,0083	0,34	2	72,7 (39,0-94,0)	64,1 (58,2-69,8)	2,0 (1,4-3,0)	0,4 (0,2-1,1)	7,5 (3,3-14,2)	98,3 (95,2-99,7)
APS-SL	0,806 (0,753-0,851)	<0,0001	-	0,57	8,7	72,7 (39,0-94,0)	84,0 (79,2-88,3)	4,6 (2,9-7,2)	0,3 (0,1-0,9)	16,8 (7,3-29,7)	98,6 (96,0-99,7)
SOFA + PSP	0,768 (0,712-0,817)	0,0005	0,4139	0,52	3	90,9 (58,7-99,8)	60,7 (54,6-66,7)	2,3 (1,8-2,9)	0,2 (0,0-0,9)	9,0 (4,4-15,8)	99,5 (97,0-99,9)
PANC 3 + PSP	0,735 (0,678-0,785)	<0,0001	0,2801	0,45	2	81,8 (48,2-97,8)	62,6 (54,4-68,3)	2,2 (1,6-3,0)	0,3 (0,1-0,9)	8,6 (4,1-15,3)	98,8 (95,6-99,9)
BISAP + PSP	0,790 (0,736-0,837)	0,0003	0,5283	0,51	3	72,7 (39,0-94,0)	78,6 (73,6-83,3)	3,4 (2,3-5,2)	0,4 (0,1-0,9)	12,7 (5,6-23,5)	98,5 (95,8-99,7)

Abreviaturas: PSP: Pancreatic Stone Protein; IY: índice de Youden; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; CV+: coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: coeficiente de verosimilitud negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; BISAP: Bedside 118endimie Severity in Acute Pancreatitis; APS-SL: Acute Pancreatitis Severity-Santa Lucía; valores predictivos calculados para una prevalencia = 3,6 %.

De las tres escalas analizadas y de uso habitual en la práctica clínica, BISAP presentó mejor rendimiento para predecir la gravedad (0,755). La incorporación del biomarcador PSP a dichas escalas mejoró de manera significativa el valor predictivo de estas. El modelo APS-SL es el que presenta la mayor área bajo la curva en la captación de los casos graves (0,840) frente al resto de escalas, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la escala BISAP + PSP (0,830) (Figura 28).

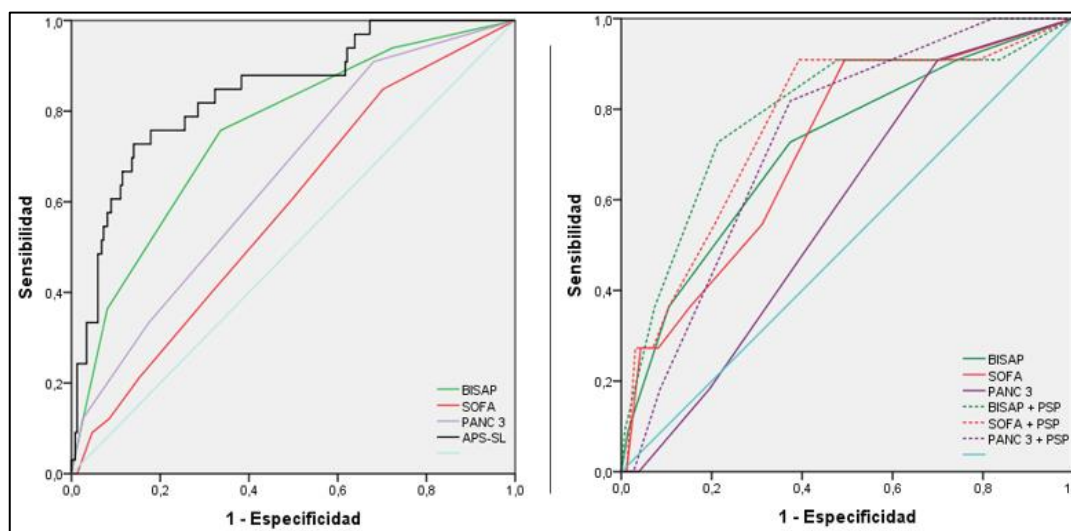


Figura 28. Curvas ROC de las escalas convencionales y APS-SL en la predicción de gravedad (a la izquierda). Curvas ROC de las escalas convencionales con y sin PSP en la predicción de gravedad (a la derecha).

En relación a los valores predictivos de necesidad de ingreso en UCI, la Tabla 5-21 muestra que BISAP fue la escala con mayor AUC (0,762) entre las escalas habituales. De nuevo, la incorporación del biomarcador PSP mejora de manera significativa el valor predictivo en todas ellas. La escala BISAP + PSP se muestra como la escala con mejor rendimiento pronóstico de ingreso a UCI (0,819), pero sin diferencias significativas con el modelo APS-SL (0,797) y PANC 3 + PSP (0,800) (Figura 29).

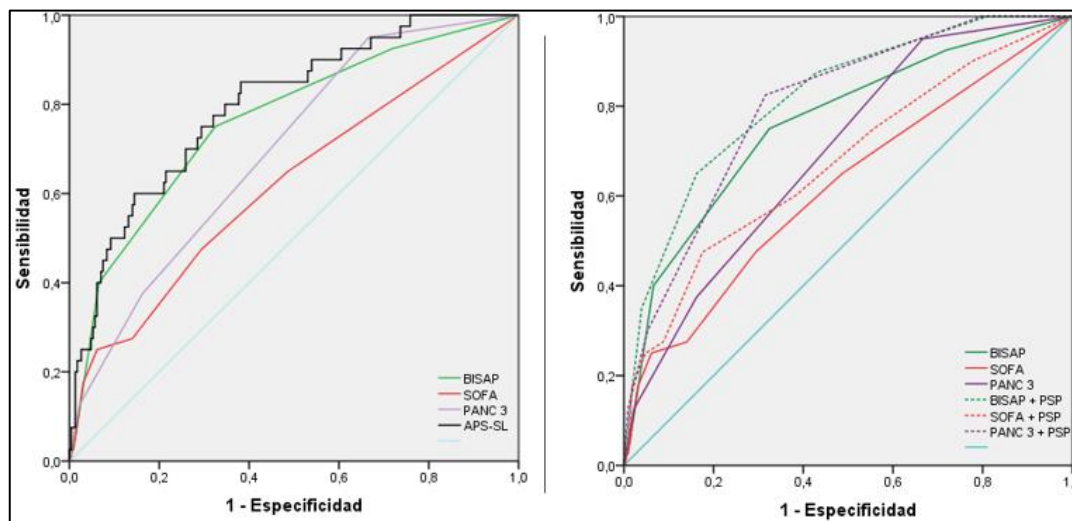


Figura 29. Curvas ROC de las escalas convencionales y APS-SL en la predicción de ingreso en UCI (a la izquierda). Curvas ROC de las escalas convencionales con y sin PSP en la predicción de ingreso en UCI (a la derecha).

La evaluación del evento mortalidad debe ser interpretada con cautela, ya que, al ser un evento con baja prevalencia (3,6 %), la adición del biomarcador PSP a las escalas o el propio modelo APS-SL incumplen el supuesto del tamaño muestral descrito en material y métodos. El modelo APS-SL presentó el mayor AUC (0,806) y la incorporación del biomarcador PSP a las escalas mejora sus rendimientos (Tabla 5-22) (Figura 30).

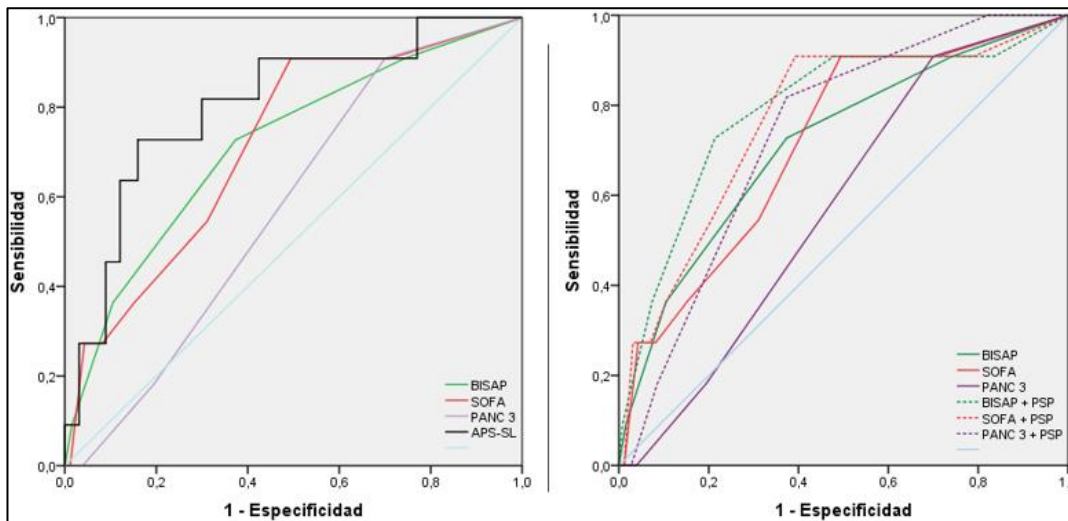


Figura 30. Curvas ROC de las escalas convencionales y APS-SL en la predicción de mortalidad (a la izquierda). Curvas ROC de las escalas convencionales con y sin PSP en la predicción de mortalidad (a la derecha).

5.6.2 Rendimiento del modelo APS-SL calculado a las 48 horas del ingreso para la predicción de los diferentes eventos

Tabla 5-23. Rendimiento diagnóstico del modelo APS-SL a las 48 horas del ingreso en el SU para la predicción de gravedad, necesidad de ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria.

Modelo	Finalidad pronóstica	AUC (IC95%)	p	IY	Cutoff	Se % (IC95%)	Sp % (IC95%)	CV+ (IC95%)	CV- (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
APS-SL	Gravedad	0,914 (0,872-0,946)	<0,0001	0,72	8,1	90,3 (74,3-98,0)	82,1 (76,2-87,7)	5,0 (3,6-6,9)	0,1 (0,0-0,3)	41,3 (29,3-54,5)	98,3 (95,3-99,7)
	UCI	0,892 (0,847-0,928)	<0,0001	0,70	8,1	86,9 (71,9-95,6)	83,4 (77,7-88,2)	5,2 (3,8-7,3)	0,2 (0,1-0,4)	48,5 (36,2-61,0)	97,2 (93,7-99,1)
	Mortalidad	0,827 (0,775-0,872)	<0,0001	0,61	8,6	77,8 (40,8-97,1)	82,5 (77,1-87,0)	4,4 (2,9-6,9)	0,3 (0,1-0,9)	14,3 (5,8-27,6)	99,0 (96,4-99,9)

Abreviaturas: IY: índice de Youden; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; CV+: coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: coeficiente de verosimilitud negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; APS-SL: Acute Pancreatitis Severity-Santa Lucía; valores predictivos calculados con una prevalencia de 11,2 %, 14,0 % y 3,6 % para gravedad, ingreso en UCI y mortalidad, respectivamente.

La Tabla 5-23 muestra la capacidad predictiva de gravedad (0,914), de necesidad de ingreso en UCI (0,892) y de mortalidad hospitalaria (0,827) del modelo APS-SL, calculada en función de las concentraciones de los biomarcadores, urea y PSP, medidos a las 48 horas del ingreso (Figura 31).

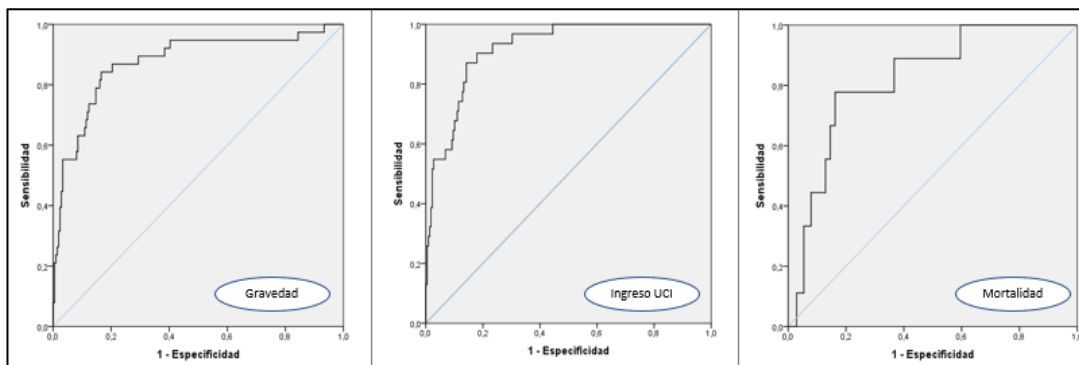


Figura 31. Curvas ROC para el pronóstico de gravedad, ingreso en UCI y mortalidad (de izquierda a derecha) para el modelo APS-SL.

5.6.3 Probabilidad de sufrir un evento (PA grave, ingreso en UCI o mortalidad hospitalaria) en función del valor obtenido en las escalas

Para finalizar el análisis de los resultados de este estudio, se optimizó el modelo APS-SL estableciendo dos puntos de corte, el primero (*rule-out*) de máxima sensibilidad (100 %) para una especificidad como mínimo del 50 %, para identificar al grupo de pacientes con bajo riesgo de sufrir un curso grave de la enfermedad, y el segundo (*rule-in*) de máxima especificidad (90 %) para una sensibilidad como mínimo del 50 %, para detectar el grupo de pacientes que con una alta probabilidad sufrirán un curso grave de la enfermedad.

La Tabla 5-24 muestra la probabilidad que tiene un paciente de sufrir una PA grave, de ingresar en UCI o de fallecer, en función de la puntuación obtenida en el modelo APS-SL.

Tabla 5-24. Probabilidad de sufrir un evento (PA grave, necesidad de ingreso en UCI o mortalidad hospitalaria) en función de la puntuación obtenida en el modelo APS-SL.

Modelo APS-SL al ingreso al SU				
Puntuación	Total 268 (100%)	PA grave y crítica 33 (12,3%)	Ingreso en UCI 40 (14,9%)	Mortalidad 11 (4,1%)
<6,7	76 (28,4%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)	0 (0,0%)
6,7-8,9	139 (51,8%)	11 (7,9%)	16 (11,6%)	3 (2,2%)
>8,9	53 (19,8%)	22 (41,5%)	22 (41,5%)	8 (15,9%)
Modelo APS-SL a las 48 horas del ingreso en el SU				
Puntuación	Total 249 (100%)	PA grave y crítica 31 (12,4%)	Ingreso en UCI 38 (15,3%)	Mortalidad 9 (3,6%)
<6,7	106 (42,6%)	0 (0,0%)	2 (1,9%)	0 (0,0%)
6,7-8,9	96 (38,5%)	9 (9,4%)	16 (16,7%)	3 (3,1%)
>8,9	47 (18,9%)	22 (46,8%)	25 (53,2%)	6 (12,8%)

Abreviaturas: SU: Servicio de Urgencias; PA: pancreatitis aguda; UCI: unidad de cuidados intensivos; APS-SL: Acute Pancreatitis Severity-Santa Lucía. Punto de corte de máxima sensibilidad: 6,7 y punto de corte de máxima especificidad: 8,9 para la detección de procesos graves al ingreso al SU.

Al ingreso, 76 pacientes (28,4 %) han obtenido una puntuación menor a 6,7 puntos en el modelo APS-SL. El porcentaje de PA grave, necesidad de ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria en este grupo de pacientes es 0,0 %, 2,6 % y 0,0 %, respectivamente. En cambio, los pacientes con una puntuación mayor a 8,9 puntos tienen una probabilidad de sufrir una PA grave, necesitar ingreso en UCI o fallecer del 41,5 %, 41,5 % y 15,9 %, respectivamente.

Si aplicamos el modelo APS-SL a las 48 horas del ingreso en el SU, no obtenemos ningún caso grave ni fallecido y tan solo 2 (1,9 %) necesitan ingresar en UCI con una puntuación menor de 6,7 puntos. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes con más de 8,9 puntos sufren un proceso grave (46,8 %) e ingresan en UCI (53,2 %), y hasta el 12,8 % fallecen.

La Tabla 5-25 muestra la probabilidad de sufrir una PA grave, de ingresar en UCI o de fallecer en función de la puntuación obtenida en las escalas convencionales.

Tabla 5-25. Probabilidad de sufrir un evento (PA grave, necesidad de ingreso en UCI o mortalidad hospitalaria) en función de la puntuación obtenida en las escalas convencionales.

Escala PANC 3				
Puntuación	Total 268 (100%)	PA grave y crítica 33 (12,3%)	Ingreso en UCI 40 (14,9%)	Mortalidad 11 (4,1%)
0	78 (29,1%)	3 (3,8%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)
1	138 (51,5%)	19 (13,8%)	23 (16,7%)	8 (5,8%)
2	42 (15,7%)	7 (16,7%)	10 (23,8%)	2 (4,8%)
3	10 (3,7%)	4 (40,0%)	5 (50,0%)	0 (0,0%)
Escala SOFA				
Puntuación	Total 268 (100%)	PA grave y crítica 33 (12,3%)	Ingreso en UCI 40 (14,9%)	Mortalidad 11 (4,1%)
0	75 (28,0%)	5 (6,7%)	8 (10,7%)	1 (1,3%)
1	56 (20,9%)	8 (14,3%)	6 (10,7%)	0 (0,0%)
2	51 (19,0%)	7 (13,7%)	7 (13,7%)	4 (7,8%)
3	43 (16,0%)	6 (14,0%)	8 (18,6%)	2 (4,7%)
≥4	43 (16,0%)	7 (16,3%)	11 (25,6%)	4 (9,3%)
Escala BISAP				
Puntuación	Total 268 (100%)	PA grave y crítica 33 (12,3%)	Ingreso en UCI 40 (14,9%)	Mortalidad 11 (4,1%)
0	67 (25,0%)	2 (3,0%)	3 (4,5%)	1 (1,5%)
1	97 (36,2%)	6 (6,2%)	7 (7,2%)	2 (2,1%)
2	73 (27,2%)	13 (17,8%)	14 (19,2%)	4 (5,5%)
≥3	31 (11,6%)	12 (36,4%)	16 (40,0%)	4 (12,9%)

Abreviaturas: PA: pancreatitis aguda; UCI: unidad de cuidados intensivos; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; BISAP: Bedside 125endimie Severity in Acute Pancreatitis. Los grupos inferiores a 10 pacientes con mismas puntuaciones o superiores se han unificado.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La PA es considerada una enfermedad evolutiva, sistémica y dinámica, en la que la mayoría de los casos son leves y se resuelven en pocos días, pero aproximadamente un 20 % pueden derivar en cursos graves con complicaciones, que necesitarán cuidados intensivos [240]. Disponer de una herramienta que detecte a estos pacientes de forma temprana, simple, no invasiva, económica e independiente de la etiología o de enfermedades concomitantes, supone un reto para el sistema sanitario.

El objetivo de este trabajo es la evaluación de la utilidad predictiva de gravedad del biomarcador PSP en PA. Existen numerosos artículos y textos que valoran otros biomarcadores, escalas analíticas y clínicas. Por el contrario, después de una búsqueda bibliográfica exhaustiva, no hemos encontrado ningún estudio que haya analizado la concentración sanguínea de PSP en PA. Debido a esto, en este capítulo vamos a comparar los estudios publicados con características similares al nuestro en cuanto a población y parámetros clínicos y analíticos. Todos los estudios usados en la comparación cumplen el requisito de usar criterios similares para estratificar la gravedad. De esta forma, garantizamos que los resultados obtenidos con el biomarcador PSP puedan ser extrapolables a otras poblaciones.

6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La Tabla 6-1 muestra la comparación de nuestra población con los datos de otros dos estudios epidemiológicos de nuestro entorno.

Tabla 6-1. Comparación de la población a estudio con dos cohortes de nuestro entorno.

Variable	HUSL	Toledo [241]	Alicante [242]
Tamaño	268	116	450
Sexo hombre, n (%)	150 (52,3)	46 (39,7)	236 (52,5)
Edad, (años)	67,6 (49,8-77,9)	64,9 (15,8)	59,4 (17,0)
Etiología biliar, n (%)			
Hombres	103 (47,9)	29 (35,4)	84 (36,5)
Mujeres	112 (52,1)	53 (64,6)	149 (63,5)
Etiología alcohólica, n (%)			
Hombres	17 (89,5)	8 (88,9)	87 (96,8)
Mujeres	2 (10,5)	1 (11,1)	4 (3,2)
Complicaciones, n (%)	69 (24,0)	21 (18,1)	94 (19,8)
Mortalidad, %	3,8	5,1	5,1

Abreviaturas: HUSL: Hospital Universitario Santa Lucía. La cohorte de Toledo incluye a pacientes del Hospital Virgen de la Salud. La cohorte de Alicante incluye a los Hospitales de la red pública de la provincia de Alicante.

La comparación de nuestra población con la de los estudios epidemiológicos del Hospital Virgen de la Salud y los Hospitales de la red pública de la provincia de Alicante, muestra similitud en la edad de aparición del episodio, dato relevante a la hora de valorar escalas y biomarcadores. La etiología en estos estudios es de predominio biliar, seguida de idiopática y alcohólica. Además, predomina el sexo femenino en las PA de origen biliar y el sexo masculino en las de etiología alcohólica, al igual que en nuestro estudio. Otro dato destacable es la similitud en el porcentaje de pacientes con complicaciones, que ronda el 20 %, indicativo de que la gravedad alcanzada es equivalente. La mortalidad es menor en nuestro hospital respecto a los comparados. Esta diferencia la asociamos al año de realización de los estudios (Toledo en 1994 y Alicante 1995), ya que existe una mortalidad decreciente en esta patología, como se observa en un estudio multicéntrico en España publicado en 2018 con una mortalidad del 4,2 % [243], similar a la obtenida en nuestra población.

La lista de comorbilidades la encabezó la hipertensión, seguida de la dislipemia y la diabetes, con 156 (54,4 %), 96 (33,4 %) y 62 (21,3 %), respectivamente. Martínez y cols. obtuvieron una distribución de las comorbilidades similar [177]; la más prevalente fue la hipertensión, seguida de la dislipemia y la diabetes, aunque

con unos porcentajes inferiores a los nuestros: (40,8 %), (14,3 %) y (6,1 %), respectivamente.

El tipo de presentación más frecuente fueron las pancreatitis edematosas, con 252 casos (87,8 %); las restantes 35 (12,2 %) fueron necróticas. Datos similares se encuentran en la bibliografía y en estudios con las mismas características, con un 10 % [244] y 19 % [245] de pancreatitis necróticas.

Por último, el fallo orgánico estuvo presente en 67 (23,3 %) de los pacientes de nuestro estudio.

6.2 ELECCIÓN DEL CRITERIO CLASIFICADOR DE GRAVEDAD (RAC VS DBC)

Hasta 2012 y durante más de un siglo, la gravedad de la PA se ha clasificado en solo dos categorías. Esta dicotomía presentaba limitaciones, pues se observaban amplios rangos de presentación en ambas categorías, ya que coexistían pacientes con fallo orgánico transitorio y persistente, pacientes sin y con necrosis, entre otras complicaciones. Recientemente, se han incluido dos modelos, RAC y DBC, que incluyen la categoría moderadamente grave, como muchos autores venían reclamando [246–248]. Estos nuevos modelos han superado la antigua clasificación de Atlanta 1992 [249].

La Tabla 6-2 muestra la distribución de los pacientes en función de RAC y DBC en nuestra población y en el estudio de Acevedo y cols. [107].

Tabla 6-2. Comparación de la frecuencia de la población en las diferentes categorías de gravedad según RAC y DBC.

RAC	HUSL n=268 (%)	Estudio de Acevedo y cols. n=543 (%)	DBC	HUSL n=268 (%)	Estudio de Acevedo y cols. n=543 (%)
Pancreatitis aguda leve	178 (67,2)	363 (67)	Pancreatitis aguda leve	195 (72,8)	386 (71)
Pancreatitis aguda moderadamente grave	61 (22,8)	160 (30)	Pancreatitis aguda moderadamente grave	40 (14,9)	131 (24)
Pancreatitis aguda grave	29 (10,8)	20 (4)	Pancreatitis aguda grave y crítica	33 (12,3)	26 (5)

Abreviaturas: RAC: revised Atlanta classification; DBC: determinant-based classification.

En ambos estudios la distribución de los pacientes en función de la gravedad es similar, indistintamente del criterio clasificador usado.

Tabla 6-3. Comparación de la distribución del ingreso en UCI para las dos clasificaciones en ambos estudios.

HUSL	Ingreso en UCI n=40 (15%)		Estudio de Acevedo y cols.	Ingreso en UCI n=22 (4%)	
	RAC	DBC		RAC	DBC
Pancreatitis aguda leve	1 (2,5%)	2 (5,0%)	Pancreatitis aguda leve	1 (5,0%)	1 (5,0%)
Pancreatitis aguda moderadamente grave	18 (45,0%)	14 (35,0%)	Pancreatitis aguda moderadamente grave	10 (45,0%)	9 (45,0%)
Pancreatitis aguda grave	21 (52,5%)	24 (60,0%)	Pancreatitis aguda grave y crítica	11 (50,0%)	12 (50,0%)

Abreviaturas: RAC: revised Atlanta classification; DBC: determinant-based classification.

Las diferentes categorías en cada uno de los sistemas de clasificación se asocian con el ingreso a UCI, como muestra la Tabla 6-3 en ambos estudios. Acevedo y cols. Concluyen que los dos sistemas son idénticos, aunque aclaran que las diferencias entre los primeros borradores y la 132ª edición final de ambas clasificaciones sugieren que el proceso de debate ha sido más pronunciado en RAC [107].

En nuestro estudio, valoramos la capacidad de “predicción” de ingreso en UCI para las dos clasificaciones, teniendo en cuenta que el evento es anterior a la determinación de la gravedad, obteniendo unas AUC de 0,92 tanto para RAC como para DBC. Un resultado muy similar (0,92 en RAC y 0,96 en DBC) obtuvieron en el estudio de Choi y cols., aunque aclaran que el uso de una u otra clasificación puede depender del tamaño del hospital en el que se aplique [108]. Así, cuatro categorías pueden ser demasiadas para un hospital comarcal, recomendando finalmente la unificación de ambas clasificaciones.

En la comparativa entre ambas clasificaciones, De Waele considera que, desde un punto de vista práctico, DBC parece más atractivo para los clínicos, ya que las definiciones son más conocidas [223]. En un estudio nacional usando una cohorte de pacientes de UCI con PA, obtuvo mejores resultados el modelo DBC que el modelo RAC, recomendando el uso de DBC con alguna modificación [250].

Por todo esto, consideramos que DBC contiene definiciones concisas y actualizadas que permiten clasificar la gravedad de la pancreatitis de una manera más sencilla y eficaz que RAC, y ha sido el criterio usado para clasificar la gravedad de nuestros pacientes. Se debe usar un solo modelo estratificador de gravedad, ya que la uniformidad de criterios favorecerá la transmisión de información, la comparación entre estudios y mejorará el manejo del paciente.

6.3 COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y BIOMARCADORES EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE GRAVEDAD, INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD

6.3.1 Relación de las variables clínicas con el evento principal (gravedad) y los eventos secundarios (ingreso en UCI y mortalidad)

La edad avanzada ha sido identificada previamente como un factor de mal pronóstico en la PA [251,252]. En nuestro estudio también se ha relacionado de manera estadísticamente significativa con la gravedad y con la mortalidad hospitalaria.

El índice de masa corporal elevado es destacado en la bibliografía como un factor de riesgo. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias en los subgrupos para ninguno de los eventos. Dobszai y cols. determinaron en un metaanálisis que el sobrepeso y la obesidad dan lugar a cursos mas graves de la

enfermedad y mayor mortalidad [253]. Datos similares a nuestro estudio los encontramos en el trabajo de Davis y cols., donde concluyen que la mortalidad de pacientes con PA ha disminuido en los últimos años y, sin embargo, la obesidad en la población general ha aumentado, sugiriendo que la obesidad por sí sola no es un factor pronóstico de mortalidad hospitalaria en las PA [254].

La etiología varía en función de la región estudiada, y su relación con la gravedad y la mortalidad también es diferente en función de los trabajos analizados. Al relacionarla con los eventos adversos de la enfermedad, podemos encontrar estudios que asocian la etiología alcohólica con mayor gravedad y mortalidad [255], la etiología idiopática con tasas más altas de mortalidad [256], o la litiasis biliar con el desarrollo de necrosis pancreática [85,97]. En nuestra población, no se ha asociado la etiología con el desarrollo de ningún evento adverso, aunque algunos subgrupos, como el de etiología alcohólica, contienen un tamaño demasiado pequeño para que los resultados sean relevantes.

Respecto a los malos hábitos, no encontramos relación con la gravedad, ni para el consumo de alcohol ni para el hábito tabáquico. Se pueden encontrar muchos artículos que relacionan la aparición de PA o el riesgo de padecerla y el consumo de alcohol o tabaco [257,258]. Sin embargo, la bibliografía que relacione dichos hábitos con la gravedad no es extensa, pudiendo encontrar además estudios en ambos sentidos [259]. Easler y cols. observaron relación entre la gravedad y el consumo de alcohol y tabaco [260]. La realidad es que las principales escalas que son utilizadas no incluyen ninguna de estas variables, lo que nos induce a pensar que su influencia en la gravedad puede ser escasa.

Comparando los grupos de pacientes que ingresan en UCI o que fallecen, se encuentran diferencias en función del tipo de pancreatitis y si está infectada o no. La relación entre la necrosis y el aumento de la mortalidad está descrita, y aún es mayor en presencia de necrosis infectada [261–264]. Nuestro estudio indica que 2 (8,7 %) de los pacientes con necrosis estéril y 5 (42 %) con necrosis infectada fallecieron. Dervenis y cols. obtuvieron datos similares, cifrando la mortalidad en el 10 y el 25 % en las necrosis estéril e infectada, respectivamente [122]. Similares resultados obtuvieron Werge y cols., en un metaanálisis de 71 estudios: el 13 % de los pacientes con necrosis estéril fallecían y hasta el 28 % cuando se trataba de necrosis infectada [265]. Las diferencias en el dato de mortalidad de necrosis

infectada probablemente se afecten por la baja prevalencia de dicho evento en nuestro estudio.

En nuestra población, la presencia de disfunción orgánica sitúa la mortalidad en 13,4 % frente al 0,9 % en pacientes sin disfunción orgánica. Zhu y cols. obtuvieron datos similares con una mortalidad del 8,5 % frente al 1,2 %, con y sin disfunción orgánica, respectivamente [256].

6.4 RENDIMIENTO DE LOS BIOMARCADORES PARA LA PREDICCIÓN DE GRAVEDAD, INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD

Para analizar el rendimiento de los biomarcadores, vamos a comparar los resultados de nuestro estudio con los datos de diferentes estudios con características similares.

Los parámetros del hemograma son datos fácilmente accesibles para cualquier laboratorio. Por ello, no sorprende que haya numerosos estudios que han valorado su utilidad en el pronóstico de la pancreatitis. El hematocrito y el recuento de leucocitos son los más analizados. Un hematocrito superior al 44 % se ha considerado un predictor de necrosis [239]. El análisis del hematocrito en nuestro trabajo, al ingreso y a las 48 horas, no proporciona diferencias significativas para ninguno de los eventos estudiados. Remes y cols. sacan unas conclusiones en este sentido, afirmando que el hematocrito no es un buen predictor de gravedad [266]. Jinno y cols. tampoco encontraron diferencias al ingreso en la hemoconcentración de los pacientes que no fallecían frente a los que fallecían [267]. Respecto al recuento de leucocitos, obtuvimos unas AUC al ingreso de 0,60 (0,53-0,67), 0,64 (0,58-0,70) y 0,61 (0,55-0,67) para la predicción de gravedad, ingreso en UCI y mortalidad. No encontramos diferencias significativas a las 48 horas. Huang y cols. observaron diferencias en el recuento de leucocitos entre los casos graves y leves [268]. Si embargo, otros estudios concluyen que el recuento de leucocitos no tiene capacidad para distinguir a los pacientes en función de la gravedad [269].

La glucosa es un parámetro dependiente del estado preanalítico (ayuno o no) del paciente. Esto puede dificultar la correlación entre estudios o el establecimiento de *cutoff* adecuados. En nuestra cohorte de estudio, tan solo al ingreso en el SU encontramos diferencias para los grupos de gravedad, ingreso en UCI y mortalidad. Pocos estudios han valorado la glucosa como biomarcador pronóstico.

Un estudio reciente de Ceranic y cols. [270] centrado en la valoración de las interleuquinas como predictores de gravedad, incluyó la glucosa en la evaluación de biomarcadores, encontrando valores más elevados en los pacientes con cursos más graves, igual que en el trabajo de Fan y cols. [271].

La hipocalcemia ha sido asociada al desarrollo de jabones de calcio [272]. Cuanto más grave es el curso de la enfermedad menores concentraciones de calcio se observan. Gutiérrez y cols. encuentran que en las primeras 24 horas tras el ingreso la determinación de calcio tiene una AUC en la predicción de gravedad de 0,77 (0,56-0,98) [166]. En nuestro estudio, no encontramos que las concentraciones de calcio al ingreso mostrasen rendimiento para ninguno de los eventos. En cambio, a las 48 horas, la hipocalcemia tiene unas AUC de 0,80 (0,74-0,84), 0,80 (0,75-0,85) y 0,70 (0,64-0,79) para la predicción de gravedad, ingreso en UCI y mortalidad. No nos sorprende que su mayor utilidad sea a las 48 horas, ya que la primera escala conocida, la escala Ranson, incluye el calcio a las 48 horas como parámetro para evaluar la gravedad. Hong y cols., tras evaluar diferentes variables clínicas y analíticas, concluyen que el calcio a las 48 horas es un predictor independiente de gravedad [273]. Jae y cols. desarrollaron un modelo predictor a las 48 horas del ingreso, que incluía la creatinina, una escala de imagen y el calcio como variables independientes de mortalidad [274].

La PCT ha sido valorada como predictor de gravedad y mortalidad [275], pero donde mejor rendimiento ha mostrado es en la detección de necrosis infectada [276]. La cuantificación de PCT arrojó buenos resultados sobre todo a las 48 horas del ingreso. En nuestro trabajo, los datos para la predicción de gravedad, ingreso en UCI y mortalidad al ingreso fueron 0,592 (0,530-0,651), 0,573 (0,512-0,630) y 0,672 (0,617-0,729), y a las 48 horas 0,803 (0,746-0,852), 0,831 (0,776-0,876) y 0,800 (0,749-0,852), respectivamente. Los primeros trabajos publicados se realizaron con un test semicuantitativo de PCT al ingreso. Frasquet y cols. no encontraron diferencias significativas entre los pacientes con cursos leves y graves [277]. La introducción de test cuantitativos similares al usado en nuestro estudio mejoró los rendimientos. Kylanpaa y cols. con esta tecnología concluyeron que la PCT podría usarse como biomarcador temprano de gravedad [278]. Datos similares en la predicción de gravedad a las 48 horas se obtuvieron en los trabajos de Kim y cols., con un AUC de 0,788 (0,660-0,917) [279] y de Woo y cols., con un AUC de 0,797 (0,658-0,935) [280], similar según estos autores a APACHE II (Tabla 6-4).

Tabla 6-4. Comparación del biomarcador PCT entre diferentes estudios.

Estudio	Tamaño	AUC de gravedad (IC 95%)	AUC de necesidad de ingreso en UCI (IC 95%)	AUC de mortalidad (IC 95%)
Análisis a las 0 horas				
Nuestro estudio	268	0,59 (0,53-0,65)	0,57 (0,51-0,63)	0,67 (0,62-0,73)
Modrau y cols. [281]	76	0,61 ^a	-	-
Análisis a las 48 horas				
Nuestro estudio	234	0,80 (0,50-0,85)	0,83 (0,78-0,88)	0,80 (0,5-0,85)
Kim y cols. [279]	50	0,79 (0,60-0,92)	-	-
Woo y cols. [280]	39	0,80 (0,66-0,93)	-	-
Modrau y cols. [281]	76	0,71 ^a	-	-

Abreviaturas: AUC: Area under the curve ROC; UCI: Unidad de cuidados intensivos; PCT: procalcitonina; a: los autores no informaron el intervalo de confianza.

La urea es el biomarcador rutinario que mejores resultados presenta en nuestro trabajo. Al ingreso tiene un AUC en la predicción de gravedad, ingreso en UCI y mortalidad de 0,728 (0,671-0,781), 0,653 (0,591-0,708) y 0,742 (0,686-0,792), 137end superada de manera estadísticamente 137endimiento137e por la PSP en la predicción de gravedad. A las 48 horas, este biomarcador presenta un aumento en todos los eventos valorados: gravedad [0,886 (0,841-0,923)], ingreso en UCI [0,805 (0,763-0,859)] y mortalidad [0,736 (0,680-0,788)]. Para la predicción de gravedad, la urea mejora de nuevo a PCR, PCT y al resto de biomarcadores analizados, 137endim a PSP, con la que no presenta diferencias significativas. Zhou y cols. obtuvieron datos concordantes con nuestras AUC al ingreso en la predicción de la gravedad y la mortalidad: 0,677 (0,601-0,753) y 0,765 (0,650-0,881) [167]. Lin y cols. Midieron la urea de manera seriada y obtuvieron unas AUC similares a nuestro trabajo, de 0,68 (0,66-0,70) al ingreso y 0,76 (0,74-0,77) a las 48 horas para la predicción de gravedad, y de 0,79 (0,76-0,82) al ingreso y 0,84 (0,81-0,87) a las 48 horas en la predicción de mortalidad, concluyendo que la urea es un buen predictor de gravedad y de mortalidad [153] (Tabla 6-5). Estos buenos resultados de la urea como biomarcador en la PA pueden estar relacionados con la depleción del 137endim y el secuestro de líquidos [282,283] que se producen como complicación

en las PA. La urea también muestra el estatus renal y el aumento del catabolismo proteico inducido en estados inflamatorios sistémicos [157], por lo que su aumento puede estar causado por diversos factores.

Tabla 6-5. Comparación del biomarcador urea en diferentes estudios.

Estudio	Tamaño	AUC de gravedad (IC 95%)	AUC de necesidad de ingreso en UCI (IC 95%)	AUC de mortalidad (IC 95%)
Análisis a las 0 horas				
Nuestro estudio	268	0,73 (0,67-0,78)	0,65 (0,59-0,71)	0,74 (0,69-0,79)
Rasch y cols. [284]	203	0,60 (0,51-0,68)	0,61 (0,46-0,76)	0,76 (0,50-0,99)
Zhou y cols. [167]	406	0,68 (0,60-0,75)	-	0,76 (0,65-0,88)
Lin y cols. [153]	671	0,68 (0,66-0,70)	-	0,79 (0,76-0,82)
Valverde y cols. [285]	269	0,83 (0,73-0,93)	0,73 (0,59-0,86)	0,83 (0,68-0,98)
Análisis a las 48 horas				
Nuestro estudio	249	0,89 (0,84-0,92)	0,80 (0,76-0,86)	0,74 (0,68-0,79)
Lin y cols. [153]	671	0,76 (0,74-0,77)	-	0,84 (0,81-0,87)
Valverde y cols. [285]	269	0,96 (0,92-0,99)	0,95 (0,93-0,98)	0,97 (0,95-0,99)

Abreviaturas: AUC: Area under the curve ROC; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

La PCR es considerada el biomarcador “gold standard” para la predicción de gravedad [252]. En nuestro estudio no presenta buenos resultados al ingreso, llegando a ser el AUC de predicción de gravedad no significativo [0,545 (0,484-0,606)], y tan solo obtuvimos AUC aceptables en la predicción de ingreso en UCI [0,634 (0,573-0,691)] y mortalidad [0,566 (0,507-0,624)]. Cho y cols. tampoco encontraron diferencias en la predicción de gravedad al ingreso [190]. Los datos a las 48 horas muestran una mejoría en todos los eventos: 0,775 (0,719-0,824), 0,832 (0,783-0,875) y 0,669 (0,610-0,725), correspondientes a gravedad, ingreso en UCI y mortalidad, respectivamente. En el trabajo de Fisic y cols. valoraron la capacidad predictiva de gravedad de la PCR al ingreso y a las 48 horas, con resultados similares a los nuestros, 0,51 (0,43-0,60) y 0,69 (0,61-0,77), respectivamente [147]. Mofidi y cols. no encontraron relación entre la PCR al ingreso y la gravedad, pero

sí a las 48 horas, igual que en nuestro estudio [90]. Jones y cols. destacan también esta mejoría predictiva desde el momento del ingreso hasta el día 3 con un AUC de 0,64 (0,57-0,70) a 0,71 (0,61-0,81) [286] (Tabla 6-6). El aumento de la capacidad predictiva de la PCR concuerda con la cinética de este biomarcador (Figura 5).

Tabla 6-6. Comparación del biomarcador PCR en diferentes estudios.

Estudio	Tamaño	AUC de gravedad (IC 95%)	AUC de necesidad de ingreso en UCI (IC 95%)	AUC de mortalidad (IC 95%)
Análisis a las 0 horas				
Nuestro estudio	268	0,54 (0,48-0,61)	0,63 (0,57-0,69)	0,57 (0,51-0,62)
Rasch y cols. [284]	203	0,61 (0,53-0,70)	0,66 (0,61-0,80)	0,83 (0,62-0,99)
Cardoso y cols. [287]	379	0,58 (0,47-0,69)	-	0,63 (0,49-0,77)
Fisic y cols. [147]	150	0,51 (0,43-0,60)	-	-
Valverde y cols. [285]	269	0,72 (0,60-0,82)	0,58 (0,43-0,74)	0,62 (0,41-0,82)
Análisis a las 48 horas				
Nuestro estudio	251	0,77 (0,72-0,82)	0,83 (0,78-0,87)	0,67 (0,61-0,72)
Cardoso y cols. [287]	379	0,81 (0,72-0,90)	-	0,79 (0,67-0,81)
Mikó y cols. [288]	869	0,73 (0,64-0,83)	-	0,73 (0,66-0,81)
Fisic y cols. [147]	150	0,69 (0,71-0,77)	-	-
Valverde y cols. [285]	269	0,86 (0,78-0,94)	0,78 (0,59-0,96)	0,96 (0,94-0,99)

Abreviaturas: AUC: Area Under the Curve ROC; UCI: Unidad de cuidados intensivos; PCR: proteína C reactiva.

Tras la búsqueda de artículos y la revisión de la evidencia científica disponible hasta la fecha mediante PubMed, el motor de búsqueda de la base de datos Medline, y la base de datos de tesis doctorales (TESEO) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, no hemos encontrado estudios que valoren la PSP en la predicción de gravedad de las PA. Por lo tanto, los únicos datos que nos van a permitir valorar su capacidad predictiva son los obtenidos en la comparativa con el resto de biomarcadores, al suponer que, tras haber comprobado que nuestros

resultados en estos biomarcadores son similares a otros estudios, los datos de PSP pueden ser también extrapolables.

La lesión acinar que se produce en el páncreas puede ser considerada el punto de partida de esta enfermedad [289]. Puesto que la proteína PSP se sintetiza en los acinos pancreáticos y su producción se ve aumentada durante la inflamación de este órgano, es lógico pensar que este biomarcador actuó precozmente en la fisiopatología de la pancreatitis.

PSP ha ofrecido numéricamente los mejores resultados para todos los eventos evaluados. Al ingreso tiene una AUC de gravedad de 0,828 (0,777-0,871), mejorando al resto de biomarcadores de manera estadísticamente significativa. Presenta unas áreas de 0,794 (0,740-0,841) y 0,794 (0,742-0,841) para pronosticar el ingreso en UCI y la mortalidad, respectivamente. Estas AUCs son las más elevadas, aunque sin diferencias con la urea. A las 48 horas mejora su rendimiento para la gravedad [0,891 (0,846-0,927)], ingreso en UCI [0,887 (0,843-0,922)] y mortalidad [0,837 (0,786-0,881)], aunque no mejora de manera significativa los resultados obtenidos por la PCR y urea para la gravedad, ni tampoco a la PCR, urea, calcio y PCT en la predicción de ingreso en UCI y mortalidad.

El biomarcador PSP parece prometedor en la valoración del paciente con PA. Además, es accesible mediante tecnología *point of care*, lo que facilitaría su aplicación en los SU.

Es aconsejable diseñar nuevos estudios con un número de pacientes más grandes, en las que se monitorice la PSP además de los biomarcadores de uso habitual, para probar su utilidad en el seguimiento de estos pacientes, establecer puntos de corte óptimos y valorar su uso individual o en conjunto.

Al ser la PA una enfermedad multisistémica, que afecta tanto al páncreas a nivel local, como a órganos alejados, como el renal, cardiovascular y respiratorio principalmente, es difícil pensar que un biomarcador aislado no tenga la capacidad de explicar todo lo que le esté ocurriendo al paciente durante su estancia hospitalaria. Por ello, parece más útil el uso combinado de biomarcadores junto a variables clínicas, en las denominadas escalas predictivas de gravedad, que de manera conjunta expliquen todas las posibles complicaciones asociadas a esta enfermedad.

6.5 RENDIMIENTO DE LAS ESCALAS PARA LA PREDICCIÓN DE GRAVEDAD, INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD

En este trabajo hemos valorado tres de las escalas disponibles y utilizadas en la PA. Han sido seleccionadas por su sencillez y porque la bibliografía no muestra que ninguna escala tenga una capacidad pronóstica mejor que el resto. Las tres escalas han sido valoradas al ingreso; no disponemos de resultados de escalas a las 48 horas.

El PANC 3 es probablemente la escala menos utilizada de las valoradas en este trabajo. Ha sido propuesta por su sencillez y es considerada coste-efectiva [290]. Su capacidad de predicción para la detección de cualquiera de los eventos estudiados es tan solo aceptable: 0,655 (0,594-0,711), 0,696 (0,637-0,750) y 0,576 (0,514-0,636) para gravedad, ingreso en UCI y mortalidad, respectivamente. Koziel y cols. Obtuvieron datos similares para la detección de gravedad y mortalidad: 0,633 (0,561-0,705) y 0,573 (0,477-0,669) [291]. Estos datos contrastan con los buenos resultados obtenidos en el 141endim inicial, donde se modeló esta escala. Esto suele ser causado por el denominado *overfitting*, y siempre se requieren estudios 141endimient que valoren externamente el modelo. Su principal limitación puede residir en que es necesario 141endimie la presencia de derrame pleural al ingreso, y quizás sea demasiado pronto valorarlo en ese momento de la enfermedad, lo cual repercute notablemente en la sensibilidad de la escala.

La escala SOFA no estaba diseñada para la evaluación de pacientes con PA, pero existen muchos artículos que la utilizan. Las AUC de gravedad, ingreso en UCI y mortalidad son 0,582 (0,521-0,642), 0,619 (0,557-0,678) y 0,716 (0,659-0,769), respectivamente. Nuestros resultados muestran que es más eficaz prediciendo la mortalidad que el resto de escalas, lo que *a priori* parece normal, ya que su naturaleza es la evaluación del paciente crítico. Algunos trabajos con datos en la valoración de la gravedad muestran resultados significativamente mejores a los nuestros. Así, en los trabajos de Zhang y cols. Y de Zhou y cols. Se obtienen unas AUCs de 0,785 (0,646-0,924) [292] y de 0,806 (0,743-0,868) [167], respectivamente (Tabla 6-7).

Tabla 6-7. Comparación de la escala SOFA en diferentes estudios.

Estudio	Tamaño	AUC de gravedad (IC 95%)	AUC ingreso en UCI (IC 95%)	AUC de mortalidad (IC 95%)
Nuestro estudio	268	0,58 (0,52-0,64)	0,62 (0,58-0,68)	0,72 (0,66-0,77)
Zhou y cols. [167]	406	0,80 (0,74-0,86)	-	0,96 (0,94-0,98)
Rasch y cols. [284]	203	0,70 (0,62-0,78)	0,77 (0,62-0,91)	0,80 (0,49-0,99)
Zhang y cols. [292]	42	0,78 (0,64-0,92)	-	-

Abreviaturas: AUC: Area Under the Curve ROC; UCI: Unidad de cuidados intensivos; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

La escala BISAP es relativamente novedosa y ha demostrado una precisión similar a otras escalas tradicionales, como RANSON o APACHE II, con la ventaja de su simplicidad [293,294]. El uso de BISAP está cada vez más extendido y diversos autores, como Pattanaik y cols., aconsejan su uso por delante de APACHE II para la predicción de gravedad y mortalidad [295]. Vasudevan y cols. sacan unas conclusiones en el mismo sentido, aclarando que BISAP es más robusto que APACHE II, porque presenta el mismo *cutoff* para los eventos de gravedad y mortalidad, lo que facilita la interpretación del valor obtenido por los pacientes al aplicar la escala [296].

Respecto a las escalas convencionales evaluadas en este trabajo es la más óptima en la predicción de gravedad y necesidad de ingreso en UCI. En la Tabla 6-8 se muestran las AUC de nuestro trabajo y otros con similares características.

Tabla 6-8. Comparación de la escala BISAP en diferentes estudios.

Estudio	Tamaño	AUC de gravedad (IC 95%)	AUC de ingreso en UCI (IC 95%)	AUC de mortalidad (IC 95%)
Nuestro estudio	268	0,76 (0,69-0,80)	0,76 (0,71-0,81)	0,72 (0,66-0,77)
Kumar y cols. [297]	50	0,68 (0,52-0,85)	0,87 (0,73-1,00)	-
Rasch y cols. [284]	203	0,69 (0,60-0,76)	0,78 (0,67-0,90)	0,85 (0,71-0,99)
Papachristou y cols. [186]	185	0,81 (0,74-0,87)	-	0,82 (0,67-0,91)
Valverde y cols. [285]	269	0,90 (0,83-0,97)	0,89 (0,79-0,99)	0,97 (0,95-0,99)
Yang y cols. [298]	326	0,79 (0,66-0,92)	-	0,86 (0,75-0,97)
Koziel y cols. [291]	1014	0,64 (0,55-0,72)	-	0,71 (0,62-0,80)

Abreviaturas: AUC: Area Under the Curve ROC; UCI: Unidad de cuidados intensivos; BISAP: Bedside 143endimie Severity in Acute Pancreatitis.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los publicados en la bibliografía. Probablemente, el talón de Aquiles de esta escala esté en la presencia de derrame pleural, que es un signo de aparición tardío, y en la baja prevalencia de pacientes con alteración de la conciencia valorado con el *Glasgow Score*.

Por último, el modelo APS-SL presenta una AUC estadísticamente superior en la predicción de los casos graves [0,840 (0,791-0,882)] y de ingreso en UCI [0,797 (0,744-0,844)], frente a las escalas originales (SOFA, PANC 3 y BISAP), y es numéricamente superior para el evento mortalidad hospitalaria [0,806 (0,753-0,851)], pero no presenta diferencias significativas en comparación con la escala SOFA.

Las escalas originales mejoran de manera significativa con la incorporación del biomarcador PSP, siendo BISAP + PSP la que mayor capacidad predictiva de casos graves [0,830 (0,780-0,873)] y de ingreso en UCI [0,819 (0,767-0,863)] presenta, con una $p < 0,01$ y $p < 0,05$, respectivamente, en la comparación frente a BISAP. Del mismo modo, las escalas PANC 3 + PSP, SOFA + PSP y BISAP + PSP son estadísticamente mejores en la predicción de mortalidad que las escalas originales: $p < 0,001$, $p = 0,002$ y $p = 0,004$, respectivamente.

Con respecto al estudio comparativo realizado entre APS-SL *versus* las escalas con el biomarcador PSP incluido, el modelo APS-SL tiene unas AUC

numéricamente superiores a estas para la detección de casos graves y mortalidad hospitalaria, pero no existen diferencias significativas frente a la escala BISAP + PSP o PANC 3 + PSP. La escala BISAP + PSP es la que tiene mayor capacidad predictiva de necesidad de ingreso en UCI, pero sin diferencias con el modelo APS-SL ($p=0,5128$).

El modelo APS-SL a las 48 horas mejora numéricamente a los biomarcadores analizados para la predicción de gravedad y necesidad de ingreso en UCI. Aunque el rendimiento del modelo es prometedor, con unas AUCs de gravedad, ingreso en UCI y mortalidad de 0,914 (0,872-0,946), 0,892 (0,847-0,928) y 0,827 (0,775-0,872), es necesario realizar una validación externa del mismo.

En base a los resultados observados (Tabla 5-24), una puntuación menor a 6,7 en el modelo APS-SL puede ser útil para identificar a los pacientes que no tendrán complicaciones asociadas a la PA. Por ello, tras una adecuada validación externa, APS-SL puede ser un modelo rápido, fácil de usar, económico y mínimamente invasivo, ayudando a reducir las estancias hospitalarias y a descongestionar un sistema sanitario cada vez más saturado. Por último, las puntuaciones mayores a 8,9 identifican a los pacientes que tienen una alta probabilidad de sufrir un evento adverso y pueden verse beneficiados de un tratamiento intensivo precoz, reduciendo así los cursos graves y la morbimortalidad hospitalaria.

Los procesos de PA, por el carácter evolutivo y dinámico de la enfermedad, pueden prolongarse durante semanas y no es razonable pensar que una escala o biomarcador pueda adelantarse con tanto al cambio clínico del paciente. Por ello, el análisis de los biomarcadores y escalas muestra un mejor rendimiento transcurridas 48 horas. Probablemente, lo más recomendable sea la monitorización con biomarcadores o escalas y no su aplicación fija en un momento único.

6.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que pasamos a enumerar:

1. El diseño unicéntrico del estudio puede verse afectado por sesgos que se hubieran evitado en un trabajo multicéntrico.
2. No se pudo recoger el momento de inicio de los síntomas, por lo que se estableció como momento inicial de la enfermedad la llegada al SU.
3. El tamaño muestral y la baja prevalencia del evento mortalidad disminuye la potencia estadística, ampliando así los intervalos de confianza, lo que puede explicar algunas discrepancias encontradas con otros trabajos para dicho evento.
4. El modelo APS-SL no ha sido validado externamente, por lo que para confirmar los resultados obtenidos en este trabajo son necesarios más estudios.
5. El volumen insuficiente de algunas muestras a las 48 horas ha reducido el número de pacientes en ese espacio temporal, con la consecuente pérdida de información.
6. No se dispuso del cálculo de ninguna de las escalas de gravedad a las 48 horas, por lo que el modelo APS-SL no se ha podido comparar en ese espacio temporal.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente estudio son las siguientes:

1. PSP presenta una adecuada capacidad de predicción de gravedad, necesidad de ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria en los pacientes con PA. Además, ha superado a biomarcadores clásicos como PCR, PCT, urea o hematocrito.
2. La incorporación de PSP a BISAP, SOFA o PANC 3 aumenta el rendimiento de estas escalas, siendo BISAP + PSP una escala prometedora.
3. APS-SL, que combina PSP y urea, es un modelo fácil de usar y rápido que mejora a las escalas convencionales en la detección de casos graves, necesidad de ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria. Podría ser una herramienta útil para el manejo inicial y toma de decisiones en los pacientes con PA.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Espinosa M, Moreno Martínez A. Marcadores bioquímicos de interés en la pancreatitis aguda. *Rev del Lab Clínico*. 2012;15:22–41.
2. Navarro S. Breve historia de la anatomía y fisiología de una recóndita y enigmática glándula llamada páncreas. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(9):527–34.
3. Busnardo AC, Didio LJ, Tidrick RT, Thomford NR. History of the pancreas. *Am J Surg*. 1983;146(11):539–50.
4. Y. Surco J, Huerta Mercado J, Pinto A, Piscocoya R, De Los Ríos R, Prochazka A, et al. Predicción precoz de severidad en pancreatitis aguda. *Rev Gastroenterol Perú*. 2012;32:241–50.
5. Ocampo C, Kohan G, Leiro F, Basso S, Gutiérrez S, Perna L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda en la Argentina. Resultados de un estudio prospectivo en 23 centros. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2015;45(4):295–302.
6. Breijo Puentes A, Prieto Hernández JA. Pancreatitis aguda. Artículo de revisión. *IntraMed J*. 2014;3(2):1–14.
7. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterology*. 2006;101(13):2379–400.
8. Leach ED, Gorelick FS, Modlin IM. Acute pancreatitis at its centenary the contribution of Reginald Fitz. *Ann Surg*. 1990;212:109–13.
9. Howard J, Hess W. History of the pancreas: mysteries of a hidden organ. *Plenum Publ*. 2002;183–4.
10. Valverde-López F, Wilcox CM, Redondo-Cerezo E. Evaluation and management of acute pancreatitis in Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(10):618–28.
11. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis. *Páncreas*. 2006;33(4):323–30.
12. Meyer A, Coffey MJ, Oliver MR, Ooi CY. Contrasts and comparisons between childhood and adult onset acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4):429–35.
13. Méndez-Bailón M, De Miguel Yanes JM, Jiménez García R, Hernandez-Barrera V, Pérez-Farinós N, Lopez-de-Andrés A. National trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis among type 2 diabetics and non-diabetics in Spain (2001-2011). *Pancreatology*. 2019;15(2015):64–70.
14. Agarwal S, George J, Padhan RK, Vadiraja PK, Behera S, Hasan A, et al. Reduction in mortality in severe acute pancreatitis: a time trend analysis over 16 years. *Pancreatology*. 2016;1–6.

15. Everhart JE. The burden of digestive diseases in the United States. US Dep Heal Hum Serv Public Heal Serv Natl Institutes Heal Natl Inst Diabetes Dig Kidney Dis. 2008;
16. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown T, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017;
17. Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metacalfe MS, Berry DP, Lloyd DM, et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *Pancreatology*. 2009;9(5):601–14.
18. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology and prognosis. *Curr Gastroenterolgy Rep*. 2009;11:97–103.
19. Iglesias-García J. Diagnóstico etiológico de la pancreatitis aguda: un algoritmo para la práctica clínica. *Fund para la Investig en enfermedades del Apar Dig*.
20. Madaria E de, Martínez Sempere JF. Páncreas y vías biliares. *Pancreatitis aguda. Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:629–43.
21. Jacob AO, Stewart P, Ollapallil J. Early surgical intervention in severe acute pancreatitis: central Australian experience. *ANZ J Surg*. 2014;86:805–10.
22. Yadav D. Recent advances in the epidemiology of alcoholic pancreatitis. *Curr Gastroenterolgy Rep*. 2011;13:157–65.
23. Viviana E, Sepúlveda F, Guerrero-lozano R. Acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis: an exploration of clinical and etiologic factors and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;707:1–7.
24. Gullo L, Migliori M, Ola A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Páncreas*. 2002;24(3):223–7.
25. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(1):54–62.
26. Rijnzl M, Steer ML. Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: an experimental study in the opossum. *Gastroenterology*. 1993;105:157–64.
27. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2019;326(9):589–93.
28. Hernandez CA, Lerch MM. Sphincter stenosis and gallstone migration through the biliary tract. *Lancet*. 1993;341:1371–3.
29. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386:85–96.
30. Singh M, Simek H. Ethanol and the pancreas. *Gastroenterology*. 1990;98:1051–62.
31. Irving HM, Samokhvalov A V, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. *A*

- systematic review and meta-analysis. *J Páncreas*. 2012;10(4):387-92.
32. Ulrich F, Felix W, Markus L. Etiology and risk factors of acute and chronic pancreatitis. *Visc Med*. 2019;
 33. Beaux AC De, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut*. 1995;37:121-6.
 34. Uhl W, Isenmann R, Curti G, Vogel R, Beger HG, Buchler MW. Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis. *Páncreas*. 1996;13(4):335-43.
 35. Frey CF, Zhou H, Harvey PDJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Páncreas*. 2006;33(4):336-44.
 36. Bolado F, De-Madaria E. Novedades en el manejo de la pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;39:102-8.
 37. Badalov N, Tenner S, Baradarian R, Iswara K, Li J. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:648-61.
 38. Khoo TK, Vege SS, Abu lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;94(6):2115-8.
 39. Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Acute pancreatitis: update on management. *Med J Aust*. 2015;202:420-4.
 40. Pelaez-Luna M, Robles-Diaz G, Canizales-Quinteros S, Tusié-Luna MT. PRSS1 and SPINK1 mutations in idiopathic chronic and recurrent acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11788-92.
 41. Jiménez Jiménez J, Asensio Antón J, González Rodríguez C. Interpretación desde el laboratorio clínico de los autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunes. *SEQC-ML*. 2019;1-89.
 42. Gaiser S, Daniluk J, Liu Y, Tsou L, Chu J, Lee W, et al. Intracellular activation of trypsinogen in transgenic mice induces acute but not chronic pancreatitis. *Gut*. 2011;60:1379-88.
 43. Dawra R, Sah RP, Dudeja V, Rishi L, Talukdar R, Garg P. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141:2210-2217.e2.
 44. Sah RP, Saluja A. Molecular mechanisms of pancreatic injury. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27(5):612-24.
 45. Jakkampudi A, Jangala R, Reddy BR, Mitnala S, Reddy DN, Talukdar R. NF- κ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Pancreatology*. 2019;16(4):477-88.
 46. Gilmore TD. Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives. *Oncogene*.

- 2006;25:6680–4.
47. Logsdon CD, Ji B. The role of protein synthesis and digestive enzymes in acinar cell injury. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):362–70.
 48. Steer ML. Recent insights into the etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. *Am J Roentgenol*. 1995;164:811–4.
 49. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the Pathogenesis of Pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(5):612–24.
 50. Pereda J, Sabater L, Aparisi L, Escobar J, Sandoval J, Viña J, et al. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr Med Chem*. 2006;13:2775–87.
 51. Zheng L, Habtezion A, Xue J, Jaffee EM. Role of immune cells and immune-based therapies in pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1230–40.
 52. Waldthaler A, Schutte K, Malfertheiner P. Causes and mechanisms in acute pancreatitis. *Dig Dis*. 2010;28:364–72.
 53. Kylanpaa L, Zoltan RJ, O'Reilly D. The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it. *Int J Inflam*. 2012;2012:1–10.
 54. Ostábal Artigas M. Dolor abdominal en urgencias. *Med Integr*. 2002;40(09):379–85.
 55. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95.
 56. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *J Am Soc Exp NeuroTher*. 2004;1(2):182–8.
 57. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Sp P, Br D, Ks G. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(4).
 58. Gopinath SCB, Anbu P, Arshad MKM, Lakshmi Priya T, Voon CH, Hashim U, et al. Biotechnological processes in microbial amylase production. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–9.
 59. Basnayake C. Blood tests for acute pancreatitis. *Aust Prescr*. 2015;38(4):128–30.
 60. Viljoen A, Twomey PJ. In search for a better marker of acute pancreatitis - third time lucky? *Clin Chem*. 2011;57(11):1471–3.
 61. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;(June):1–16.
 62. Hermida Ameijeiras J, Tutor Crespo MJ, Tutor Valcarce JC. Lipasa y amilasa total y sus isoenzimas como marcadores de daño pancreático en pacientes tratados con

- fármacos antiepilépticos. *Farm Hosp.* 2007;31(5):303–6.
63. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1989;76(12):1234–43.
64. Bolsoni-Lopes A, Alonso-Vale MIC. Lipolysis and lipases in white adipose tissue – An update. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(4):335–42.
65. Hide WA, Chan L, Li WH. Structure and evolution of the lipase superfamily. *J Lipid Res.* 1992;33(2):167–78.
66. Wong H, Schotz MC. The lipase gene family. *J Lipid Res.* 2002;43(7):993–9.
67. Steinberg W, Hans DeVries TA, Bjorn Jenses C, Rosenstock J. Longitudinal monitoring of lipase and amylase in adults with type 2 diabetes and obesity: evidence from two phase 3 randomized clinical trials with the once-daily GLP-1 analog liraglutide. *Gastroenterology.* 2012;142(5):850–1.
68. Shah AM, Eddi R, Kothari ST, Maksoud C, Digiacomo WS. Acute pancreatitis with normal serum lipase: a case series. *J Páncreas.* 2010;11(4):369–72.
69. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(6):1309–18.
70. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta.* 2005;362:26–48.
71. Salinas, M; Flores, E; Lopez-Garrigós, M; Díaz, E; Esteban, P; Leiva-Salinas C. Aplicación de un método de mejora continua para la selección de los marcadores diagnósticos de pancreatitis aguda en un servicio de urgencias. *Emergencias.* 2017;29:113–6.
72. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas C, Pérez-Martínez A, Miralles A, et al. Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias.* 2014;26(6):450–8.
73. Korman TP, Bowie JU. Crystal structure of proteus mirabilis lipase, a novel lipase from the proteus/psychrophilic subfamily of lipase family. *PLoS One.* 2012;7(12):1–8.
74. Geng W, Basharat Z, Wu Q. Predictors of acute pancreatitis with low elevation of serum amylase. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:1577–84.
75. Guidelines WGIAP. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13:1–15.
76. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174:331–6.
77. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg.* 1993;128:586–563.

78. Lumsden A, Bradley EL. Secondary pancreatic infections. *Surgery*. 1990;170:459–67.
79. Bollen TL, Santvoort HC Van, Besselink MGH, Es WH Van, Gooszen HG, Leeuwen MS Van. Update on acute pancreatitis: and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2007;28:371–83.
80. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (necrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. *Am J Roentgenol*. 2008;190:643–9.
81. Pallisera A, Adel F, Ramia JM. Classifications of acute pancreatitis: to Atlanta and beyond. *Cent Eur J Med*. 2014;9(4):543–9.
82. Bollen TL. Imaging of acute pancreatitis: update of the revised Atlanta classification. *Radiol Clin N Am*. 2012;50(3):429–45.
83. Pelaez-Luna M, Vege SS, Petersen BT, Chari ST, Clain JE, Levy MJ, et al. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(1):91–7.
84. Foster BR, Jensen KK, Bakis G, Shaaban AM. Revised Atlanta classification for acute pancreatitis: a pictorial essay. *RadioGraphics*. 2016;36(3):675–87.
85. Isayama H, Nakai Y, Rerknimitr R, Khor C, Lau J, Wang HP, et al. Asian consensus statements on endoscopic management of walled-off necrosis Part 1: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(9):1546–54.
86. Bollen TL, Van Santvoort HC, Besselink MG, Van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny PC, et al. The Atlanta classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg*. 2008;95(1):6–21.
87. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, et al. Role of biomarkers in diagnosis and prognostic evaluation of acute pancreatitis. *J Biomarkers*. 2015;2015:1–13.
88. McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2004;91:1243–4.
89. Johnson CD, Abu Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53(9):1340–4.
90. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:738–44.
91. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer RIE, Yu S, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1098–103.
92. Ashley SW, Perez A, Pierce EA, Brooks DC, Moore FD, Whang EE, et al. Necrotizing pancreatitis contemporary analysis of 99 consecutive cases. *Ann Surg*.

- 2001;234(4):572–80.
93. Lankisch PG, Struckmann K, Lehnick D. Presence and extent of extrapancreatic fluid collections are indicators of severe acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1999;26(3):131–6.
 94. Busireddy KK, Alobaidy M, Ramalho M, Kalubowila J, Baodong L, Santagostino I, et al. Pancreatitis-imaging approach. *World J Gastrointest phatophysiology.* 2014;5(3):252–70.
 95. Freeman ML, Werner J, Santvoort PHC Van, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis. Summary of a multidisciplinary consensus conference. *Páncreas.* 2012;41(8):1176–94.
 96. Cerda Cortaza LJ. Análisis de las nuevas clasificaciones de la pancreatitis aguda. *Cir Gen.* 2013;35:16–8.
 97. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Boermeester MA, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improve outcome. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1254–63.
 98. Pérez Mateo M. Pancreatitis aguda. In: *Pancreatitis Aguda.* 2002. p. 221–5.
 99. Besselink MG, Santvoort HC Van, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, Goor H Van. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2009;96:267–73.
 100. Penalva JC, Martínez J, Laveda R, Esteban A. A study of intestinal permeability in relation to the inflammatory response and plasma endocab IgM levels in patients with acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(6):512–7.
 101. Thomasset SC, Ross Carter C. Acute pancreatitis. *Surgery.* 2019;37(6):327–35.
 102. Maravi-Poma E, Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Shimosegawa T, Siriwardena AK, et al. Clasificación internacional y multidisciplinaria de la pancreatitis aguda: edición española 2013. *Med Intensiva.* 2014;38(4):211–7.
 103. Zaheer A, Singh VK, Qureshi RO, Fishman EK. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: updates in imaging terminology and guidelines. *Abdom Imaging.* 2013;38:125–36.
 104. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102–11.
 105. Pastor CM, Matthay MA, Frossard J-L. Pancreatitis-associated acute lung injury. New insights. *Chest.* 2003;124:2341–51.
 106. Boadas J, Balsells J, Busquets J, Codina-B A, Darnell A, Garcia-Borobia F, et al. Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia, Societat Catalana de Cirurgia y Societat Catalana de Páncrees. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(2):82–96.

107. Acevedo Piedra NG, Moya Hoyo N, Rey Riveiro M, Gil S, Sempere L, Martínez J, et al. Validation of the determinant-based classification and revision of the Atlanta classification systems for acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):311–6.
108. Choi J, Kim M, Hui D, Oh D, Woo H, Jun T, et al. Revised Atlanta classification and determinant-based classification: Which one better at stratifying outcomes of patients with acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2018;17(2):194–200.
109. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: A case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis.” *Am J Gastroenterol*. 2009;104:710–5.
110. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:2142–50.
111. Müller CA, Uhl W, Printzen G, Gloor B, Bischofberger H, Tcholakov O, et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut*. 2000;46:233–8.
112. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips ARJ, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:813–20.
113. Patchen Dellinger E, Forsmark CE, Layer P, Levy P, Maravi-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity. *Ann Surg*. 2012;256:875–80.
114. Petrov MS, Windsor JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):74–6.
115. Petrov MS, Windsor JA. Conceptual framework for classifying the severity of acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(4):341–4.
116. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10.
117. Poma EM, Olascoaga FZ, Petrov MS, Soto SN, Santos CL, Alava FM, et al. SEMICYUC 2012. Recomendaciones para el manejo en cuidados intensivos de la pancreatitis aguda. *Med Intensiva*. 2013;37(3):163–79.
118. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Assessing the severity of acute pancreatitis (ASAP) in Switzerland: a nationwide survey on severity assessment in daily clinical practice. *Pancreatology*. 2017;17(3):356–63.
119. Mckay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg*. 1999;86:1302–5.
120. Gloor B, Mu CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Bu MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88:975–9.

121. McMahon MJ, Playforth MJ, Pickford IR. A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1980;67(1):22–5.
122. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, assessment of severity and management of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1999;25(3):195–210.
123. Lei KJ, Liu T, Zon G, Soravia E, Goldman ND. Genomic DNA sequence for human C-reactive protein. *J Biol Chem*. 1985;260(24):13377–83.
124. Woo P, Korenberg JR, Whitehead AS. Characterization of genomic and complementary DNA sequence of human C-reactive protein, and comparison with the complementary DNA sequence of serum amyloid P component. *J Biol Chem*. 1985;260(24):13384–8.
125. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999;7(2):169–77.
126. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood A, White I, Gao P. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1310–20.
127. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557–65.
128. Cernada Badia M, Roques Serradilla V, Vento Torres M. Interleuquina-6 y diagnóstico de sepsis neonatal: algunas matizaciones. *An Pediatr*. 2010;73(2):102–4.
129. Fernández Castroagudín J, Iglesias Canle J, Domínguez Muñoz JE. Estratificación del riesgo: marcadores bioquímicos y escalas pronósticas en la pancreatitis aguda. *Med Intensiva*. 2003;27(2):93–100.
130. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surg*. 2013;2013:1–9.
131. Lipinski M, Rydzewska G. Prognostic evaluation of severity of acute pancreatitis: not as black as it is painted. *J Lab Precis Med*. 2017;2(73):2–4.
132. Tudela P, Lacombe A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(15):685–90.
133. Lee KJ, Kim HM, Choi JS, Kim YJ, Kim YS, Cho JH. Comparison of predictive systems in severe acute pancreatitis according to the revised Atlanta classification. *Páncreas*. 2016;45(1):46–50.
134. Koutroumpakis E, Wu BU, Bakker OJ, Dudekula A, Singh VK, Besselink MG, et al. Admission hematocrit and rise in blood urea nitrogen at 24 h outperform other

- laboratory markers in predicting persistent organ failure and pancreatic necrosis in acute pancreatitis: A post hoc analysis of three large prospective databases. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(12):1707–16.
135. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J, Tormo C, Navarro L, Ortuño M, et al. Differences in laboratory requesting patterns in emergency department in Spain. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(4):353–9.
 136. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MGT, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet.* 2000;355:1955–60.
 137. Başak F, Hasbahceci M, Şişik A, Acar A, Tekesin K, Baş G, et al. Can C-reactive protein levels increase the accuracy of the Ranson score in predicting the severity and prognosis of acute pancreatitis? A prospective cohort study. *Turkish J Gastroenterol.* 2017;28(3):207–13.
 138. Ustundağ Y, Saritaş U. C-reactive protein levels together with the ranson scoring system to differentiate the mild and severe forms of acute pancreatitis. *Turkish J Gastroenterol.* 2017;28(3):157–8.
 139. Kleeman CR, Massry SG, Coburn JW. The clinical physiology of calcium homeostasis, parathyroid hormone, and calcitonin. Part I. *Calif Med.* 1971;114(4):19–30.
 140. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem.* 2001;38(5):483–93.
 141. 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.* 2001;86(1):396–404.
 142. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1512–25.
 143. Assicot M, Gendrel D, Garsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infections. *Lancet.* 1993;341:515–7.
 144. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206–17.
 145. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg.* 2007;245(5):745–54.
 146. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role

- of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut*. 1997;41:832–40.
147. Fisic E, Poropat G, Licul V, Milic S, Stimac D. The role of IL-6, 8, and 10, sTNF α , CRP, and pancreatic elastase in the prediction of systemic complications in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterol Reseach Pract*. 2012;2013:1–6.
 148. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;1–11.
 149. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*. 1986;324(6092):73–6.
 150. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut*. 2000;47:546–52.
 151. Couderc R, Mary R, Veinberg F. Marcadores de inflamación en pediatría. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2004;38(4):513–7.
 152. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J*. 2013;19(11).
 153. Lin S, Hong W, Basharat Z, Wang Q, Pan J, Zhou M. Blood urea nitrogen as a predictor of severe acute pancreatitis based on the revised Atlanta criteria: timing of measurement and cutoff points. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017.
 154. Kaya E, Dervişoğlu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007;13(22):3090–4.
 155. Liu G, Tao J, Zhu Z, Wang W. The early prognostic value of inflammatory markers in patients with acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;43(3):330–7.
 156. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2011;171(7):669–76.
 157. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;137(1):129–35.
 158. Khan Z, Vlody J, Horovitz J, Jose RM, Iswara K, Smotkin J, et al. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *Am J gastroenterology*. 2002;97(8):0–5.
 159. Sun B, Li HL, Gao Y, Xu J, Jiang HC. Factors predisposing to severe acute pancreatitis: evaluation and prevention. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1102–5.

160. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Páncreas*. 2000;20(4):367–72.
161. Wan J, Shu W, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, et al. Serum creatinine level and APACHE-II score within 24 h of admission are effective for predicting persistent organ failure in acute pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:1–9.
162. Sternby H, Hartman H, Thorlacius H, Johansen D. Predictive capacity of biomarkers for severe acute pancreatitis. *Eur Surg Res*. 2016;56:154–63.
163. Zhang GQ, Wang G, Li L, Hu JS, Ji L, Li YL, et al. Plasma D-dimer level is an early predictor of severity of acute pancreatitis based on 2012 Atlanta classification. *Med Sci Monit*. 2019;25:9019–27.
164. Kibar Y, Albayrak F, Arabul M, Dursun H, Albayrak Y, Ozturk Y. Resistin: new serum marker for predicting severity of acute pancreatitis. *J Int Med Res*. 2016;44(2):328–37.
165. Mentula P, Kylanpaa L, Kemppainen EA. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2005;92(1):68–75.
166. Gutiérrez-Jiménez AA, Castro-Jiménez E, Lagunes-Córdoba R. Calcio sérico total y calcio corregido como predictores de severidad en pancreatitis aguda. *Rev Gastroenterol México*. 2014;79(1):13–21.
167. Zhou H, Mei X, He X, Lan T, Guo S. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(16).
168. Lipiński M, Rydzewska G. Immature granulocytes predict severe acute pancreatitis independently of systemic inflammatory response syndrome. *Gastroenterol Rev*. 2017;12(2).
169. Kim TY, Kim SJ, Kim YS, Lee JW, Park EJ, Lee SJ, et al. Delta neutrophil index as an early predictive marker of severe acute pancreatitis in the emergency department. *United Eur Gastroenterol*. 2019;7(4).
170. Marker N, Prognozu ZA, Pankreatitisa A, Plr K. A new marker to determine prognosis of acute pancreatitis: PLR and NLR combination. *J Med Biochem*. 2018;37(1):21–30.
171. Castillo Codes MI, Tercero Lozano M, Padilla Ávila F, Baeyens Cabrera E, Carrión Martel AI. Escala pronóstica en pancreatitis aguda. *Rev Andaluza Patol Dig*. 2013;36:284–91.
172. Wei M, Xie X, Yu X, Lu Y, Ke L, Ye B, et al. Predictive value of serum cholinesterase in the mortality of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Eur J Clin Invest*. 2022;(January).
173. Sáez S, Martínez J, Trigo C, Sánchez-Payá J, Grió P, Compañy L, et al. A comparative study of the activation peptide of carboxypeptidase B and trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Páncreas*. 2004;29(1):9–14.

174. Appelros S, Petersson U, Toh S, Johnson C, Borgstro A. Activation peptide of carboxypeptidase B and anionic trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88:216–21.
175. Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet*. 2000;355:1924–5.
176. Kolber W, Ku B, Dumnicka P, Maraj M, Ceranowicz P. Serum urokinase-type plasminogen activator receptor does not outperform C-reactive protein and procalcitonin as an early marker of severity of acute pancreatitis. *J Clin Med*. 2018;7(305):1–14.
177. Martinez J, Sinchez-pay J, Palazbn JM, Aparicio JR, Pic A, Pcrez-mateo M. Obesity: A prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Páncreas*. 1999;19(1):15–20.
178. Kumaravel A, Stevens T, Papachristou GI, Muddana V, Bhatt A, Lee PJ, et al. A model to predict the severity of acute pancreatitis based on serum level of amylase and body mass index. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(8):1496–501.
179. Ji Kim Y, Bum Kim D, Chul Chung W, Min Lee J, Jung Youn G, Duk Jung Y. Analysis of factors influencing survival in patients with severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(8):904–8.
180. Compañy L, Saez J, Martinez J, Aparicio JR, Griño RLP. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2003;3:144–8.
181. Halonen KI, Leppa AK, Puolakkainen PA, Lundin JE, Kemppainen EA, Hietaranta AJ, et al. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Páncreas*. 2000;21(3):266–71.
182. Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, Matsuno S, Watanabe S, Atomi Y, et al. Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan. *Páncreas*. 2002;25(4):325–30.
183. Huh JH, Jeon H, Park SM, Choi E, Lee GS, Kim JW, et al. Diabetes mellitus is associated with mortality in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2016;52(2).
184. Ranson JHC, Spencer FC. The role of peritoneal lavage in severe acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1978;187(5):565–73.
185. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464–70.
186. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, Connell MO, Sanders MK. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:435–41.
187. Ranson JHC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1978;189(5):654–62.

188. Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli A, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: A meta-analytic study. *Crit Care Med*. 1999;27(10):2272–83.
189. Dominguez JE, Carballo F, Garcia MJ, Diego M De, Campos S, Yangiela O, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: A multicenter study. *Páncreas*. 1993;8(6):682–6.
190. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2387–94.
191. Khan AA, Parekh D, Cho Y, Ruiz R, Selby R, Jabbour N, et al. Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. *Arch Surg*. 2002;137:1136–40.
192. Leung T, Lee C, Lin S, Chen H, Wang H, Shen L, et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol*. 2005;11(38):6049–52.
193. 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. *Páncreas*. 2008;57:1698–703.
194. Park JY, Jeon TJ, Ha TH, Hwang JT, Sinn DH, Oh T, et al. Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013;12(6):645–50.
195. Erdogan MÖ, Hokenek NM. How to score acute pancreatitis in the emergency setting: five systems against ED-SAS. *Signa Vitae*. 2021;17(5):122–9.
196. Yang Y, Li L. Evaluating the ability of the bedside index for severity of acute pancreatitis score to predict severe acute pancreatitis: a meta analysis. *Med Princ Pract*. 2016;25:137–42.
197. Tee YS, Fang HY, Kuo IM, Lin YS, Huang SF, Yu MC. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(7):1–6.
198. Juneja D, Gopal PB, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: Which one to use in intensive care units? *J Crit Care*. 2010;25(2):358.e9–358.e15.
199. Brown A, James-Stevenson T, Dyson T, Grunckenmeier D. The Panc 3 score: A rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:855–8.
200. Franzon O. Prognosis of acute pancreatitis by PANC 3 score. *Arch Bras Cir Dig*. 2013;26(2):133–5.

201. Surag KR, Vishnu VH, Muniyappa S, Prasath A. Accuracy and predictability of PANC 3 scoring system over APACHE II in acute pancreatitis: a prospective study. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(2):10–3.
202. Care A De, Lohse J, Sarles H. Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1979;87(4):1176–82.
203. Keim V, Iovanna JL, Dagorn J-C. The acute phase reaction of the exocrine pancreas. Gene expression and synthesis of pancreatitis-associated proteins. *Digestion.* 1994;55:65–72.
204. Jin CX, Hayakawa T, Ko SBH. Pancreatic stone protein/regenerating protein family in pancreatic and gastrointestinal diseases. *Int Med.* 2011;50:1507–16.
205. Terazono K, Yamamoto H, Takasawa S, Shiga K, Yonemura Y, Tochino Y, et al. A novel gene activated in regenerating islets. *J Biol Chem.* 1988;263(17).
206. Watanabe T, Yonekura H, Terazono K, Yamamoto H, Okamoto H. Complete nucleotide sequence of human reg gene and its expression in normal and tumoral tissues. *J Biol Chem.* 1990;265(13).
207. Keel M, Harter L, Reding T, Sun L, Hersberger M. Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *Crit Care Med.* 2009;37(5).
208. Dagorn J. Acute phase reaction of the exocrine pancreas. *Digestion.* 1997;58:50–2.
209. Graf R, Ph D, Schiesser M, Lu A, Went P, Scheele GA, et al. Coordinate regulation of secretory stress proteins (PSP/reg, PAP I, PAP II, and PAP III) in the rat exocrine pancreas during experimental acute pancreatitis. *J Surg Res.* 2002;105:136–44.
210. Bimmler D, Schiesser M, Perren A, Scheele G, Angst E, Meili S, et al. Coordinate regulation of PSP/Reg and PAP isoforms as a family of secretory stress proteins in an animal model of chronic pancreatitis. *J Surg Res.* 2004;118:122–35.
211. Monte SM De, Ozturk M, Wands JR. Enhanced expression of an Exocrine in alzheimer's disease and developing human brain. *J Clin Invest.* 1990;86:1004–13.
212. Stone S, Abreu D, Mahadevan J, Asada R, Kries K, Graf R, et al. Pancreatic stone protein/regenerating protein is a potential biomarker for endoplasmic reticulum stress in beta cells. *Sci Rep.* 2019;9(5199):1–10.
213. Scherr A, Graf R, Bain M, Christ-crain M. Pancreatic stone protein predicts positive sputum bacteriology in exacerbations of COPD. *Chest.* 2013;143(2).
214. Rass AA, Talat MA, Arafa MA, El-saadany HF, Amin EK, Abdelsalam MM, et al. The role of pancreatic stone protein in diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Biomed Res Int.* 2016;2016.
215. Boeck L, Graf R, Eggimann P, Pargger H, Raptis DA, Smyrniotou N, et al. Pancreatic

- stone protein. A marker of organ failure and outcome in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2011;140(4):925–32.
216. Perrone FRB, Renaud WP, Crotte OMG, Bernard P, Figarella CG, Okamoto H, et al. Expression of REG protein during cell growth and differentiation of two human colon carcinoma cell lines. *J Histochem Cytochem*. 1999;47(7):863–70.
217. Iovanna JL, Keim V, Nordback I, Camarena J, Levy P, Berthczene P. Serum levels of pancreatitis-associated protein as indicators of the course of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994;106.
218. Kemppainen E, Sand J, Puolakkainen P, Laine S, Hedstrom J, Sainio V, et al. Pancreatitis associated protein as an early marker of acute pancreatitis. *Gut*. 1996;39:675–8.
219. Pezzilli R, Billi P, Migliori M, Gullo L. Clinical value of pancreatitis-associated protein in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(10):1887–90.
220. Polanec J, P Pavelic Z, Krizman I, Osredkar J. Low serum pancreatitis-associated protein does not exclude complications in mild acute pancreatitis. Vol. 3, *Pathology and Oncology Research*. 1997. p. 30–3.
221. Di M, Liu H, Yang Z, Bonis PAL, Tang J, Lau J. Prediction models of mortality in acute pancreatitis in adults. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):482–90.
222. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Multifactorial scores and biomarkers of prognosis of acute pancreatitis: applications to research and practice. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):1–26.
223. De Waele J. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(2):189–95.
224. García de Gadiana Romualdo L, Ramos Arenas V, Campillo Martín C, García Sánchez MI, Vílchez Aguilera JA, Albaladejo Otón MD. Evaluación analítica del inmunoanálisis Lumipulse® G BRAHMS PCT para la medida de procalcitonina. *Rev del Lab Clínico*. 2018;11(4):180–5.
225. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Publica*. 2002;76(2):85–93.
226. Freeman D. *Applied categorical data analysis*. New York Marcel Dekker Inc. 1987;
227. Wynants L, Bouwmeester W, Moons KGM, Moerbeek M, Timmerman D, Van Huffel S, et al. A simulation study of sample size demonstrated the importance of the number of events per variable to develop prediction models in clustered data. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(12):1406–14.
228. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373–9.

229. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio) marker. *Heart*. 2012;98:683–90.
230. Cho SK, Huh JH, Yoo JS, Kim JW, Lee KJ. HOMA-estimated insulin resistance as an independent prognostic factor in patients with acute pancreatitis. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–7.
231. Yang Z, Dong L, Zhang Y, Yang C, Gou S, Li Y, et al. Prediction of severe acute pancreatitis using a decision tree model based on the revised Atlanta classification of acute pancreatitis. *PLoS One*. 2015;10(11):1–12.
232. Wu J, Wang Y, Li H, Tan W, Chen X, Ye S. Serum apolipoprotein B-to-apolipoprotein A1 ratio is independently associated with disease severity in patients with acute pancreatitis. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–9.
233. Park HS, In SG, Yoon H-J, Lee WJ, Woo SH, Kim D. Predictive values of neutrophil-lymphocyte ratio as an early indicator for severe acute pancreatitis in the emergency department patients. *J Lab Physicians*. 2019;11(03):259–64.
234. Gezer NS, Bengi G, Baran A, Erkmen PE, Topalak ÖS, Altay C, et al. Comparison of radiological scoring systems, clinical scores, neutrophil-lymphocyte ratio and serum C-reactive protein level for severity and mortality in acute pancreatitis. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(6):762–70.
235. Zhang Q, Li L, Chen H, Zhang G, Zhu S, Kong R, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor associates with higher risk, advanced disease severity as well as inflammation, and might serve as a prognostic biomarker of severe acute pancreatitis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(3):1–7.
236. Doménech JM, Navarro J. Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. 12 Ed. Barcelona: Signo; 2019.
237. O'Brien RM. A caution regarding rules of thumb for variance inflation factors. *Qual Quant*. 2007;41(5):673–90.
238. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. *J Am Med Assoc*. 2013;310(20):2191–4.
239. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14(27):1–20.
240. Raraty M, Connor S, Criddle D, Sutton R, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(2):99–103.
241. Artaza Varasa T, Talavera Fabuel A, Legaz M, Gomez R, Martinez J. Aspectos epidemiológicos de 116 pancreatitis agudas estudiadas prospectivamente. *Rev Española Enfermedades Dig*. 1994;85(1):27–30.

242. Mínguez M, García A, Boix V. Pancreatitis aguda. Estudio epidemiológico prospectivo en la provincia de Alicante. *Rev Española Enfermedades Dig.* 1995;87(12):869–73.
243. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, Marra-López C, Hernando-Alonso AI, Del-Val-Antoñana A, et al. Determinants of severity in acute pancreatitis: a nation-wide multicenter prospective cohort study. *Ann Surg.* 2019;270(2):348–55.
244. Boumitri C, Brown E, Kahaleh M. Necrotizing pancreatitis: current management and therapies. *Clin Endosc.* 2017;50(4):357–65.
245. Lankisch PG, Pflichthofer D, Lehnick D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Páncreas.* 2000;20(3):319–22.
246. Bollen TL, Besselink MGH, Van Santvoort HC, Gooszen HG, Van Leeuwen MS. Toward an update of the Atlanta classification on acute pancreatitis: Review of new and abandoned terms. *Páncreas.* 2007;35(2):107–13.
247. Petrov MS. Revising the Atlanta classification of acute pancreatitis: festina lente. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(9):1474–5.
248. De-Madaria E, Soler-Sala G, Lopez-Font I, Zapater P, Martínez J, Gómez-Escolar L, et al. Update of the Atlanta classification of severity of acute pancreatitis: Should a moderate category be included? *Pancreatology.* 2010;10(5):613–9.
249. De-Madaria E. Últimos avances en pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(2):98–102.
250. Zubia-Olaskoaga F, Maraví-Poma E, Urreta-Barallobre I, Ramírez-Puerta MR, Mourelo-Fariña M, Marcos-Neira MP. Comparison between revised atlanta classification and determinant-based classification for acute pancreatitis in intensive care medicine. Why do not use a modified determinant-based classification? *Crit Care Med.* 2016;44(5):910–7.
251. Williamson R. Early assessment of severity in acute pancreatitis. *Gut.* 1984;25:1331–9.
252. Malfertheiner P, Domínguez-Muñoz JE. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34(2):167–76.
253. Dobszai D, Mátrai P, Gyöngyi Z, Csupor D, Bajor J, Eross B, et al. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(6):729–43.
254. Davis PJB, Eltawil KM, Abu-Wasel B, Walsh MJ, Topp T, Molinari M. Effect of obesity and decompressive laparotomy on mortality in acute pancreatitis requiring intensive care unit admission. *World J Surg.* 2013;37(2):318–32.
255. Pezzilli R, Billi P, Morselli-Labate AM. Severity of acute pancreatitis: Relationship with etiology, sex and age. Vol. 45, *Hepato-Gastroenterology.* 1998. p. 1859–64.

256. Zhu Y, Pan X, Zeng H, He W, Xia L, Liu P, et al. A study on the etiology, severity, and mortality of 3260 patients with acute pancreatitis according to the revised Atlanta classification in Jiangxi, China over an 8-year period. *Páncreas*. 2017;46(4):504–9.
257. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: A prospective population-based study. *Gut*. 2012;61(2):262–7.
258. Ye X, Lu G, Huai J, Ding J. Impact of smoking on the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):1–17.
259. Kim DB, Chung WC, Lee JM, Lee KM, Oh JH, Jeon EJ. Analysis of factors associated with the severity of acute pancreatitis according to etiology. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:1–5.
260. Easler J, De-Madaria E, Nawaz H, Moya-Hoyo N, Koutroumpakis E, Whitcomb DC, et al. Patients with sentinel acute pancreatitis of alcoholic etiology are at risk for organ failure and pancreatic necrosis: a dual-center experience. *Páncreas*. 2016;45(7):997–1002.
261. Umaphathy C, Raina A, Saligram S, Tang G, Papachristou GI, Rabinovitz M, et al. Natural history after acute necrotizing pancreatitis: a large US tertiary care experience. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(11):1844–53.
262. Beger HG, Rau B, Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3(2):93–101.
263. Bruennler T, Hamer OW, Lang S, Gruene S, Wrede CE, Zorger N, et al. Outcome in a large unselected series of patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(91–92):871–6.
264. Santhi Swaroop V, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *J Am Med Assoc*. 2004;291(23):2865–8.
265. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16(5):698–707.
266. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(44):7018–23.
267. Jinno N, Hori Y, Naitoh I, Miyabe K, Yoshida M, Natsume M, et al. Predictive factors for the mortality of acute pancreatitis on admission. *PLoS One*. 2019;14(8):1–12.
268. Huang L, Chen C, Yang L, Wan R, Hu G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio can specifically predict the severity of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis compared with white blood cell. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(4):1–5.
269. Ha XQ, Song YJ, Zhao H Bin, Ta WW, Gao HW, Feng QS, et al. Endothelial

- progenitor cells in peripheral blood may serve as a biological marker to predict severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(14):2592–600.
270. Čeranić DB, Zorman M, Skok P. Interleukins and inflammatory markers are useful in predicting the severity of acute pancreatitis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(1):99–105.
271. Fan ST, Choi TK, Lai E, Wong J. Prediction of severity of acute pancreatitis. *Gut.* 1989;30(12):1591–5.
272. D'Souza A, Floch M. Calcium metabolism in pancreatic disease. *Am J Clin Nutr.* 1973;26(3):352–61.
273. Hong W, Dong L, Huang Q, Wu W, Wu J, Wang Y. Prediction of severe acute pancreatitis using classification and regression tree analysis. *Dig Dis Sci.* 2011;56(12):3664–71.
274. Jae Lee B, Duck Kim C, Woo Jung S, Dae Kwon Y, Sik Kim Y, Tae Jeon Y, et al. Analysis of the factors that affect the mortality rate in severe acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol.* 2008;51(1):25–33.
275. Liang Y, Zhao X, Meng F. Procalcitonin, C-reactive protein, and neutrophil ratio contribute to the diagnosis and prognosis of severe acute pancreatitis. *Iran J Public Health.* 2019;48(12):2177–86.
276. D'Eril GVM, Merlini G, Finazzi S, Bosoni T, Barakat B, Pezzilli R. Procalcitonin is not a reliable marker for the assessment of severity in acute pancreatitis without infectious complications. *Clin Chem.* 2000;46(3):428–30.
277. Frassetto J, Sáez J, Trigo C, Martínez J, Such J, Pérez-Mateo M. Early measurement of procalcitonin does not predict severity in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2003;90(9):1129–30.
278. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Leppäniemi AK, Karonen SL, et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2001;29(1):63–9.
279. Kim BG, Noh MH, Ryu CH, Nam HS, Woo SM, Ryu SH, et al. A comparison of the BISAP score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis. *Korean J Intern Med.* 2013;28(3):322–9.
280. Woo SM, Noh MH, Kim BG, Hsing C Ter, Han JS, Ryu SH, 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.* 2011;58(1):31–7.
281. Modrau IS, Floyd AK, Thorlaciuss-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(7):1593–7.
282. De-Madaria E, Banks PA, Moya Hoyo N, Wu BU, Rey Riveiro M, Acevedo Piedra

- NG, et al. Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(6):997–1002.
283. Sinha A, Vázquez N, Faghhi M, Afghani E, Zaheer A, Khashab M, et al. Early predictors of fluid sequestration in acute pancreatitis: a validation study. *Páncreas*. 2016;45(2):306–10.
284. Rasch S, Pichlmeier EM, Phillip V, Mayr U, Schmid RM, Huber W, et al. Prediction of outcome in acute pancreatitis by the qSOFA and the new ERAP score. *Dig Dis Sci*. 2021;1–8.
285. Valverde-López F, Matas-Cobos AM, Alegría-Motte C, Jiménez-Rosales R, Úbeda-Muñoz M, Redondo-Cerezo E. BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(9):1649–56.
286. Jones MJ, Neal CP, Ngu WS, Dennison AR, Garcea G. Early warning score independently predicts adverse outcome and mortality in patients with acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(5):811–9.
287. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta D V, Papoila AL. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:784–9.
288. Mikó A, Vigh É, Mátrai P, Soós A, Garami A, Balaskó M, et al. Computed tomography severity index vs. Other indices in the prediction of severity and mortality in acute pancreatitis: A predictive accuracy meta-analysis. *Front Physiol*. 2019;10:1–19.
289. Calabrese Sánchez S, Laguna del Estal P, Moya Mir M., Salgado Márques R, Marrero Francés J, Sanz Sanz J. Pancreatitis aguda. *Medicine (Baltimore)*. 2000;8(14):742–8.
290. Shah A, Gupta A, Ded K. Assessment of PANC3 score in predicting severity of acute pancreatitis. *Niger J Surg*. 2017;23(1):53.
291. Koziel D, Gluszek S, Matykiewicz J, Lewitowicz P, Drozdak Z. Comparative analysis of selected scales to assess prognosis in acute pancreatitis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(6):299–303.
292. Zhang FX, Li ZL, Zhang ZD, Ma XC. Prognostic value of red blood cell distribution width for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4739–48.
293. Kuo DC, Rider AC, Estrada P, Kim D, Pillow MT. Acute pancreatitis: What's the score? *J Emerg Med*. 2015;48(6):762–70.
294. Hagjer S, Kumar N. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis – A prospective observational study. *Int J Surg*. 2018;54:76–81.
295. Pattanaik SK, Kumar VA, John A. Comparison of bedside index of severity in acute pancreatitis (BISAP) and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) score in assessing severity of acute pancreatitis. *Int Surg J*. 2017;4(12):4054–7.

-
296. Vasudevan S, Goswami P, Sonika U, Thakur B, Sreenivas V, Saraya A. Comparison of various scoring systems and biochemical markers in predicting the outcome in acute pancreatitis. *Páncreas*. 2018;47(1):65–71.
 297. Kumar AH, Griwan MS. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterol Rep*. 2018;6(2):127–31.
 298. Yang L, Liu J, Xing Y, Du L, Chen J, Liu X, et al. Comparison of BISAP, Ranson, MCTSI, and APACHE II in predicting severity and prognoses of hyperlipidemic acute pancreatitis in chinese patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1–7.

9. ANEXOS

9. ANEXOS

Anexo 1: Dictamen del comité ético de investigación clínica

	
DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	
D ^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M ^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud	
CERTIFICA QUE,	
1º En reunión celebrada del día 26/03/19, acta nº 03/19 ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:	
Tipo de estudio:	Observacional
Cod. Protocolo	Nº EudraCT
-	No procede
Valoración del biomarcador Pancreatic Stone Protein como predictor de severidad en la pancreatitis aguda.	
Promotor	-
Versión Protocolo	Versión HIP
Vs. 2.0 de 04/03/19	04/03/19
Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:	
<ul style="list-style-type: none">• La realización del estudio en el Área II de salud es pertinente.• El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.• El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.• Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.• Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.• La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.• El grupo control ha sido adecuadamente elegido y es correcto.• El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.• Cumplimiento de los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones.	
En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:	
INFORME FAVORABLE Investigador y Centros: <ul style="list-style-type: none">• Carlos Rodríguez Rojas, Sº Análisis Clínicos del Hospital General Universitario Santa Lucía.	
Lo que firmo en Cartagena, 26 de marzo de 2019.	
Fdo.: D ^a Laly Gómez Sannicolás 	
	
E.O. 2018-51 Biomarcador Pacreatic SP.doc	1 de 2
 C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia Tlf 968 110752 hgusinvestigacion@gmail.com	

1º EN reunión celebrada del día 26/03/19, acta nº 03/19 se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación anteriormente referido.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en las legislaciones vigentes:

-RD 223/2004 (regulación de Ensayos Clínicos con medicamentos) - Orden SAS 3470/2009 (Directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, para que la decisión del CEIC sea válida.

3º El CEIC "H. S. M. del Rosell", tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

4º La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente:	D. A. Javier Trujillo Santos	Médico Adjunto Medicina Interna/Infecciosa.
Vicepresidente:	D. José Valverde Molina.	Jefe Sección, 5ª Pediatría HULAMM Área VIII)
Secretaría:	Dª Laly Gómez Sannicolás,	Secretaría Unidad Investigación.
Vocales:	D. José M. Bueno Ortiz,	Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo.
	D. Francisco Sánchez Rodríguez	Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II.
	D. Blas García Rojo	Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación.
	D. Federico Soria Arcos	Médico Adjunto Servicio Cardiología.
	Dª Mª Teresa Roldán Chicano	Enfermera Diplomada.
	Dª Ruth L. Manrique Medina	Médico Adjunto Gerencia A. Primaria. Técnico de Salud
	D. Javier Aranda Lorca	Licenciado en Derecho
	D. Luis Escondrillas Gómez	Responsable Farmacia del HGUSL
	D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz	Catedrático Medicina Legal y Forense.

En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.



