

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Universidad Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado

Departamento de Cirugía y Ciencias Morfológicas



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Tesis Doctoral

**Hipertrigliceridemia precoz como factor predictivo de la gravedad en la Pancreatitis
aguda de etiología no lipídica en el Hospital Universitario Vall d'Hebron**

Estudiante de doctorado:

Nils Jimmy Hidalgo Rivera

Directores:

Joaquim Balsells Valls

Elizabeth P. Pando Rau

Manuel Armengol Carrasco

Tutor:

Manuel Armengol Carrasco

Barcelona 2023

INDICE

1. RESUMEN	4
1.1 Antecedentes	5
1.2 Objetivos	5
1.3 Metodología	5
1.4 Resultados	6
1.5 Conclusiones.....	7
2. INTRODUCCIÓN	8
2.1 Epidemiología.....	9
2.2 Etiología.....	10
2.3 Fisiopatología	11
2.4 Diagnóstico.....	12
2.5 Complicaciones y Gravedad	13
2.6 Predictores de gravedad	15
2.7 Triglicéridos y pancreatitis aguda.....	17
3. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	18
4. HIPÓTESIS	20
5. OBJETIVOS	22
6. METODOLOGÍA.....	24
6.1 Tesis por compendio de publicaciones	25
6.2 Diseño del estudio.....	27
6.3 Población de estudio	27
6.4 Criterios de Inclusión y Exclusión	28
6.4.1 Criterios de inclusión según publicación	28
6.4.2 Criterios de exclusión según publicación	28
6.5 Recogida de datos	29
6.6 Determinación de triglicéridos y división de grupos según niveles de triglicéridos	30
6.7 Variables analizadas	31
6.8 Definiciones.....	35
6.9 Manejo de los pacientes con Pancreatitis Aguda en el Hospital Vall d’ Hebron.....	36
6.8 Análisis Estadístico	36
6.9 Aspectos Éticos.....	38

7. RESULTADOS	39
7.1 Publicación 1: Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early	40
7.1.1 Características generales.....	40
7.1.2 Parámetros de laboratorio y APACHE-II.....	41
7.1.3 Complicaciones y Gravedad de la PA	42
7.1.4 Estancia hospitalaria y mortalidad	43
7.1.5 Análisis ROC de los niveles de TG en la predicción de las complicaciones y gravedad de la pancreatitis aguda	44
7.1.6 Análisis multivariable para los resultados.....	47
7.2 Publicación 2: The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications	49
7.2.1 Características generales.....	50
7.2.2 Necrosis pancreática	50
7.2.3 Factores de riesgo de necrosis pancreática (análisis univariable y multivariable)	52
7.2.4 Análisis ROC para niveles de TG y otros marcadores bioquímicos para predicción de necrosis pancreática.....	54
7.2.5 Complicaciones sistémicas	56
7.3 Publicación 3: Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients	56
7.3.1 Características generales de la población	56
7.3.2 Resultados generales de la PA	56
7.3.3 Mortalidad hospitalaria.....	59
8. DISCUSIÓN.....	63
8.1 Publicación 1: Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early	64
8.2 Publicación 2: The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications	66
8.3 Publicación 3: Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients	68
9. CONCLUSIONES	72
10. BIBLIOGRAFÍA.....	74
11. ABREVIATURAS.....	90
12. AGRADECIMIENTOS.....	92
12. ANEXOS	94
12.1 Publicación 1: Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early	95

12.2 Publicación 2: The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications	105
12.3 Publicación 3: Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients	116

1. RESUMEN

1.1 Antecedentes

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad inflamatoria aguda que afecta al páncreas y que ha presentado un incremento de su incidencia en los últimos años. La mayoría de los casos son leves con un curso autolimitado, sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar complicaciones locales y sistémicas como fallo orgánico persistente o multiorgánico. La identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de gravedad y de complicaciones como la necrosis pancreática es crucial para iniciar intervenciones como la reanimación agresiva con líquidos, la prevención de fallo orgánico, la prevención de infecciones o el ingreso más temprano en una unidad de cuidados intensivos (UCI). En este punto, la hipetrigliceridemia (HTG) está comúnmente presente en la etapa temprana de la PA no inducida por HTG como la PA biliar o alcohólica, pero su significado clínico aún no está claro. Solo unos pocos estudios han observado una asociación entre los niveles elevados de triglicérido (TG) sérico y complicaciones de la PA, con resultados contradictorios. Además, ningún estudio analiza específicamente la asociación entre la HTG y el desarrollo de necrosis pancreática en pacientes con PA no inducida por HTG. Algunas comorbilidades como la obesidad, insuficiencia renal crónica, diabetes, y lupus eritematoso sistémico, se han asociado con un mayor riesgo pancreatitis severa y de mortalidad. Sin embargo, actualmente aún son pocos los estudios evalúan el verdadero impacto de las comorbilidades en la gravedad y mortalidad de la PA

1.2 Objetivos

Esta tesis doctoral tiene como objetivo analizar la relación de niveles elevados de TG sérico determinado en las primeras 24 horas del ingreso por PA de etiología no HTG con el desarrollo de complicaciones locales y sistémicas y con la gravedad de la PA. Determinar el papel de los niveles altos de TG sérico estratificado al ingreso de pacientes con PA de etiología no HTG en el desarrollo de necrosis pancreática y sus complicaciones relacionadas. Además, determinar la relevancia de las comorbilidades y sus índices (Charlson y Elixhauser) como predictores de mortalidad hospitalaria en pacientes con PA.

1.3 Metodología

Se realizó un estudio observacional de tipo prospectivo de pacientes ingresados con diagnóstico de PA en el Hospital Vall d'Hebron. Se registraron prospectivamente los datos

demográficos, clínicos, de laboratorio y radiológicos de los pacientes con PA. No se realizó ningún cambio a la práctica clínica habitual y se siguieron los protocolos de actuación habitual del hospital. Los niveles de TG sérico se midieron en las primeras 24 horas de ingreso y se analizó su relación con las complicaciones de la PA, la gravedad y necrosis pancreática.

Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para distribuciones normales, las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba t de Student para dos grupos, y la prueba no paramétrica utilizada fue la prueba U de Mann-Whitney. Para el análisis de los TG estratificados las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis y las variables cualitativas mediante asociación lineal por lineal. Se utilizó la prueba de tendencia de Cochran-Armitage para evaluar la presencia de una asociación de tendencia estadísticamente significativa entre los niveles de TG y la necrosis pancreática. Se realizó un análisis de regresión logística multivariable para analizar la asociación de los niveles de TG y otros factores de riesgo con el desarrollo de complicaciones, gravedad y necrosis pancreática. Se realizó también el análisis del área bajo la curva (AUC) de los niveles de TG para los resultados de la PA.

Para el análisis de rol de las comorbilidades como predictores de mortalidad hospitalaria realizamos un estudio observacional retrospectivo de pacientes ≥ 18 años hospitalizados con diagnóstico de PA entre 2016 y 2019 en los hospitales del Sistema Nacional de Salud de España. Los datos han sido extraídos de la Base de Datos Nacional de Altas Hospitalarias del Ministerio de Sanidad de España. Realizamos un análisis univariable y multivariable por regresión logística de la asociación de la edad, el sexo y las comorbilidades con la mortalidad hospitalaria en pacientes con PA. Se evaluó el papel de los índices de comorbilidad de Charlson y Elixhauser como predictores de mortalidad realizando análisis del área bajo la curva (AUC).

1.4 Resultados

Los pacientes con niveles de TG ≥ 200 mg/dL presentaron mayor proporción de insuficiencia respiratoria (21,3% vs 10%, $p=0,033$), insuficiencia renal (23,4% vs 12%, $p=0,044$), insuficiencia cardiovascular (19,1% vs 7,5%, $p=0,025$), fallo orgánico (34% vs 18,5%, $p=0,02$), fallo orgánico persistente (27,7% vs 9,5%, $p=0,001$), fallo multiorgánico (19,1 vs 8%, $p=0,031$), PA moderadamente severa y severa (68,1% vs 40,5%, $p=0,001$), necrosis pancreática (63,8% vs 34%, $p<0,001$) e ingreso en UCI (27,7% vs 9,5%, $p=0,003$). En el análisis multivariable, un nivel de TG ≥ 200 mg/dl se asoció de forma independiente con insuficiencia respiratoria, renal y

cardiovascular, fallo orgánico, fallo orgánico persistente, fallo multiorgánico, necrosis pancreática, pancreatitis severa e ingreso en una UCI ($p < 0,05$).

Al realizar un análisis de los niveles de TG estratificados, la necrosis pancreática se desarrolló en el 29,5% de los pacientes del grupo TG Normal, el 26,3% en el grupo de TG límite alto, 52,3% en el grupo de TG alto y 85,7% en el grupo de TG muy alto. El análisis de tendencias observó una asociación significativa entre niveles más altos de TG y necrosis pancreática ($p = 0,001$). Un análisis multivariable mediante regresión logística mostró que los niveles elevados de TG ≥ 200 mg/dl (grupos de TG alto y TG muy alto) se asociaron de forma independiente con la necrosis pancreática (OR: 3,27, IC 95%: 1,7-6,27, $p < 0,001$).

En el análisis de comorbilidades y su asociación con la mortalidad hospitalaria, se observó que un total de 110.021 pacientes con diagnóstico de PA fueron hospitalizados durante el período analizado. La mortalidad hospitalaria fue del 3,8%, observándose un descenso progresivo en los años evaluados. En análisis multivariable, la edad ≥ 65 años (OR: 4,11, $p < 0,001$), la enfermedad cardíaca (OR: 1,73, $p < 0,001$), enfermedad renal (OR: 1,99, $p < 0,001$), enfermedad hepática moderada-grave (OR: 2,86, $p < 0,001$), la enfermedad vascular periférica (OR: 1,43, $p < 0,001$) y la enfermedad cerebrovascular (OR: 1,63, $p < 0,001$) fueron factores de riesgo independientes de mortalidad hospitalaria. Los índices de comorbilidad de Charlson $> 1,5$ (OR: 2,03, $p < 0,001$) y Elixhauser $> 1,5$ (OR: 2,71, $p < 0,001$) también se asociaron de forma independiente con la mortalidad, y el análisis de la curva ROC mostró que son útiles para predecir la mortalidad hospitalaria.

1.5 Conclusiones

En nuestro estudio, los niveles de TG ≥ 200 mg/dL se asoció con el desarrollo de complicaciones locales y sistémicas de la PA y con mayor gravedad. Un nivel elevado de TG al ingreso ≥ 200 mg/dl se asocia de forma independiente con el desarrollo de necrosis pancreática. La incidencia de necrosis pancreática aumenta proporcionalmente con la gravedad de la HTG. Las comorbilidades como la enfermedad cardíaca, enfermedad renal, enfermedad hepática moderada-grave, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular y la edad avanzada se asociaron de forma independiente con la mortalidad hospitalaria en la PA. Los índices de comorbilidad de Charlson y Elixhauser son útiles para predecir la mortalidad hospitalaria en estos pacientes.

2. INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad inflamatoria aguda principalmente que afecta al páncreas, que desencadena un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y que presenta un incremento de su incidencia en las últimas décadas [1, 2]. Con frecuencia es desencadenada por cálculos biliares, consumo de alcohol, hipertrigliceridemia (HTG), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), fármacos, hipercalcemia, infecciones virales, enfermedades autoinmunes, trauma o la presencia de una variedad de otros factores [3].

La mayoría de los casos son leves con un curso autolimitado [4], sin embargo, en cerca del 20% de los casos se pueden desarrollar complicaciones locales (necrosis pancreática, abscesos y pseudoquistes) y sistémicas como fallo orgánico persistente o multiorgánico [5–7]. La mortalidad descrita puede ser del 1-5% [8], pero en pacientes con PA severa la tasa de mortalidad puede ser del 20-50% [9–11].

Por este motivo, se han realizado muchos esfuerzos para encontrar predictores de gravedad y mortalidad en pacientes con PA [12–16] que permitan identificar a los pacientes con mayor riesgo e iniciar intervenciones como la reanimación agresiva con líquidos, la prevención de fallo orgánico, la prevención de infecciones o el ingreso más temprano en una unidad de cuidados intensivos (UCI) [17–19].

2.1 Epidemiología

La PA es la enfermedad gastrointestinal más común que requiere indicación de admisión y hospitalización en Europa y EE. UU. [1]. La incidencia mundial es de aproximadamente 40-70 casos por cada 100 000 habitantes por año [8, 20, 21], con un número creciente de hospitalizaciones cada año en el mundo [22, 23].

La incidencia mundial de PA está aumentando, lo que aumenta aún más su carga sobre los servicios de atención médica [24]. Los estudios realizados en todo el mundo [25–27] han mostrado una incidencia creciente pero variable de PA, incluidos grandes aumentos en la incidencia en poblaciones pediátricas [28].

Las admisiones por PA han aumentado al menos un 20% en los últimos 10 años y en los Estados Unidos representa costos de atención médica de 2 500 millones de dólares [29] y aproximadamente 275 000 admisiones cada año. En Europa contribuye a un costo promedio de alrededor de 10 000 euros por paciente [30].

2.2 Etiología

Las guías actuales recomiendan la identificación de las causas de la PA lo antes posible [31], porque orienta parte del tratamiento temprano y la estrategia de seguimiento.

La principal causa de PA en todo el mundo es la litiasis biliar [32] y representa alrededor del 20-70% de todos los casos [33, 34]. Dentro de las hipótesis que se postulan para explicar el mecanismo por el que se produce la PA biliar, se describen la obstrucción transitoria del conducto pancreático y el reflujo biliar secundario. Un estudio en modelo animal demostró que la obstrucción del conducto pancreático y la infusión intraductal de ácido biliar puede producir PA experimental [35].

El consumo de alcohol, con aproximadamente el 20% de los casos, es la segunda causa más común de PA [9, 36, 37]. Sin embargo, su incidencia difiere ampliamente según la geografía [38]. En Europa del Este es la principal causa de PA [24], mientras que en China la incidencia de pancreatitis alcohólica aguda es menos del 10% [39] y en América Latina del 2% [32]. Para el desarrollo de PA inducida por alcohol se han descrito diversos cofactores como el riesgo genético [40], la HTG [41] y el tabaquismo [42]. Los mecanismos por los cuales el alcohol causa PA son complejos e incluyen tanto toxicidad directa como mecanismos inmunológicos [43].

La hipertrigliceridemia es la causa de PA en aproximadamente un 9% de los pacientes [44], lo que la convierte en la tercera causa más común. Sin embargo, su incidencia puede llegar hasta un 33% de los casos en poblaciones asiáticas [45]. Se utiliza como referencia un valor de TG séricos por encima de 1000 mg/dL para definir una PA causada por HTG [45]. Además, se ha descrito un aumento aproximado del 4 % en la incidencia de PA por cada aumento de 100 mg/dL en los niveles de TG sérico por encima de 1000 mg/dL [46, 47].

Los fármacos representan la etiología de la PA en el 5% de todos los casos [48, 49]. Los más fuertemente asociados con el desarrollo de PA son azatioprina, 6-mercaptopurina, didanosina, ácido valproico, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y mesalamina. Los mecanismos de lesión pancreática inducida por fármacos descritos son la toxicidad dependiente de la dosis de fármacos [50] y mecanismos en la interacción del fármaco con el paciente, dependientes de la susceptibilidad del huésped [51]. La pancreatitis causada por fármacos habitualmente suele ser leve.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se asocia con un riesgo de un 9% hasta 15 % de desarrollar PA [52]. Los pacientes que presentan un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis posterior a CPRE son mujeres jóvenes, pacientes con procedimientos

prolongados o intentos repetidos de canulación del conducto biliar y disfunción del esfínter de Oddi [53].

Otras causas menos frecuentes de PA incluyen hipercalcemia, infecciones virales (paramixovirus, citomegalovirus, virus coxsackie B, SARS-CoV-2), tumores, variantes anatómicas (páncreas divisum), enfermedades autoinmunes, traumatismos (cirugía), mordeduras de escorpión y envenenamiento por organofosforados [54].

En algunos pacientes no es posible establecer la causa de la pancreatitis, definiéndose como PA idiopática. Varios factores potenciales podrían contribuir a la pancreatitis inexplicable, como las mutaciones y polimorfismos en los genes que codifican el tripsinógeno catiónico (PRSS1), el inhibidor de la serina proteasa Kazal tipo 1 (SPINK1), el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), la quimotripsina C, receptor sensible al calcio y claudina-2 [55]. Otros factores descritos son la exposición al tabaquismo y otras toxinas ambientales [56], y los efectos de enfermedades coexistentes como la obesidad mórbida [57, 58] y diabetes tipo 2 [57]. Además, diversos estudios reportan que en cerca del 40% de los casos catalogados inicialmente como PA idiopática la principal causa identificada es la litiasis biliar [59, 60].

2.3 Fisiopatología

La comprensión de los mecanismos críticos en la PA es esencial para el desarrollo de terapias específicas y efectivas que ayuden a minimizar el daño pancreático y sistémico [61].

Los factores desencadenantes de la PA producen en última instancia, la lesión de las células acinares y ductales del páncreas al interrumpir la señalización normal del calcio intracelular [62]. En el caso de la PA biliar la oclusión de la ampolla de Vater por cálculos biliares provoca una presión elevada y reflujo biliar al conducto pancreático. Esto inducen una entrada anormal de calcio en las células acinares pancreáticas [63], y los ácidos biliares inducen la liberación intracelular sostenida de calcio de la reserva de calcio del retículo endoplasmático [64–66].

La disminución de la concentración de calcio dentro del retículo endoplasmático induce la entrada de calcio extracelular [62], potenciada por la alteración de mecanismos amortiguadores que regulan la entrada de calcio [67–69], lo que da como resultado una sobrecarga de calcio citosólico mitocondrial [70] que provoca una disminución de la producción de trifosfato de adenosina (ATP) [64]. La disminución en la producción de ATP da como resultado

una autofagia defectuosa, activación de zimógenos, alteración del citoesqueleto, activación de complejos proteicos de señalización inflamatoria, liberación de citoquinas y necrosis celular [61, 71].

La sobrecarga de calcio intracelular también activa la vía del factor nuclear de calcineurina de células T activadas (NFAT) [72] y el factor nuclear kappa B (NF-κB) [73, 74], que desencadena una inflamación pancreática y sistémica.

Las citocinas como el factor de necrosis tumoral-α y las interleucinas 1α, 1β, 6 y 18, producen una potente respuesta inmunitaria proinflamatoria, que incrementan el daño del parénquima pancreático [75, 76] y extienden la cascada inflamatoria sistémica hacia otros órganos como pulmones, corazón, riñones, hígado y barrera intestinal. Esto produce el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que se hace persistente en la PA moderadamente severa y severa.

En casos severos, la liberación de citocinas y la apoptosis de células inmunitarias produce un síndrome de tormenta de citocinas que exacerba la disfunción multiorgánica, asociando una alta tasa de mortalidad [61, 77]. La inflamación y el daño de la barrera intestinal dan como resultado la translocación bacteriana [78], la endotoxemia, la infección de necrosis pancreática y la exacerbación de la inflamación sistémica [79].

2.4 Diagnóstico

Las pruebas diagnósticas iniciales de la PA incluyen la historia clínica que debe incluir la investigación sobre la etiología. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor abdominal epigástrico irradiado a flancos o espalda o dolor difuso (80 a 95 %), náuseas y vómitos (40 a 80 %), distensión abdominal, fiebre, disnea o taquipnea, alteración del nivel de conciencia, taquicardia, hipotensión y oliguria [80].

Las pruebas de imagen son esenciales para el diagnóstico de la PA, permitiendo detectar cambios en la morfología del parénquima pancreático, incluyendo complicaciones como necrosis y pseudoquistes. La ecografía abdominal es una técnica económica con alta sensibilidad (94%) y baja especificidad (35%) en el diagnóstico de la PA [81]. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son complementarias a la ecografía en casos donde se requiere más información. Si se presentan hallazgos clínicos y de laboratorio típicos, no se requieren imágenes adicionales para confirmar el diagnóstico de PA. En presencia de hallazgos clínicos y de laboratorio típicos, no es necesario realizar más pruebas de imagen para

confirmar el diagnóstico de PA. No obstante, pueden estar indicadas en la fase temprana y para la detección de la pancreatitis necrotizante, la cual a menudo solo es visible después de 72 a 96 horas del inicio de los síntomas [31]. La tomografía computarizada temprana solo se debe realizar en pacientes con sospecha de otras patologías abdominales graves, como perforación, hemorragia o isquemia [82, 83]. Si no hay mejoría después de 5 a 7 días de tratamiento inicial, la tomografía puede determinar la presencia y extensión de necrosis y colecciones [20, 31].

El diagnóstico de PA se basa en los criterios de Atlanta del 2012, el cual requiere el cumplimiento de al menos dos de los tres criterios siguientes: (1) dolor abdominal superior, (2) una amilasa o lipasa sérica tres o más veces el límite superior normal y (3) hallazgos compatibles con PA en estudios de imágenes abdominales (ecografía, tomografía computarizada con contraste o resonancia magnética) [4, 31].

2.5 Complicaciones y Gravedad

Aproximadamente un 80% de los pacientes con PA presentan una evolución clínica sin complicaciones [4, 79]. Sin embargo, el curso clínico puede variar desde una enfermedad relativamente leve y autolimitada con una hospitalización breve y sin incidentes [84] hasta una enfermedad grave (15-20 %), complicada con fallo orgánico persistente o fallo multiorgánico [4-6].

La Clasificación de Atlanta de 1992 estableció los criterios para el diagnóstico de la PA, así como de la clasificación de las complicaciones locales y la gravedad de la pancreatitis [7]. En 2012, se revisó la clasificación de Atlanta para definir mejor las complicaciones locales [4]. Según la clasificación revisada de Atlanta, la gravedad está determinada por las complicaciones locales o sistémicas y se puede clasificar en tres grupos: leve, moderadamente severa y severa [4]. La PA se clasifica como leve en ausencia de complicaciones locales o sistémicas. Se clasifica como moderadamente severa en caso de presentar complicaciones locales o sistémicas como fallo orgánico transitorio (<48 horas) o exacerbación de una enfermedad preexistente. Se clasifica como severa en caso de presentar fallo orgánico persistente (>48 horas).

La clasificación revisada de Atlanta distingue la pancreatitis edematosa intersticial de la pancreatitis necrotizante, subdividiéndose esta última en necrosis parenquimatosa y peripancreática, en la mayoría de los casos, se observa una combinación de necrosis parenquimatosa y peripancreática [4]. En aproximadamente el 50% de los pacientes, la necrosis se localiza únicamente fuera del páncreas, sin necrosis del parénquima pancreático [4, 85, 86].

Las complicaciones locales comprenden colecciones de líquido peripancreático o pseudoquistes y necrosis pancreática o peripancreática, ya sea estéril o infectada [4]. Las colecciones en la pancreatitis edematosa intersticial se denominan colecciones líquidas pancreáticas o peripancreáticas agudas, se desarrollan durante las primeras 4 semanas, tienen un contenido líquido homogéneo y generalmente se resuelven espontáneamente. Si estas colecciones persisten más de 4 semanas, se denominan pseudoquistes pancreáticos y están rodeados por una pared bien definida. Las colecciones en la pancreatitis necrotizante, durante las primeras 4 semanas se denominan colecciones necróticas agudas y contienen líquido y restos necróticos. Cuando las colecciones necróticas agudas maduran y encapsulan, generalmente después de 4 semanas, se denominan necrosis amurallada [4, 87].

La pancreatitis edematosa intersticial es la forma de presentación más frecuente, sin embargo, la pancreatitis necrotizante puede desarrollarse en el 5-10% de los casos. Mientras que la pancreatitis edematosa intersticial es más leve y tiene una alta tendencia a resolverse espontáneamente, está ampliamente descrito que la necrosis pancreática es una de las peores complicaciones durante la PA severa, con tasas de mortalidad de hasta el 35% [88–90].

Las colecciones con necrosis se infectan en aproximadamente un tercio de los pacientes [90]. Si la infección de una colección necrótica es probada o se tiene una alta sospecha clínica, está indicado el tratamiento antibiótico. Aunque hay algunas series con altas tasas de éxito del tratamiento únicamente con antibióticos, la mayoría de los pacientes eventualmente necesitarán un procedimiento intervencionista (drenaje con catéter, necrosectomía) para tratar la necrosis pancreática infectada [91, 92].

Las complicaciones sistémicas incluyen insuficiencia o fallo orgánico (respiratorio, cardiovascular o renal) y exacerbación de un trastorno preexistente (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca o enfermedad hepática crónica). El fallo orgánico persistente (que dura más de 48 horas) es el principal determinante de una mala evolución.

La mortalidad general en todos los casos es aproximadamente del 1 al 5 % [4, 31]. Sin embargo, la presencia tanto de fallo orgánico persistente como de necrosis pancreática infectada se asocia con una mortalidad más alta [79]. Los pacientes con pancreatitis severa pueden llegar a presentar tasas de mortalidad entre el 20 y el 40% [90, 93–96].

2.6 Predictores de gravedad

La predicción de la gravedad se realiza lo antes posible después de la admisión para determinar qué pacientes tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones locales y/o sistémicas. Conocer qué paciente tendrá una pancreatitis severa permite realizar una clasificación más temprana de los pacientes que deberán ser trasladados a una unidad de cuidados intermedios o de cuidados intensivos y el inicio más temprano de un tratamiento eficaz.

La predicción de la gravedad se consigue teniendo en cuenta factores clínicos, síntomas, signos y los resultados de las pruebas de laboratorio y radiológicas de rutina. Este proceso permite en gran medida la identificación de pancreatitis severa. Se han propuesto una gran cantidad de predictores, incluidos marcadores clínicos, pruebas de laboratorio, estudios radiológicos y varios sistemas de puntuación. Dado el curso impredecible de la PA, no sorprende la gran cantidad de estudios realizados para intentar predecir el curso clínico de la enfermedad.

En la literatura se han descrito factores clínicos que aumentan el riesgo de complicaciones o muerte entre los pacientes con PA como la edad avanzada (≥ 60 años), comorbilidades graves y el consumo excesivo de alcohol a largo plazo [57]. Según estudios previos, los pacientes con comorbilidades, como obesidad [97], hipertrigliceridemia [98], insuficiencia renal crónica [99], diabetes [100, 101], y lupus eritematoso sistémico [102], se asocian con un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis severa y de mortalidad. Sin embargo, actualmente aún son pocos los estudios que evalúan el verdadero impacto de las comorbilidades en la gravedad y mortalidad de la PA.

También se han estudiado una variedad de pruebas de laboratorio, como los marcadores de depleción del volumen como la hemoconcentración y elevación de desechos nitrogenados (creatinina y urea), o marcadores de inflamación (proteína C reactiva e interleucinas 6, 8 y 10). Los predictores más útiles son los niveles elevados de nitrógeno ureico y creatinina en sangre y un hematocrito elevado, especialmente si no regresan al rango normal con la reposición de líquidos [20, 31, 103]. La proteína C reactiva ≥ 15 mg/dL es útil en el segundo día de ingreso para indicar una inflamación sistémica grave [104]. Además, recientemente se ha puesto en relevancia a la Procalcitonina como indicador de infecciones intercurrentes, así como de infecciones biliares asociadas a la PA [105].

Varios sistemas predictivos utilizan los hallazgos de la tomografía computarizada (TC), sin embargo, la evidencia de PA severa en la tomografía es posterior a la determinada por los

hallazgos clínicos, y un estudio tomográfico temprano puede subestimar la gravedad. Para evaluar la gravedad radiológica se utiliza la clasificación clásica del índice de gravedad de la TC [106] y el índice de gravedad de la TC modificado [16, 107].

Se han desarrollado varios sistemas de puntuación que combinan hallazgos clínicos, de laboratorio y radiográficos como la puntuación de Ranson, la puntuación Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), el sistema de puntuación de Glasgow/Imrie modificado y el Bedside Index for Acute Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) [4, 108–110]. Los sistemas de puntuación evaluados al ingreso tienen una precisión de alrededor del 70% para diferenciar la PA leve de la severa, esta puede aumentar hasta el 80% el segundo día de ingreso [104]. Estos sistemas de puntuación tienen una alta tasa de falsos positivos, además de ser complejos y engorrosos por lo que no se utilizan de forma rutinaria.

Estos sistemas de puntuación no pueden reemplazar la evaluación continua por parte de un equipo médico experimentado. Las guías actuales recomiendan vigilar la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o fallo orgánico al ingreso durante un mínimo de 48 horas para poder predecir el desarrollo de un curso severo de la enfermedad [31, 111]. La presencia del SIRS se puede diagnosticar por la presencia de dos o más de los siguientes parámetros de mediciones clínicas de rutina: temperatura, por debajo de 36 °C o por encima de 38 °C; pulso, más de 90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria, superior a 20 respiraciones por minuto (o presión parcial de dióxido de carbono arterial, <32 mm Hg); y recuento de leucocitos, inferior a 4 000 o superior a 12 000 por milímetro cúbico. El SIRS que persiste durante 48 horas o más después del inicio de los síntomas es indicativo de un mal pronóstico.

Los sistemas de puntuación se utilizan principalmente para excluir la posibilidad de desarrollar pancreatitis severa. Dado que la precisión de los diversos sistemas de puntuación predictiva es parecida [112], la guía IAP/APA recomienda utilizar el SIRS persistente (>48 horas) debido a su relativa simplicidad [31]. Durante las primeras 48 a 72 horas, un aumento del hematocrito o del nitrógeno ureico en sangre o del nivel de creatinina, el SIRS persistente después de la reanimación adecuada con líquidos o la presencia de necrosis pancreática o peripancreática en pruebas de imagen constituyen evidencia del desarrollo de pancreatitis severa [113].

2.7 Triglicéridos y pancreatitis aguda

La PA causada por HTG es más grave que las pancreatitis por otras causas [45] por lo que se recomienda determinar los niveles séricos de TG al ingreso para identificar la HTG como causa de la pancreatitis [31]. El mecanismo exacto por el que la HTG causa PA no está claramente definido. La teoría más aceptada es que los TG en exceso son hidrolizados por la lipasa pancreática, formando altas concentraciones de ácidos grasos libres [114]. Los complejos de ácidos grasos libres y micelas dañan el endotelio vascular y las células acinares del páncreas. La isquemia resultante crea un ambiente ácido que conduce a la liberación y activación de la lipasa y proteasas pancreáticas, lo que conduce a una mayor autodigestión [115]. El exceso de ácidos grasos libres también causa disfunción de las células β debido al deterioro de la función mitocondrial [116]. La lesión colateral de las células β pancreáticas puede provocar diabetes tipo 3c y pérdida de la secreción de insulina [117, 118]. Algunos estudios también sugieren que la diabetes aumenta la gravedad de la pancreatitis [119] y que la insulina protege a las células acinares de la lesión celular [120, 121].

Se ha observado también que niveles elevados de TG sérico están comúnmente presentes en etapas tempranas de la PA no inducida por HTG (pancreatitis biliar o alcohólica), y su significado clínico aún no está claro. Algunos estudios han encontrado que la elevación de TG al ingreso de pacientes con PA predice un mal pronóstico y complicaciones locales y sistémicas, sin embargo, los resultados son aún contradictorios [98, 122–124].

Además, ningún estudio analiza específicamente la asociación entre HTG y la aparición de necrosis pancreática en pacientes con PA no inducida por HTG. Teniendo en cuenta que la necrosis pancreática no implica necesariamente fallo orgánico y que la pancreatitis no necrótica puede acompañarse de fallo orgánico [125], se hace necesario un análisis específico del papel de los TG en pacientes con necrosis pancreática.

La presencia de niveles elevados de TG en fases tempranas de la PA se ha explicado por la lipólisis sistémica secundaria a la inflamación aguda y la liberación de lipasas pancreáticas [126]. El mecanismo propuesto para el desarrollo de necrosis pancreática en HTG es el deterioro de la circulación microvascular debido al aumento de la viscosidad y el daño directo a las células pancreáticas mediado por los productos de degradación de TG (ácidos grasos libres) [115, 127]. Por lo tanto, la liberación de TG podría tener un papel importante en el desarrollo o empeoramiento de la necrosis pancreática y ser útil como marcador temprano.

3. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

La PA es una enfermedad de alta prevalencia asociada a complicaciones locales (necrosis, abscesos y pseudoquistes) y sistémicas como fallo orgánico persistente o multiorgánico [5–7]. Además, está ampliamente descrito que la necrosis pancreática es una de las peores complicaciones durante la PA severa, con tasas de mortalidad de hasta el 35% [88–90].

La investigación sobre nuevos factores de riesgo de complicaciones y mortalidad en la PA sigue siendo un tema de interés [103, 128]. En esa línea, la identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de gravedad y de complicaciones como la necrosis pancreática es crucial para iniciar intervenciones como la reanimación agresiva con líquidos, la prevención de fallo orgánico, la prevención de infecciones o el ingreso más temprano en una UCI [17–19].

En este punto, la elevación de los niveles séricos de TG está comúnmente presente en la etapa temprana de la PA no inducida por HTG como la PA biliar o alcohólica, pero su significado clínico aún no está claro. Los valores de TG en relación con las complicaciones locales y sistémicas y la gravedad de la PA no están claramente definidos. Solo unos pocos estudios han observado la relación entre niveles elevados de TG y complicaciones en la PA, con resultados contradictorios [98, 122–124]. Además, ningún estudio analiza específicamente la asociación entre HTG y la aparición de necrosis pancreática en pacientes con PA no inducida por HTG.

Se ha descrito que algunas comorbilidades se asocian con un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad [97–100, 102]. Sin embargo son pocos los estudios que analizan el verdadero impacto de las comorbilidades en la gravedad y mortalidad de los pacientes con PA [129, 130].

4. HIPÓTESIS

- Los niveles elevados de triglicéridos en las primeras 24 horas del ingreso de pacientes con PA de etiología no HTG se asocian con mayor desarrollo de complicaciones y mayor gravedad.
- Los niveles elevados de triglicéridos en las primeras 24 horas del ingreso de pacientes con PA de etiología no HTG se asocian con el desarrollo de necrosis pancreática.
- Las comorbilidades se asocian con mortalidad hospitalaria en pacientes con PA

5. OBJETIVOS

1. Analizar la relación de niveles elevados de TG séricos determinados en las primeras 24 horas del ingreso por PA de etiología no HTG en el desarrollo de complicaciones locales y sistémicas
2. Analizar la relación entre los niveles elevados de TG séricos en las primeras 24 horas del ingreso por PA de etiología no HTG con la gravedad de la PA.
3. Determinar el papel de los niveles altos de TG séricos estratificados al ingreso de pacientes con PA de etiología no HTG en el desarrollo de necrosis pancreática y sus complicaciones relacionadas.
4. Analizar la asociación de las comorbilidades con la mortalidad hospitalaria en pacientes con PA.
5. Determinar el rol de los índices de comorbilidad de Charlson y Elixhauser) como predictores de mortalidad hospitalaria en pacientes con PA

6. METODOLOGÍA

6.1 Tesis por compendio de publicaciones

La modalidad de presentación de esta tesis doctoral se realiza mediante la elaboración de artículos originales publicados en revistas indexadas que intentan responder a los objetivos planteados.

El primer artículo titulado **“Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early”** fue publicado en la revista *World Journal of Surgery*

Nils Jimmy Hidalgo, Elizabeth Pando, Piero Alberti, Laura Vidal, Rodrigo Mata, Nair Fernandez, Maria Jose Gomez-Jurado, Cristina Dopazo, Laia Blanco, Stephanie Tasayco, Xavier Molero, Joaquim Balsells, Ramon Charco. World J Surg. 2022 Jul;46(7):1758-1767. doi: 10.1007/s00268-022-06533-w. Epub 2022 Mar 30.

El primer artículo un estudio observacional prospectivo de cohorte única de pacientes adultos diagnosticados de PA en un hospital de tercer nivel que tiene como objetivo evaluar el papel de los niveles elevados de TG en las primeras 24 horas del ingreso por PA de etiología no HTG en el desarrollo de las complicaciones y la gravedad de la PA. Dividimos a los pacientes en dos grupos para nuestro estudio: uno con valores de TG < 200 mg/dl y otro con TG ≥ 200 mg/dl basándonos en la clasificación del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) [131] y en el mejor punto de corte (índice de Youden) al generar curvas ROC de valores de TG y resultados de la PA. En ambos grupos se analizaron las complicaciones sistémicas y locales de la PA y la gravedad según la revisión de 2012 de la Clasificación de Atlanta. Además, se realizó un análisis multivariable mediante regresión logística para evaluar la asociación entre los niveles de TG ≥ 200 mg/dL y otros factores de riesgo con complicaciones y gravedad de la PA.

El segundo artículo titulado **“The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications”** fue publicado en la revista *BMC Gastroenterology*.

Nils Jimmy Hidalgo, Elizabeth Pando, Piero Alberti, Rodrigo Mata, Nair Fernandes, Montse Adell, Sara Villasante, Laia Blanco, Joaquim Balsells, Ramon Charco. BMC Gastroenterol. 2023 Feb 24;23(1):51. doi: 10.1186/s12876-023-02684-9.

El segundo artículo es estudio observacional prospectivo de cohorte única de pacientes adultos diagnosticados de PA en un hospital de referencia de tercer nivel en el que se evaluó el

papel de los niveles TG séricos estratificados determinados en las primeras 24 horas del ingreso de PA de etiología no HTG en el desarrollo de necrosis pancreática. Los pacientes se dividieron en cuatro grupos: TG Normal (<150 mg/dL), TG Límite Alto (150-199 mg/dL), TG Alto (200-499 mg/dL) y TG Muy Alto (\geq 500 mg/dL) según la estratificación de trigliceridemia propuesta por el National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) [132]. Las complicaciones evaluadas fueron las colecciones líquidas, la necrosis pancreática, necrosis pancreática infectada y la necesidad de procedimientos invasivos contra la necrosis pancreática (radiológicos, endoscópicos o quirúrgicos). También evaluamos la gravedad radiológica de la PA utilizando la clasificación clásica del índice de gravedad de la TC [106] y el índice de gravedad de la TC modificado [16, 107]. Se realizó un análisis multivariable mediante regresión logística para analizar la asociación de los niveles de TG y otros factores de riesgo con el desarrollo de necrosis pancreática.

El tercer artículo titulado ***“Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients”*** en la revista *BMC Gastroenterology* Nils Jimmy Hidalgo; Elizabeth Pando; Rodrigo Mata; Nair Fernandes; Sara Villasante; Marta Barros; Daniel Herms; Laia Blanco; Joaquim Balsells; Ramon Charco. *BMC Gastroenterol.* 2023 Mar 23;23(1): 81.doi: 10.1186/s12876-023-02730-6.

El tercer artículo fue realizado durante la elaboración del proyecto de tesis doctoral analizando datos nacionales de los pacientes con diagnóstico de PA ingresados en los hospitales del Sistema Nacional de Salud español en los años 2016, 2017, 2018 y 2019. Realizamos un estudio observacional retrospectivo utilizando el Registro de Actividad de Atención Especializada-Conjunto Mínimo Básico de Datos, “RAE-CMBD”. La RAE-CMBD recoge todos los datos clínico-administrativos de todos los hospitales del país. Este estudio tuvo como objetivo determinar la relevancia de las comorbilidades y sus índices (Charlson y Elixhauser) como predictores de mortalidad hospitalaria en pacientes con PA. Realizamos un análisis univariable y multivariable de la asociación de la edad, el sexo y las comorbilidades con la mortalidad hospitalaria en pacientes con PA.

6.2 Diseño del estudio

En la elaboración la Publicación 1 y Publicación 2 se diseñó un estudio observacional prospectivo de cohorte única no intervencionista de pacientes adultos diagnosticados de PA en un centro de referencia de tercer nivel.

En la Publicación 3 se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes ingresados con diagnóstico de PA en hospitales del Sistema Nacional de Salud de España utilizando los datos clínico-administrativos obtenidos del Ministerio de Sanidad del Registro de Actividad de Atención Especializada-Conjunto Mínimo Básico de Datos, "RAE-CMBD" [133].

6.3 Población de estudio

Publicación 1 y 2:

La población de estudio fueron pacientes ingresados con diagnóstico de PA en el Hospital Vall d'Hebron. El primer artículo incluyó pacientes ingresados desde enero de 2016 hasta diciembre de 2019. El segundo artículo incluyó pacientes ingresados desde enero de 2016 hasta agosto de 2021. No se realizó ningún cambio a la práctica clínica habitual del Hospital Vall de Hebrón y se siguieron los protocolos de actuación de nuestro servicio.

El diagnóstico de PA se definió de acuerdo con la Clasificación de Atlanta revisada de 2012 [4] y requiere la presencia de dos de las siguientes tres características: (a) dolor abdominal típico irradiado, (b) amilasa o lipasa sérica más de tres veces los valores normales, y (c) hallazgos radiológicos sugestivos de pancreatitis en la tomografía computarizada (TC) con contraste, resonancia magnética o ecografía abdominal.

Publicación 3:

La población de estudio incluyó pacientes diagnosticados de PA e ingresados en los hospitales del Sistema Nacional de Salud español desde 2016 hasta 2019. Desde 2016, la RAE-CMDB ha recogido 20 diagnósticos y 20 procedimientos de cada paciente en base a la Clasificación Internacional de Enfermedades Versión 10 (CIE -10).

6.4 Criterios de Inclusión y Exclusión

6.4.1 Criterios de inclusión según publicación

Publicación 1: Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early

- 1) Pacientes \geq 18 años con diagnóstico de PA
- 2) Determinación de los niveles de TG séricos en las primeras 24 horas del ingreso.

Publicación 2: The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications

- 1) Pacientes \geq 18 años con diagnóstico de PA
- 2) Determinación de niveles TG séricos al ingreso (primeras 24 horas)
- 3) Realización de tomografía computarizada (TC) con contraste durante la hospitalización.

Publicación 3: Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients

- 1) Pacientes con diagnóstico primario o primer diagnóstico secundario de PA.

6.4.2 Criterios de exclusión según publicación

Publicación 1: Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early

- 1) Pacientes con PA cuya etiología sea el síndrome de HTG
- 2) Pacientes con otra enfermedad mayor coexistente con la PA (hemorragia digestiva alta que requirió un procedimiento endoscópico, radiológico o quirúrgico invasivo o que involucró perforación duodenal o de la vía biliar)
- 3) Pacientes con otra patología no relacionada con PA (neoplasia periampular o neoplasia del tercio proximal o medio de la vía biliar, o patología infecciosa grave)
- 4) Pacientes trasladados de otros hospitales
- 5) Pacientes que llegaron a urgencias más de 72 horas después del inicio de los síntomas.

Estos criterios de inclusión y exclusión reducen el sesgo de incluir pacientes con enfermedad prolongada, evitan alteraciones en los valores de TG que pueden ocurrir a partir de las 48 horas por otros factores como el ayuno o la administración de nutrición parenteral, y analizan el papel de los niveles de TG como un predictor temprano de complicaciones. Aplicando estos criterios,

realizamos un subanálisis para determinar si el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso podría ser un factor de confusión y no encontramos una asociación significativa con los resultados de PA.

Publicación 2: The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications

- 1) Pacientes con PA de etiología HTG: Se definió PA de etiología HTG cuando los niveles séricos de TG al ingreso eran ≥ 1000 mg/dL o 500-1000 mg/dL acompañados de suero lactescente en ausencia de otra etiología de pancreatitis [134–136]
- 2) Pacientes con coexistencia de otra complicación mayor cuyo origen no sea AP (hemorragia digestiva, perforación duodenal, perforación de vía biliar)
- 3) Otra patología no relacionada con PA (neoplasia periampular o de la vía biliar del tercio proximal o medio, patología infecciosa grave)
- 4) Pacientes trasladados de otros hospitales
- 5) Pacientes que llegaron a urgencias con más de 72 horas después del inicio de los síntomas para reducir el sesgo de incluir pacientes con enfermedad prolongada.

Publicación 3: Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients

- 1) Pacientes menores de 18 años
- 2) Pacientes con diagnóstico primario o diagnóstico secundario registrado de neoplasia pancreática, pancreatitis crónica, quiste pancreático, pseudoquiste pancreático, neoplasia de vía biliar extrahepática y complicaciones del páncreas trasplantado.

Excluimos a la población menor de 18 años porque la incidencia de PA es menor en la población pediátrica [137], y la distribución de etiologías es diferente a la de los adultos [138].

6.5 Recogida de datos

La introducción de los datos se realizó desde el primer día del ingreso del paciente al servicio de urgencias hasta el alta hospitalaria. Se realizó un seguimiento prospectivo y diario por el investigador principal e investigadores secundarios. Los investigadores no tomaron parte del manejo clínico ni cambiaron la estrategia terapéutica del equipo médico tratante, su participación se limitó a la recopilación de los datos de las variables del estudio. Se registraron

todos los datos demográficos y médicos de los pacientes, el manejo clínico, tratamientos farmacológicos, endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos. No se realizó ninguna intervención específica en los pacientes para este estudio.

Los datos recopilados se introdujeron en una base de datos, desarrollada por investigadores de la Unidad de cirugía pancreática del Hospital Vall d'Hebrón, usando la aplicación FileMaker Pro14 para Mac OS X y posteriormente se exportaron al software SPSS para su análisis estadístico.

Para la Publicación 3 se solicitaron los datos del RAE-CMD al Ministerio de Sanidad que se exportaron al software SPSS para su análisis estadístico.

6.6 Determinación de triglicéridos y división de grupos según niveles de triglicéridos

Los niveles séricos de TG se midieron en las primeras 24 horas posteriores al ingreso mediante técnicas enzimáticas con métodos espectrofotométricos (Método Beckman Coulter). En nuestro laboratorio, los intervalos de referencia normales son 43-200 mg/dl, independientemente del sexo y la edad del paciente. Se midieron los niveles de TG séricos en las primeras 24 horas de ingreso para evitar alteraciones en los valores que pueden ocurrir por factores como el ayuno prolongado o la administración de nutrición parenteral.

Publicación 1: Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early

En el primer artículo dividimos a los pacientes en dos grupos para nuestro estudio: uno con valores de TG < 200 mg/dl y otro con TG ≥ 200 mg/dl teniendo como referencia la clasificación del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) [131], en la que se considera que los pacientes con niveles de TG ≥ 200 mg/dL tienen TG elevados. También generamos curvas ROC de valores de TG y resultados de AP para identificar el mejor punto de corte (índice de Youden), y obtuvimos valores similares al valor de referencia.

Publicación 2: The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications

En el segundo artículo clasificamos a los pacientes según la estratificación de trigliceridemia propuesta por el National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel

III (NCEP-ATP III) [132] y se dividieron en cuatro grupos: TG Normal (<150 mg/dL), TG Límite Alto (150-199 mg/dL), TG Alto (200-499 mg/dL) y TG Muy Alto (\geq 500 mg/dL).

6.7 Variables analizadas

Publicación 1: Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early

Características basales y demográficas

Se recopilaron datos demográficos, incluidos la edad, el sexo y el índice de masa corporal (IMC) de todos los pacientes del estudio. Se registraron enfermedades previas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca), enfermedad pulmonar crónica (enfermedad pulmonar obstructiva o hipertensiva) y enfermedad renal crónica. También se registró el riesgo de los pacientes según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA).

Recolectamos signos vitales al ingreso, hemogramas completos, perfiles metabólicos completos, resultados de pruebas de función hepática, niveles de amilasa sérica y niveles de TG séricos.

Complicaciones locales

Las complicaciones locales evaluadas fueron necrosis pancreática, infección de necrosis pancreática y la necesidad de realizar procedimientos invasivos (radiológico intervencionista, endoscópico o quirúrgico) para tratar la necrosis pancreática.

Complicaciones sistémicas y resultados

Las complicaciones sistémicas analizadas fueron insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiovascular, insuficiencia renal aguda, fallo orgánico, fallo orgánico persistente, multiorgánico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Recopilamos datos sobre el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la duración de la estancia hospitalaria total. También se registró la mortalidad ocurrida desde el ingreso hospitalario hasta 90 días después del alta.

Clasificación y puntajes de gravedad

La clasificación de la gravedad de la PA de los pacientes se basó en la revisión de 2012 de la Clasificación de Atlanta [4], que clasifica la PA en: enfermedad leve, enfermedad moderadamente severa y enfermedad severa, según la presencia de fallo orgánico y complicaciones locales.

La gravedad radiológica de la PA se evaluó utilizando la clasificación clásica del índice de gravedad de la TC [106] y el índice de gravedad de la TC modificado [16, 107].

También se calculó la puntuación Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) [139] para cada paciente al ingreso hospitalario.

Publicación 2: The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications

Características basales y demográficas

Los datos clínico-demográficos recogidos incluyeron edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). Registramos diabetes mellitus previa, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica preexistente y dislipemia. La etiología de la PA se clasificó en biliar, alcohólica, idiopática, post CPRE y otras (fármacos, páncreas divisum, autoinmune, neoplasia mucinosa papilar intraductal, posquirúrgico).

Tomografía computarizada y necrosis pancreática

Para la identificación de necrosis pancreática se realizó la evaluación de PA con tomografía computarizada (TC). Todos los procedimientos tienen una fase venosa portal a los 35 segundos de la administración del contraste intravenoso. La tomografía se realizó al menos a las 24 horas del inicio del dolor abdominal y preferentemente entre las 72-96 horas. Las indicaciones de realización de TC en nuestro hospital fueron: sospecha de PA moderadamente severa o severa, presencia de SRIS persistente, diagnóstico diferencial con otras causas de abdomen agudo y estudio etiológico de PA no biliar.

Complicaciones locales

Las complicaciones locales evaluadas fueron las colecciones líquidas, la necrosis pancreática, la infección de necrosis pancreática y la necesidad de procedimientos invasivos

contra la necrosis pancreática (radiológicos, endoscópicos o quirúrgicos). Se evaluó la extensión de la necrosis pancreática clasificándola en: menor de 30%, entre 30 y 50% y mayor de 50% de parénquima pancreático.

También evaluamos la gravedad radiológica de la PA utilizando la clasificación clásica del índice de gravedad de la TC [106] y el índice de gravedad de la TC modificado [16, 107].

Complicaciones sistémicas y resultados

Evaluamos la gravedad de la PA según la revisión de 2012 de la Clasificación de Atlanta [4]. La PA leve se caracteriza por la ausencia de complicaciones locales o sistémicas, mientras que la presencia de insuficiencia orgánica persistente define la PA severa. La categoría moderadamente severa incluye fallo orgánico transitorio, pacientes con deterioro de comorbilidades preexistentes y pacientes con complicaciones locales en las pruebas de imágenes.

El fallo orgánico se definió utilizando el sistema de puntuación modificado de Marshall [140]. Se evaluó la mortalidad ocurrida durante el ingreso hasta 90 días después del alta.

Otros marcadores bioquímicos al ingreso

Los marcadores de laboratorio analizados fueron creatinina, hematocrito, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y proteína C reactiva. Teniendo como referencia los umbrales establecidos en estudios previos, se consideraron elevados los siguientes valores: creatinina ≥ 1.8 mg/dL [141], hematocrito $\geq 44\%$ [142], BUN ≥ 20 mg/dL [143], proteína C reactiva ≥ 15 mg/dL [144].

Publicación 3: Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients

Características generales y etiología

Las variables incluidas son variables demográficas como la edad y el sexo, y la etiología de la PA. Utilizamos el código de diagnóstico ICD-10 de cada paciente para identificar la etiología de la PA, que incluye seis categorías: biliar, alcohólica, idiopática, relacionada con fármacos, otra y no especificada. Nuestra base de datos clínico-administrativa no cuenta con datos de pruebas diagnósticas como ecografía o resonancia magnética que permitan identificar la etiología en pacientes con diagnóstico de "pancreatitis no especificada". Además, no disponíamos de datos

tras el alta hospitalaria que pudieran ampliar la información sobre la etiología. Otras variables evaluadas fueron variables clínicas sobre diagnósticos y procedimientos.

Comorbilidades

Las comorbilidades se identificaron a partir de los códigos de diagnóstico CIE-10 de cada paciente. Hemos utilizado el indicador POA (Presente en el registro) para identificar comorbilidades y diferenciarlas de diagnósticos producidos durante el ingreso hospitalario que podrían ser complicaciones secundarias de la PA.

Cálculo de índices de comorbilidades

Se evaluaron las comorbilidades calculando los índices de comorbilidad de Charlson [145] y Elixhauser [146]. Estos dos índices se utilizan en la práctica médica para predecir la mortalidad. Los códigos de diagnóstico ICD-10 descritos por Quan et al. [147] se aplicaron para identificar comorbilidades específicas a partir de los índices de Charlson y Elixhauser.

El índice de Charlson asigna puntuaciones para 17 enfermedades específicas, y su valor se calculó sumando las puntuaciones de cada condición según lo descrito por Charlson et al. [145]. El índice de Elixhauser asigna puntuaciones a 30 enfermedades específicas y su valor se calculó mediante el algoritmo descrito por Walraven et al. [148].

Resultados y mortalidad hospitalaria

Los resultados analizados incluyeron necrosis pancreática, duración de la estancia hospitalaria, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), duración de la estancia en la UCI y mortalidad hospitalaria. Desde 2018 se incluye la definición de necrosis pancreática y necrosis pancreática infectada en el código diagnóstico de la CIE-10 para PA: PA sin necrosis ni infección (K85.x0), PA con necrosis no infectada (K85.x1) y PA con necrosis infectada (K85.x2). Además, no dispusimos de información sobre el porcentaje de extensión de la necrosis pancreática. Por tanto, los datos de necrosis pancreática sólo se utilizaron para el análisis descriptivo de la evolución de la PA en el período analizado.

La mortalidad analizada fue la mortalidad hospitalaria. Nuestra base clínico-administrativa recoge información durante el periodo del ingreso hospitalario y no se dispone de datos sobre la evolución posterior al ingreso.

6.8 Definiciones

- 1) El fallo orgánico se definió utilizando el sistema de puntuación Modify Marshall [140] como una puntuación de 2 o más para insuficiencia de uno de tres órganos (renal, cardiovascular o respiratorio).
- 2) El fallo orgánico múltiple se define como insuficiencia que involucra dos o más sistemas de órganos
- 3) El fallo orgánico persistente se definió como cualquier fallo orgánico con una duración de más de 48 horas.
- 4) El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) se define por la presencia de cualquiera de dos de los siguientes criterios: temperatura > 38 o < 36 °C, frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto o presión parcial de CO₂ < 32 mmHg, recuento de leucocitos $> 12\ 000$ o $< 4\ 000$ /microlitros o $> 10\%$ de formas o bandas inmaduras [149].
- 5) La gravedad de la PA se definió según la revisión de 2012 de la Clasificación de Atlanta [4]. Esta clasifica la PA según la gravedad en 3 categorías: PA leve, PA moderadamente severa y PA severa. La PA leve se caracteriza por la ausencia de complicaciones locales o sistémicas. La categoría moderadamente severa incluye fallo orgánico transitorio, pacientes con deterioro de comorbilidades preexistentes y pacientes con complicaciones locales en las pruebas de imágenes. Mientras que la PA severa se define por la presencia de fallo orgánico persistente.
- 6) La necrosis pancreática se definió como la ausencia de realce en el tejido pancreático en las imágenes de la TC con contraste.
- 7) La infección de necrosis pancreática infecciosa se definió como un cultivo positivo para microorganismos después de la realización de necrosectomía o drenaje intervencionista (radiológico o endoscópico) [150].
- 8) La mortalidad se definió como un evento fatal que ocurre desde el ingreso hospitalario hasta 90 días después del alta.

- 9) Mortalidad hospitalaria se define como un evento fatal que ocurre solo durante el ingreso hospitalario.

6.9 Manejo de los pacientes con Pancreatitis Aguda en el Hospital Vall d' Hebron

El manejo de los pacientes con PA se realizó de acuerdo con las guías internacionales [135, 151], nuestro protocolo de manejo institucional de la PA incluía inicialmente la fluidoterapia de acuerdo con las características del paciente, con el objetivo de mantener una diuresis mayor a 0,5 ml/kg/hora, utilizando Ringer lactato y solución isotónica de sodio. No se utilizaron antibióticos empíricos. El paciente fue remitido a una UCI para su manejo ante la sospecha de PA severa [31].

6.8 Análisis Estadístico

Publicación 1: Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early

Se realizó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para analizar variables cualitativas. Para distribuciones normales, las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba t de Student para dos grupos y para distribuciones no normales la prueba no paramétrica utilizada fue la prueba U de Mann-Whitney.

También se realizaron curvas ROC de los valores de TG para los resultados de la PA para identificar el mejor punto de corte mediante el cálculo del índice de Youden.

Se realizó una regresión logística multivariable para evaluar la asociación entre los niveles de TG \geq 200 mg/dL y otros factores de riesgo para cada desenlace de PA.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó utilizando el software comercial SPSS versión 20 (IBM Corp. en Armonk, NY).

Publicación 2: The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications

Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para distribuciones normales, las variables cuantitativas se compararon

mediante la prueba t de Student para dos grupos, y la prueba no paramétrica utilizada fue la prueba U de Mann-Whitney.

Para el análisis de los TG estratificados las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis y las variables cualitativas mediante asociación lineal por lineal. Se utilizó la prueba de tendencia de Cochran-Armitage para evaluar la presencia de una asociación de tendencia estadísticamente significativa entre los niveles de TG y la necrosis pancreática.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariable para analizar los factores de riesgo asociados con la necrosis pancreática.

Las curvas de características operativas del receptor (ROC) para la necrosis pancreática y el área bajo la curva (AUC) se calcularon utilizando niveles de TG y otros marcadores bioquímicos. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y para comparar las curvas ROC se utilizó la prueba de DeLong.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Realizamos los análisis estadísticos utilizando el software IBM SPSS, versión 20.0 (IBM Corp. en Armonk, NY) y Stata versión 16 (Stata, College Station, Texas, EE. UU.).

Publicación 3: Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients

Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas y la prueba de asociación Lineal por Lineal para variables categóricas para analizar las características y resultados de los pacientes con PA durante los años evaluados (2016-2019).

El análisis de los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria se realizó aplicando la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas y la t de Student o la U de Mann-Whitney para variables continuas.

El análisis univariable y multivariable de los factores asociados a la mortalidad hospitalaria se realizó mediante regresión logística. Realizamos tres análisis multivariados que incluyeron variables con significación estadística en el análisis univariado. El primer análisis incluyó: edad ≥ 65 años, sexo y comorbilidades específicas. En el segundo análisis, el índice de comorbilidad de Charlson sustituyó a las comorbilidades específicas. El tercer análisis reemplazó las comorbilidades específicas con el índice de comorbilidad de Elixhauser.

Para analizar la capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria de los índices de comorbilidad de Charlson y Elixhauser se trazaron curvas de características operativas del receptor (ROC) y se describió el área bajo la curva (AUC). Se realizó una prueba de DeLong [152] para comparar el AUC. Utilizamos el índice de Youden para identificar el mejor punto de corte para los índices de comorbilidad de Charlson y Elixhauser.

Los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS 20.0 (IBM Corp. en Armonk, NY) y Stata versión 16 (Stata, College Station, Texas, EE. UU.). La significación estadística se fijó en $p < 0,05$.

6.9 Aspectos Éticos

Siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki para investigaciones en humanos, el Comité de Ética del Hospital Universitari Vall d'Hebron aprobó el estudio “Hipertrigliceridemia precoz como factor predictivo de la gravedad en la Pancreatitis aguda de etiología no lipídica” y la base de datos prospectiva (PR-AG 328/2017). Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para participar en nuestro registro prospectivo.

Para la Publicación 3 los datos se extrajeron del registro del Ministerio de Sanidad español, que es un registro anónimo siguiendo la legislación española. La identificación de pacientes a nivel individual o de unidad de notificación con los datos obtenidos es imposible. La utilización de estos datos se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki.

7. RESULTADOS

7.1 Publicación 1: Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early

7.1.1 Características generales

Desde enero de 2016 hasta diciembre de 2019 se diagnosticaron un total de 350 pacientes con PA. Se excluyeron 9 pacientes trasladados de otros hospitales, 54 pacientes que llegaron a urgencias con más de 72 horas de evolución del dolor abdominal, 3 pacientes con PA de etiología HTG y 37 pacientes en los que no se realizó la determinación del nivel de TG. Finalmente, 247 pacientes fueron incluidos en el estudio.

Doscientos (81%) de 247 pacientes tenían TG <200 mg/dL y 47 (19%) tenían TG ≥ 200 mg/dL. La media de los niveles de TG fueron 111,24 ± 36,88 mg/dL vs. 339,68 ± 177,88 para el grupo TG<200 mg/dL y el grupo TG≥200 mg/dL, respectivamente (p<0,001).

Las características basales de toda la cohorte se recogen en la Tabla 1. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a comorbilidades previas y clasificación de riesgo anestésico ASA. La edad media fue mayor en el grupo TG<200 mg/dL y la proporción de sexo masculino fue mayor en el grupo TG≥200 mg/dL.

La pancreatitis biliar fue la etiología más frecuente en el grupo de TG<200 mg/dL en comparación con el grupo de TG≥200/dL (63% vs. 36,4%, p<0,001); mientras que la pancreatitis alcohólica fue la etiología más frecuente en el grupo de TG≥200 mg/dL en comparación con el grupo de TG<200 mg/dL (40,3% vs. 13%, p<0,001).

Tabla 1. Características basales de la pancreatitis aguda según grupo de TG.

	Toda la cohorte N=247	TG <200mg/dL N=200	TG ≥200mg/dL N=47	p
Edad, media ± DS	65,23 ± 18,11	66,75 ± 18,63	58,81 ± 14,18	0,001
Sexo masculino, N (%)	140 (56,7)	106 (53)	34 (72,3)	0,016
IMC Kg/m ² , media ± DS	27,96 ± 5,1	27,77 ± 5,16	28,7 ± 4,78	0,239
Enfermedad previa, N (%)				
- Diabetes	58 (23,5)	45 (22,5)	13 (27,7)	0,453
- Hipertensión arterial	141 (57,1)	115 (57,5)	26 (55,3)	0,786
- Enfermedad Cardiovascular	61 (24,7)	52 (26)	9 (19,1)	0,327
- Enfermedad pulmonar	38 (15,4)	29 (14,5)	9 (19,1)	0,427
- Enfermedad renal crónica	23 (9,3)	21 (10,5)	2 (4,3)	0,266
- Obesidad	73 (30,5)	54 (27,7)	19 (43,2)	0,044
- Dislipemia	84 (34)	63 (31,5)	21 (44,7)	0,086
Pancreatitis previa, N (%)	49 (25,7)	36 (23,2)	13 (36,1)	0,111
ASA (III, IV), N (%)	94 (38,1)	75 (37,5)	19 (40,4)	0,710
Pancreatitis etiología, N (%)				<0,001
- Biliar	143 (57,9)	126 (63)	17 (36,4)	0,001
- Alcoholismo	45 (18,2)	26 (13)	19 (40,4)	<0,001
- Idiopática	39 (15,8)	32 (16)	7 (14,9)	0,852
- Post-CPRE	8 (3,2)	6 (3)	2 (4,3)	0,650
- Otros	12 (4,9)	10 (5)	2 (4,3)	1

IMC: índice de masa corporal, TG: triglicérido, ASA: American Society of Anesthesiologists classification, CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, Otros: medicamentos, páncreas divisum, autoinmune, neoplasia intraductal papilar mucinosa, post-procedimiento quirúrgico

7.1.2 Parámetros de laboratorio y APACHE-II

Los parámetros de laboratorio al ingreso se describen en la Tabla 2. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto valores de laboratorio relevantes y de la puntuación APACHE-II.

Tabla 2. Laboratorio y puntaje APACHE-II de pancreatitis aguda según el grupo de TG.

	TG <200mg/dL N=200	TG ≥200mg/dL N=47	P
Laboratorio:			
- Amilasa U/L, media ± DS	1194,86 ± 1763,83	772,81 ± 938,55	0,114
- Triglicérido mg/dL, media ± DS	111,24 ± 36,88	339,68 ± 177,88	<0,001
- Leucocitos 10 ³ /mL, media ± DS	13914,29 ± 6066,5	15154,26 ± 5322,23	0,086
- Hematocrito %, media ± DS	42,74 ± 5,44	41,79 ± 6,69	0,596
- Plaquetas 10 ³ /mL, media ± DS	252,38 ± 97,64	253,51 ± 77,72	0,644
- Creatinina mg/dL, media ± DS	1,03 ± 0,49	1,15 ± 0,58	0,159
- BUN mg/dL, media ± DS	22,39 ± 13,08	20,11 ± 12,65	0,280
- Bilirrubina mg/dL, media ± DS	1,74 ± 2,52	1,92 ± 2,02	0,646
- Fosfatasa alcalina U/L, media ± DS	145,48 ± 114,41	171,30 ± 198,65	0,261
- GGT mg/dL, media ± DS	261,83 ± 363,68	588,02 ± 685,33	0,004
- AST U/L, media ± DS	202,78 ± 274,74	186,02 ± 327,16	0,717
- ALT U/L, media ± DS	161,61 ± 200,38	169,57 ± 341,05	0,833
- Albumina mg/dL, media ± DS	3,36 ± 0,51	3,21 ± 0,71	0,141
- PCR mg/dL, media ± DS	5,43 ± 7,74	8,78 ± 11,11	0,069
APACHE II, media ± DS	7,02 ± 3,82	6,85 ± 3,51	0,791

TG: triglicérido, BUN: blood urea nitrogen, GGT: Gamma-Glutamil Transpeptidasa, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina aminotransferasa, PCR: Proteína C-reactiva, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score.

7.1.3 Complicaciones y Gravedad de la PA

La proporción de complicaciones locales y sistémicas, los índices de gravedad tomográficos y la gravedad de la PA según la clasificación de Atlanta fueron mayores en el grupo de TG≥200 mg/dl que en el grupo de TG<200 mg/dl, excepto en lo referente a infección de necrosis pancreática donde no se observó una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 3).

Tabla 3. Complicaciones de la pancreatitis aguda según grupo de niveles de TG

	TG <200mg/dL N=200	TG ≥200mg/dL N=47	p	OR (95% IC)
Insuficiencia respiratoria, N (%)	20 (10)	10 (21,3)	0,033	2,43 (1,05-5,62)
Insuficiencia renal, N (%)	24 (12)	11 (23,4)	0,044	2,24 (1,01-4,98)
Insuficiencia cardiovascular, N (%)	15 (7,5)	9 (19,1)	0,025	2,92 (1,19-7,16)
Fallo orgánico, N (%)	37 (18,5)	16 (34)	0,02	2,27 (1,13-4,58)
Fallo orgánico persistente, N (%)	19 (9,5)	13 (27,7)	0,001	3,64 (1,65-8,07)
Fallo multiorgánico, N (%)	16 (8)	9 (19,1)	0,031	2,72 (1,12-6,62)
Fallo multiorgánico persistente, N (%)	14 (7)	8 (17)	0,044	2,73 (1,07-6,94)
SIRS, N (%)	70 (35%)	25 (53,2)	0,021	2,11 (1,11-4,01)
SIRS persistente, N (%)	44 (22,2)	17 (37,8)	0,043	2,01 (1,01-3,98)
ATLANTA clasificación, N (%)			<0,001	
- PA leve	119 (59,5)	15 (31,9)		
- PA Moderada-severa	63 (31,5)	19 (40,4)		
- PA Severa	18 (9)	13 (27,7)		
ATLANTA Mod-Sev y Severa, N (%)	81 (40,5)	32 (68,1)	0,001	3,13 (1,59-6,16)
Necrosis pancreática, N (%)	68 (34)	30 (63,8)	<0,001	3,43 (1,77-6,65)
Infección de Necrosis pancreática, N (%)	16 (23,5)	8 (26,7)	0,739	1,18 (0,44-3,16)
Procedimiento invasivo contra necrosis, N (%)	19 (9,5)	12 (25,5)	0,003	3,27 (1,46-7,33)
Índice gravedad tomográfico, media ± DS	3,24 ± 2,49	4,87 ± 2,84	0,001	
Índice modificado gravedad tomográfico, media ± DS	4,94 ± 2,82	6,15 ± 3,09	0,022	
Admisión a UCI, N (%)	19 (9,5)	13 (27,7)	0,001	3,64 (1,65-8,07)
Estancia hospital (días), media ± DS	17,81 ± 22,97	27,04 ± 29,91	0,020	
Mortalidad, N (%)	7 (3,5)	5 (10,6)	0,056	3,28 (0,99-10,85)

TG: triglicérido, SIRS: systemic inflammatory response syndrome, ATLANTA: Atlanta

Classification of the severity, PA: pancreatitis aguda, UCI: unidad de cuidados intensivos.

* Procedimiento invasivo contra necrosis incluye procedimiento intervencionista radiológico, procedimiento endoscópico e intervención quirúrgica.

7.1.4 Estancia hospitalaria y mortalidad

La necesidad de ingreso en UCI fue mayor en el grupo de TG≥200 mg/dL que en el grupo con TG<200 mg/dL (27,7% vs 9,5%, p=0,001, OR: 3,64).

El tiempo de estancia hospitalaria fue mayor en el grupo de TG≥200 mg/dL (27,04 ± 29,91 vs. 17,81 ± 22,97, p=0,02).

La mortalidad fue mayor en el grupo de TG≥200 mg/dL (10,6%) que en el grupo de TG<200 mg/dL (3,5%), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

7.1.5 Análisis ROC de los niveles de TG en la predicción de las complicaciones y gravedad de la pancreatitis aguda

El análisis del área bajo la curva (AUC) de los TG en la predicción de complicaciones y gravedad de la PA y el mejor punto de corte identificado mediante el Índice de Youden se describe en las figuras 1-5.

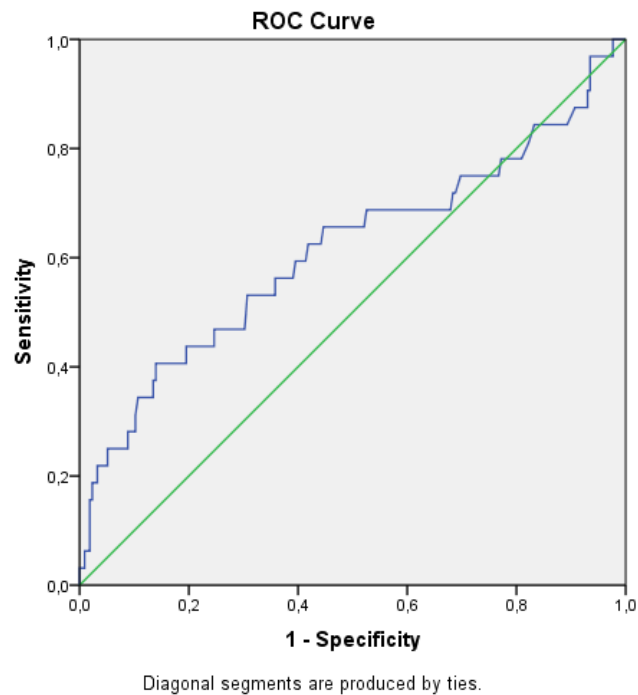


Figura 1. Curva ROC de triglicéridos en la predicción de fallo orgánico en pacientes con pancreatitis aguda. AUC: 0,613, p: 0,04, Índice de Youden: 205,5 mg/dL.

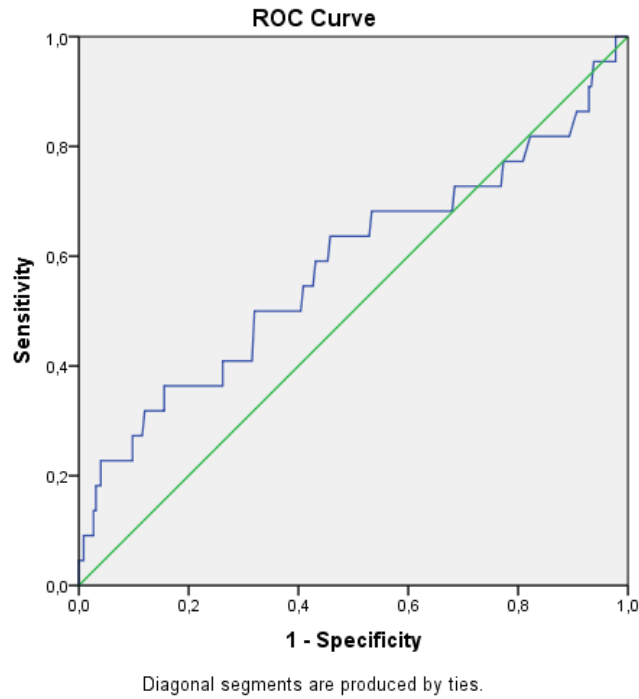


Figura 2. Curva ROC de los triglicéridos en la predicción del fallo multiorgánico en pacientes con pancreatitis aguda. AUC: 0,591, p: 0,041, Índice de Youden: 205,5 mg/dL.

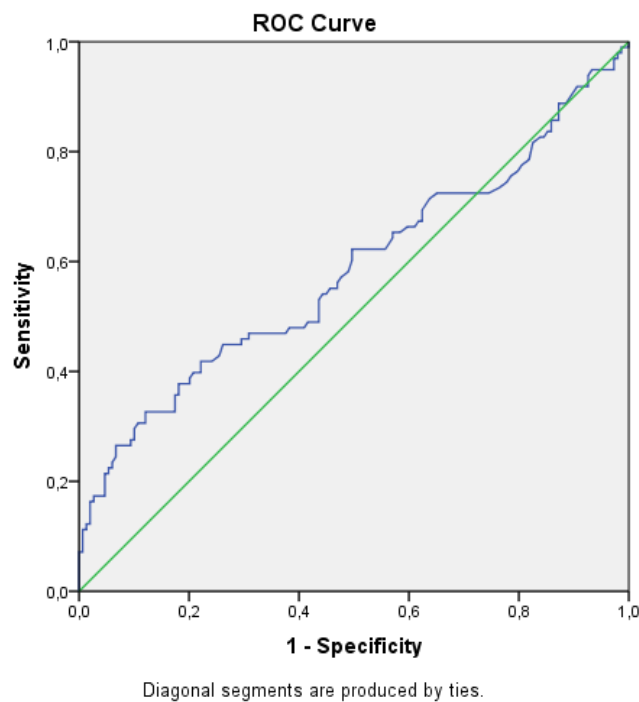


Figura 3. Curva ROC de triglicéridos en la predicción de la necrosis pancreática. AUC: 0,583, p: 0,027, Índice de Youden: 202,5 mg/dL.

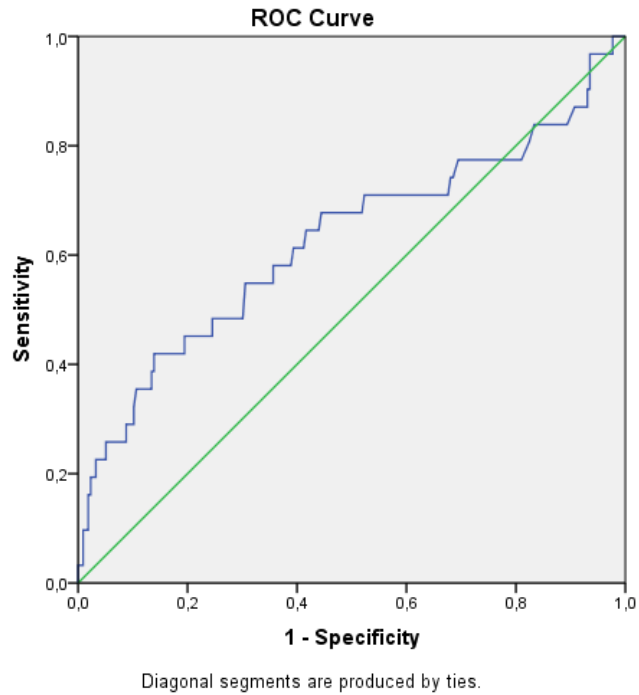


Figura 4. Curva ROC de triglicéridos en la predicción de pancreatitis aguda severa. AUC: 0,626, p: 0,023, Índice de Youden: 204 mg/dL.

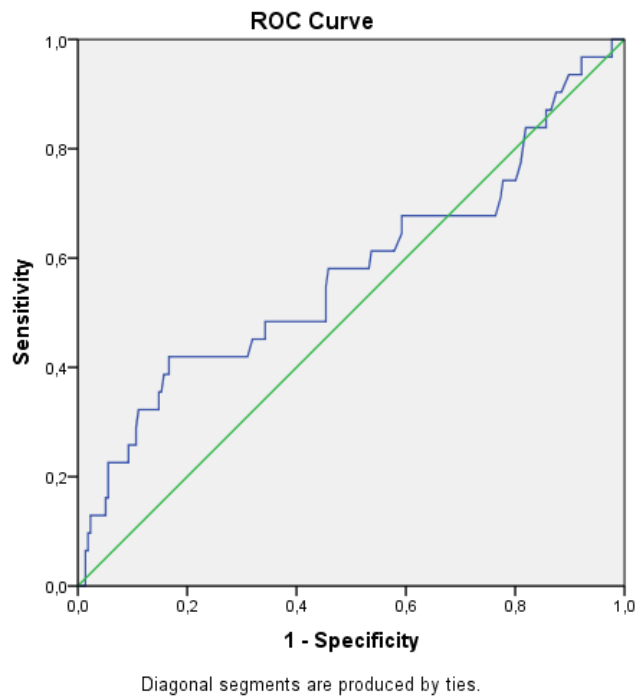


Figura 5. Curva ROC de triglicéridos en la predicción de ingreso en UCI. AUC: 0,601, p: 0,034, Índice de Youden: 205,5 mg/dL.

7.1.6 Análisis multivariable para los resultados

En el análisis de regresión logística multivariable para evaluar la asociación entre los niveles de TG \geq 200 mg/dL y otros factores de riesgo para cada complicación de la PA, se observó que los niveles de TG \geq 200 mg/dL se asociaron de forma independiente con insuficiencia respiratoria (OR: 3,37), insuficiencia renal (OR: 3,56), insuficiencia cardiovascular (OR: 3,03), fallo orgánico (OR: 3,56), fallo orgánico persistente (OR: 4,65), fallo multiorgánico (OR: 2,83), necrosis pancreática (OR: 2,92), pancreatitis severa (OR: 4,25), e ingreso en UCI (OR: 3,57), como se muestra en la Tabla 4. No se encontró asociación entre niveles de TG \geq 200 mg/dl y la infección de la necrosis pancreática o la mortalidad.

Table 4. Análisis univariante y multivariable para evaluar la asociación entre el nivel de TG ≥ 200 mg/dL y otros factores de riesgo para cada resultado de la pancreatitis aguda

	Análisis univariante		Multivariable análisis	
	OR (95% IC)	p value	OR (95% IC)	p value
Insuficiencia respiratoria				
Edad (≥ 65 años)	2,46 (1,01-5,99)	0,046	2,51 (0,9-7,01)	0,078
Hipertensión arterial	2,76 (1,14-6,69)	0,025	2,03 (0,77-5,32)	0,151
TGs (≥ 200 mg/dL)	2,43 (1,05-5,62)	0,038	3,37 (1,35-8,43)	0,009
Insuficiencia renal				
Diabetes	2,95 (1,39-6,23)	0,005	1,87 (0,82-4,25)	0,135
Hipertensión arterial	2,9 (1,26-6,68)	0,012	1,85 (0,73-4,65)	0,194
Enfermedad Cardiovascular	2,34 (1,11-4,95)	0,026	1,53 (0,64-3,73)	0,34
Enfermedad renal crónica	4,89 (1,93-12,43)	0,001	2,79 (0,93-8,37)	0,067
Etiología biliar	2,79 (1,21-6,43)	0,016	2,43 (0,95-6,25)	0,065
TGs (≥ 200 mg/dL)	2,24 (1,01-4,98)	0,048	3,56 (1,43-8,86)	0,006
Insuficiencia Cardiovascular				
Diabetes	3,17 (1,33-7,52)	0,009	2,52 (1,02-6,19)	0,044
Hipertensión arterial	3,15 (1,14-8,72)	0,028	2,74 (0,95-7,89)	0,062
TGs (≥ 200 mg/dL)	2,92 (1,19-7,16)	0,019	3,03 (1,19-7,66)	0,02
Fallo orgánico				
Diabetes	2,49 (1,29-4,81)	0,007	1,62 (0,78-3,33)	0,193
Hipertensión arterial	3,21 (1,59-6,48)	0,001	2,28 (1,06-4,89)	0,035
Enfermedad Cardiovascular	2,02 (1,05-3,9)	0,036	1,49 (0,7-3,2)	0,297
Enfermedad renal crónica	3,24 (1,33-7,88)	0,01	1,71 (0,61-4,77)	0,304
Etiología biliar	2,72 (1,37-5,4)	0,004	2,65 (1,21-5,8)	0,015
TGs (≥ 200 mg/dL)	2,27 (1,13-4,58)	0,022	3,56 (1,59-7,98)	0,002
Fallo orgánico persistente				
Diabetes	3,02 (1,39-6,55)	0,005	2,11 (0,91-4,88)	0,08
Hipertensión arterial	3,05 (1,26-7,35)	0,013	2,61 (1,01-6,75)	0,048
Enfermedad renal crónica	3,48 (1,31-9,29)	0,013	3,24 (1,12-9,38)	0,03
TGs (≥ 200 mg/dL)	3,64 (1,65-8,07)	0,001	4,65 (1,96-11,03)	<0,001
Fallo multiorgánico				
Diabetes	3,53 (1,51-8,26)	0,004	2,8 (1,16-6,76)	0,022
Hipertensión arterial	3,34 (1,21-9,21)	0,02	2,83 (0,99-8,13)	0,053
TGs (≥ 200 mg/dL)	2,72 (1,12-6,62)	0,027	2,83 (1,12-7,13)	0,028
Necrosis pancreática				
Sexo masculino	4,21 (2,38-7,44)	<0,001	3,85 (2,11-7,01)	<0,001
Etiología Alcohol	2,21 (1,15-4,25)	0,018	1,05 (0,5-2,19)	0,894
TGs (≥ 200 mg/dL)	3,43 (1,77-6,65)	<0,001	2,92 (1,43-5,96)	0,003
ATLANTA Gravedad				
Diabetes	2,74 (1,25-6,02)	0,012	2,21 (0,96-5,09)	0,062
Hipertensión arterial	2,39 (1,02-5,58)	0,044	2,09 (0,85-5,19)	0,109
Enfermedad Cardiovascular	3,65 (1,36-9,75)	0,01	1,47 (0,62-3,52)	0,382
TGs (≥ 200 mg/dL)	3,13 (1,59-6,16)	0,001	4,25 (1,83-9,87)	0,001
Admisión a UCI				
Diabetes	2,2 (1,01-4,84)	0,049	2,14 (0,95-4,79)	0,065
TGs (≥ 200 mg/dL)	3,64 (1,65-8,07)	0,001	3,57 (1,59-7,97)	0,002

ATLANTA: Atlanta Classification of the severity, UCI: unidad de cuidados intensivos, TG: triglicérido, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza.

7.2 Publicación 2: The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications

Entre enero de 2016 y agosto de 2021, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 211 pacientes. El flujograma de selección se muestra en la Figura 6. Luego de aplicar el criterio de exclusión de no haberse realizado TC durante hospitalización, no encontramos diferencias en las características basales al realizar un análisis intermedio entre toda la cohorte inicial y la población final. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con TC y sin TC en los niveles medios de TG ($167,5 \pm 127$ mg/dL vs. $129,9 \pm 54,7$ mg/dL, $p=0,137$)

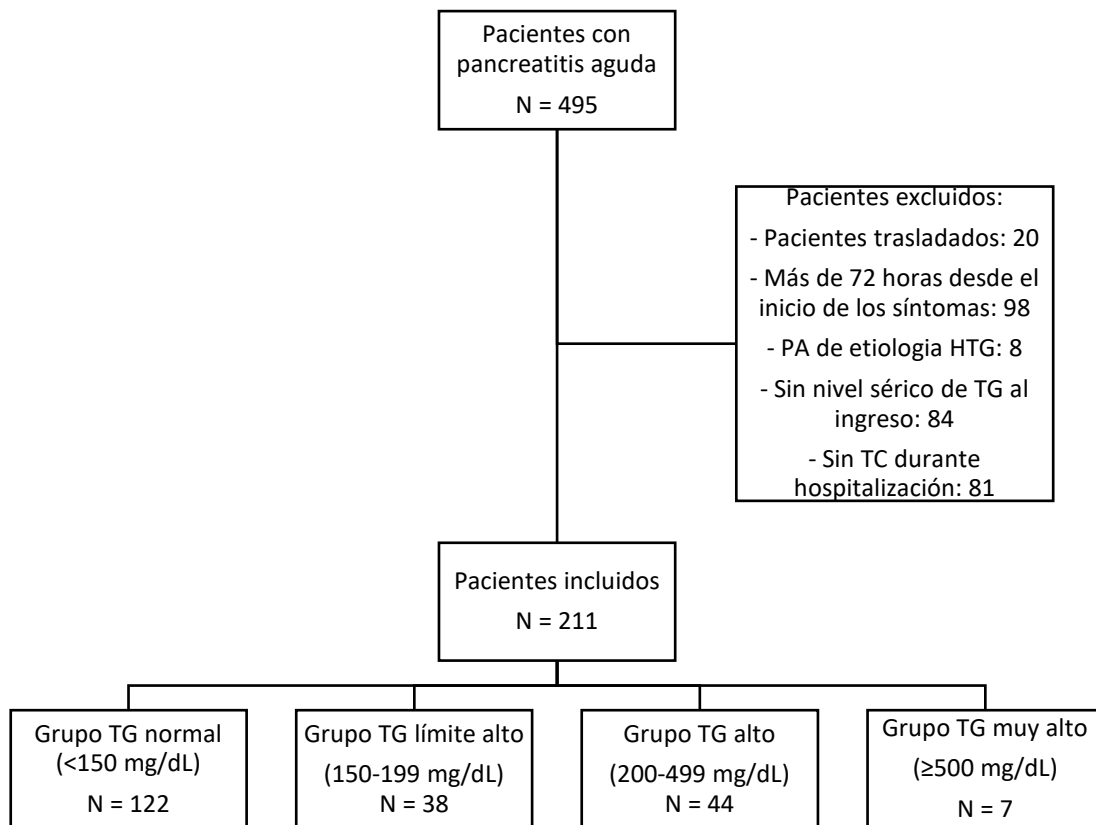


Figura 6. Selección de pacientes según criterios de inclusión y exclusión.
PA: pancreatitis aguda, TG: triglicéridos, HTG: hipertrigliceridemia

7.2.1 Características generales

Los pacientes se dividieron en cuatro grupos según el nivel de TG al ingreso: 122 pacientes en el grupo de TG Normal (<150 mg/dL), 38 en el grupo de TG Límite Alto (150-199 mg/dL), 44 en el grupo de Alto grupo TG (200-499 mg/dL) y siete en el grupo TG Muy altos (≥500 mg/dL). No se encontraron diferencias entre los grupos excepto en la edad y la etiología de la pancreatitis (Tabla 5). La media de TG (mg/dL) fue de 96,95 ± 27,18 en el grupo de TG normal, 166,21 ± 11,82 en el grupo TG límite alto, 278,75 ± 69,06 en el grupo de TG alto y 705 ± 160,48 en el grupo TG muy alto.

Tabla 5. Características demográficas y clínicas de la pancreatitis aguda según grupo de niveles de TG

	TG normal (<150 mg/dL) N=122	TG límite alto (150-199 mg/dL) N=38	TG alto (200-499 mg/dL) N=44	TG muy alto (≥500 mg/dL) N=7	p value
Edad, media ± DS	66,28 ± 19,33	64,87 ± 16,1	59,86 ± 15,82	50,29 ± 10,86	0,01
Sexo masculino, N (%)	71 (58,2)	27 (71,1)	27 (61,4)	6 (85,7)	0,229
IMC Kg/m2, media ± DS	27,31 ± 5,01	28,52 ± 4,72	27,65 ± 6,47	28,17 ± 8,91	0,506
Enfermedades Previas, N (%)					
- Diabetes	29 (23,8)	10 (26,3)	10 (22,7)	3 (42,9)	0,627
- Hipertensión arterial	68 (55,7)	27 (71,1)	20 (45,5)	5 (71,4)	0,807
- Enfermedad cardiovascular	31 (25,4)	15 (39,5)	7 (15,9)	0	0,168
- Enfermedad pulmonar	19 (15,6)	5 (13,2)	5 (11,4)	3 (42,9)	0,719
- Enfermedad renal crónica	12 (9,8)	7 (18,4)	2 (4,5)	0	0,36
- Dislipemia	38 (31,1)	15 (39,5)	17 (38,6)	3 (42,9)	0,257
Pancreatitis etiología, N (%)					
- Biliar	62 (50,8)	26 (68,4)	17 (38,6)	2 (28,6)	0,197
- Alcohol	20 (16,4)	4 (10,5)	14 (31,8)	4 (57,1)	0,005
- Idiopática	25 (20,5)	5 (13,2)	10 (22,7)	0	0,581
- Post-CPRE	3 (2,5)	1 (2,6)	1 (2,3)	1 (14,3)	0,408
- Otras	12 (9,8)	2 (5,3)	2 (4,5)	0	0,142

TG: triglicérido, IMC: índice de masa corporal, CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, Otras: medicamentos, páncreas divisum, autoinmune, neoplasia mucinosa papilar intraductal, post procedimiento quirúrgico, DS: desviación estándar.

7.2.2 Necrosis pancreática

La necrosis pancreática se presentó en el 35,5% de nuestra población, distribuyéndose el 29,5% de los pacientes en el grupo de TG normal, el 26,3% en el grupo de TG límite alto, el 52,3% en el grupo de TG Altos y el 85,7% en el grupo de TG muy altos ($p=0,001$) (Tabla 6). El análisis de tendencia de las proporciones entre los grupos estratificados por nivel de TG

mediante la prueba de tendencia de Cochran-Armitage observó una asociación significativa entre niveles más altos de TG y la incidencia de necrosis pancreática ($p=0,001$) (Figura 7).

Cuando analizamos la incidencia de complicaciones sistémicas según la extensión de la necrosis pancreática (<30%, 30-50% y >50%), observamos que a mayor extensión de la necrosis se presenta mayor incidencia de fallo orgánico (24,4% vs 50 % vs 85,7 %, $p<0,001$), pancreatitis severa (15,6% vs 37,5% vs 71,4%, $p<0,001$) y mortalidad (2,2% vs 31,2% vs 35,7%, $p<0,001$).

Tabla 6. Necrosis pancreática y complicaciones de la pancreatitis aguda según grupo de niveles de TG

	TG normal (<150 mg/dL) N=122	TG límite alto (150-199 mg/dL) N=38	TG alto (200-499 mg/dL) N=44	TG muy alto (≥500 mg/dL) N=7	p value
Complicaciones locales, N (%)					
Colecciones	50 (41)	14 (36,8)	27 (61,4)	6 (85,7)	0,005
Necrosis pancreática	36 (29,5)	10 (26,3)	23 (52,3)	6 (85,7)	0,001
Porcentaje de Necrosis <30%	26 (21,3)	4 (10,5)	12 (27,3)	3 (42,9)	0,298
Porcentaje de Necrosis 30-50%	6 (4,9)	4 (10,5)	4 (9,1)	2 (28,6)	0,051
Porcentaje de Necrosis >50%	4 (3,3)	2 (5,3)	7 (15,9)	1 (14,3)	0,005
Infección de necrosis pancreática	13 (10,7)	2 (5,3)	6 (13,6)	3 (42,9)	0,135
Procedimiento invasivo contra necrosis, N (%)					
- Todos los procedimientos	14 (11,5)	2 (5,3)	12 (27,3)	3 (42,9)	0,004
- Radiológicos	7 (5,7)	1 (2,6)	7 (15,9)	0	0,181
- Endoscópicos	7 (5,7)	1 (2,6)	6 (13,6)	1 (14,3)	0,103
- Quirúrgicos	6 (4,9)	1 (2,6)	1 (2,3)	1 (14,3)	0,92
Puntuación radiológica					
CTSI, media ± DS	2,97 ± 2,22	3,03 ± 2,71	4,56 ± 2,79	6,14 ± 2,61	<0,001
MCTSI, media ± DS	4,69 ± 2,77	4,41 ± 3,19	5,93 ± 3,08	7,71 ± 2,69	0,007

TG: triglicérido, DS: desviación estándar, CTSI: Índice gravedad tomográfico, MCTSI: Índice modificado gravedad tomográfico

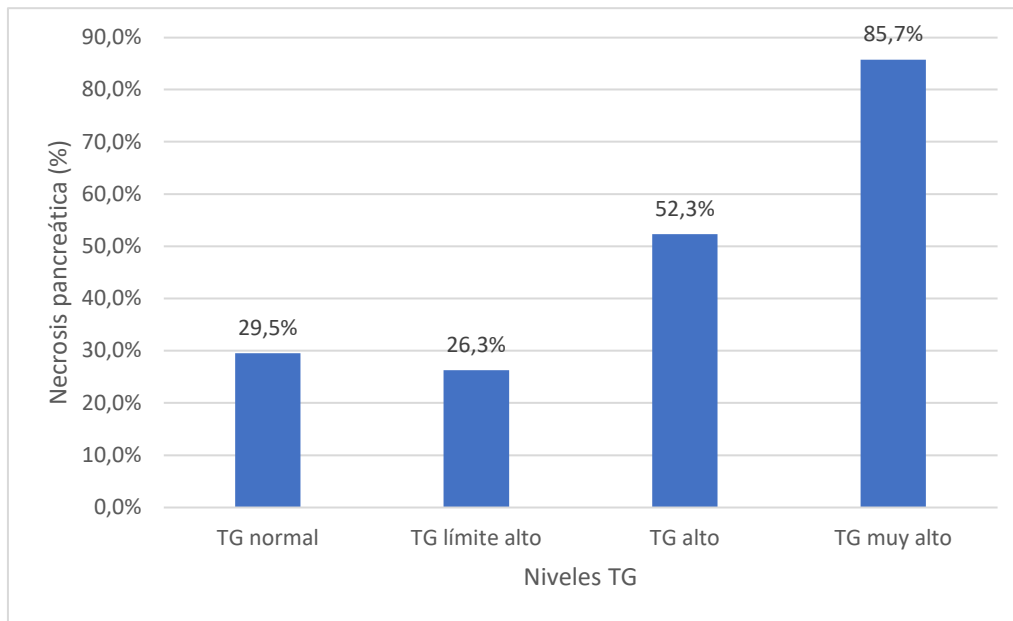


Figura 7. Proporción de necrosis pancreática para las categorías de niveles de TG en pacientes con pancreatitis aguda. La prueba de tendencia de Cochran-Armitage fue significativa ($p=0,001$). TG: triglicéridos.

7.2.3 Factores de riesgo de necrosis pancreática (análisis univariable y multivariable)

Las características demográficas, las comorbilidades, la etiología de la PA, los niveles de TG y otros marcadores bioquímicos según la necrosis pancreática se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Características de la pancreatitis aguda según la presencia de necrosis pancreática

	No Necrosis pancreática N=136	Necrosis pancreática N=75	<i>p value</i>
Edad, media ± DS	64,53 ± 19,13	63,48 ± 16,24	0,414
Sexo masculino, N (%)	78 (57,4)	53 (70,7)	0,056
IMC (Kg/m ²), media ± DS	27,62 ± 5,73	27,63 ± 4,77	0,883
Enfermedades Previas, N (%):			
- Diabetes	34 (25)	18 (24)	0,872
- Hipertensión arterial	73 (53,7)	47 (62,7)	0,207
- Enfermedad cardiovascular	39 (28,7)	14 (18,7)	0,109
- Enfermedad pulmonar	18 (13,2)	14 (18,7)	0,292
- Enfermedad renal crónica	18 (13,2)	3 (4)	0,032
- Dislipemia	46 (33,8)	27 (36)	0,75
Pancreatitis etiología, N (%):			
- Biliar	64 (47,1)	43 (57,3)	0,153
- Alcohol	27 (19,9)	15 (20)	0,98
- Idiopática	26 (19,1)	14 (18,7)	0,936
- Post-CPRE	3 (2,2)	3 (4)	0,453
- Otras	16 (11,8)	0	0,003
TG sérico (mg/dL), media ± DS	144,53 ± 85,81	209,17 ± 181,29	0,015
TG Categoría, N (%):			
a) TG normal (<150 mg/dL)	86 (63,2)	36 (48)	0,032
b) TG límite alto (150-199 mg/dL)	28 (20,6)	10 (13,3)	0,189
c) TG alto (200-499 mg/dL)	21 (15,4)	23 (30,7)	0,009
d) TG muy alto (≥500 mg/dL)	1 (0,7)	6 (8)	0,005
TG ≥150mg/dL (b + c + d)	50 (36,8)	39 (52)	0,032
TG ≥200mg/dL (c + d)	22 (16,2)	29 (38,7)	<0,001
Marcadores bioquímicos al ingreso			
Creatinina (mg/dL), media ± DS	1,05 ± 0,61	1,19 ± 0,58	0,008
Hematocrito (%), media ± DS	41,28 ± 5,73	44,35 ± 6,37	0,001
BUN (mg/dL), media ± DS	20,89 ± 11,12	24,55 ± 15,27	0,151
Proteína C reactiva (mg/dL), media ± DS	5,99 ± 8,99	9,17 ± 11,08	0,066

TG: triglicérido, DS: desviación estándar, IMC: Índice de masa corporal, CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, Otras: medicamentos, páncreas divisum, autoinmune, neoplasia mucinosa papilar intraductal, post procedimiento quirúrgico, BUN: Nitrógeno ureico en sangre.

El análisis multivariable mostró que niveles elevados de TG ≥200 mg/dL se asociaron con el desarrollo de necrosis pancreática (OR: 3,27, IC 95%: 1,7-6,27, p<0,001). El hematocrito al ingreso también se asoció con el desarrollo de necrosis pancreática en el análisis multivariable (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis univariable y multivariable de factores asociados a necrosis pancreática

	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	OR (95% IC)	<i>p value</i>	OR (95% IC)	<i>p value</i>
Edad ≥ 65 años	0,81 (0,46-1,41)	0,454		
Sexo Masculino	1,79 (0,98-3,27)	0,058		
IMC ≥ 30 (Kg/m ²)	0,8 (0,42-1,53)	0,507		
Diabetes	0,95 (0,49-1,83)	0,872		
Enfermedad cardiovascular	0,57 (0,29-2,69)	0,111		
Enfermedad pulmonar	1,51 (0,7-3,23)	0,295		
Enfermedad renal crónica	0,27 (0,08-0,96)	0,043	0,29 (0,07-1,16)	0,08
Dislipidemia	1,1 (0,61-1,99)	0,75		
Biliar etiología	1,51 (0,86-2,67)	0,154		
Alcohol etiología	1,01 (0,49-2,04)	0,98		
Triglicérido ≥200mg/dL*	3,27 (1,7-6,27)	<0,001	3,99 (1,86-8,58)	<0,001
Creatinina ≥1.8 mg/dL	1,01 (0,33-3,15)	0,98		
Hematocrito ≥44%	3,29 (1,82-5,98)	<0,001	4,92 (2,45-9,91)	<0,001
BUN ≥20mg/dL	1,39 (0,79-2,46)	0,254		
Proteína C reactiva ≥15mg/dL	2,37 (1,1-5,1)	0,027	1,39 (0,99-1,94)	0,053

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, BUN: Nitrógeno ureico en sangre.

* TG alto + TG muy alto

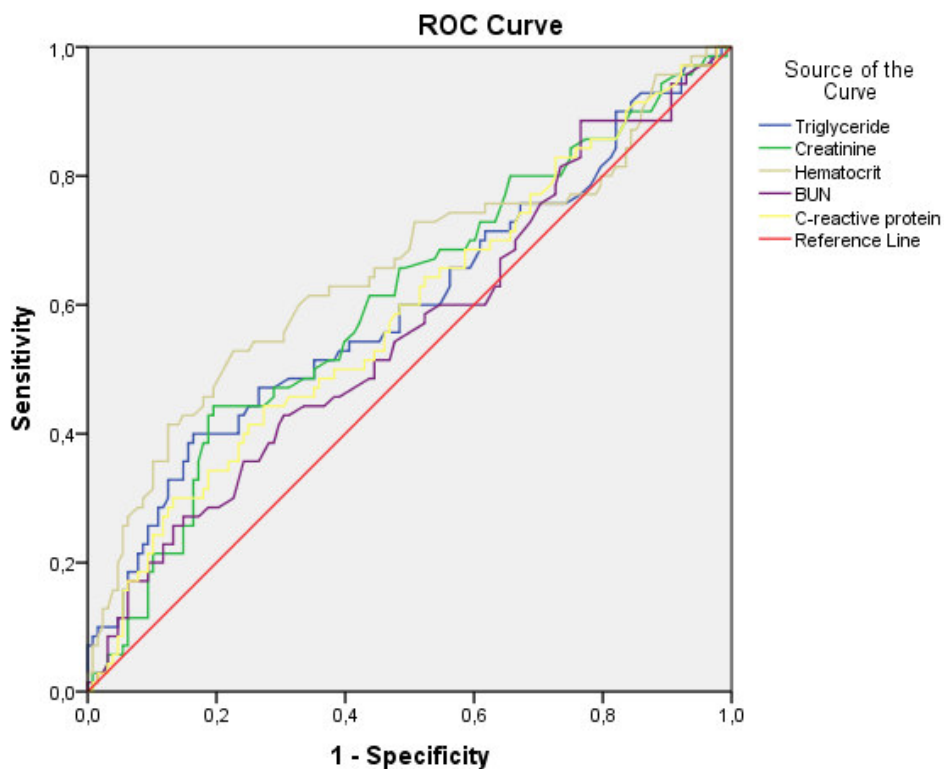
7.2.4 Análisis ROC para niveles de TG y otros marcadores bioquímicos para predicción de necrosis pancreática

El análisis del área bajo la curva (AUC) de los TG y los marcadores bioquímicos que predicen la necrosis pancreática fueron los siguientes: niveles de TG: AUC: 0,601 (IC95% 0,519-0,684), creatinina: AUC: 0,611 (IC95% 0,53-0,692) y hematocrito al ingreso AUC ROC: 0,644 (IC95%, 0,562-0,727). El AUC, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo se describen en la Tabla 9. No encontramos diferencias estadísticas significativas al comparar las curvas ROC mediante la prueba de DeLong ($p=0,709$). Las curvas ROC de los marcadores bioquímicos se grafican en la Figura 8.

Tabla 9. Rendimiento de los marcadores bioquímicos al ingreso en la predicción de necrosis pancreática: triglicéridos ≥ 200 mg/dl, creatinina $\geq 1,8$ mg/dl, hematocrito ≥ 44 %, BUN ≥ 20 mg/dl, proteína C reactiva ≥ 15 mg/dl

	AUC (IC 95%)	P	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Marcadores bioquímicos:						
Triglicérido	0.601 (0.519-0.684)	0.015	38.7%	83.8%	56.9%	71.3%
Creatinina	0.611 (0.53-0.692)	0.008	6.8%	93.3%	35.7%	64.6%
Hematocrito	0.644 (0.562-0.727)	0.001	53.3%	74.3%	53.3%	74.3%
BUN	0.56 (0.477-0.643)	0.152	52.7%	55.6%	39.4%	68.2%
Proteína C reactiva	0.579 (0.494-0.663)	0.066	23.9%	88.3%	53.1%	67.7%

AUC: área bajo la curva, IC: intervalo de confianza, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, BUN: Nitrógeno ureico en sangre.



Diagonal segments are produced by ties.

Figura 8. Curva de característica operativa del receptor (ROC) para necrosis pancreática de triglicéridos y marcadores bioquímicos al ingreso.

7.2.5 Complicaciones sistémicas

La incidencia de fallo orgánico, fallo multiorgánico y fallo orgánico persistente aumentó significativamente y de acuerdo con el aumento en los grupos de niveles de TG ($p=0,009$, $p<0,001$, $p<0,001$, respectivamente), pero no para la mortalidad ($p=0,062$).

7.3 Publicación 3: Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients

7.3.1 Características generales de la población

Entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2019 se identificaron un total de 125.622 casos con el diagnóstico de PA. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 110.021 pacientes (Figura 9). Las características demográficas y clínicas de la población y sus variaciones durante el período se muestran en la Tabla 10. La edad media fue de $64,32 \pm 17,94$ años, con un ligero descenso progresivo a lo largo de los años. El 53,3% de los pacientes tenían 65 años o más. La prevalencia del sexo masculino fue de 53,1%, la cual aumentó significativamente durante el período de estudio ($p=0,043$). Las etiologías más frecuentes de PA fueron biliar (41,2%) y alcohólica (7,9%). Los valores de los índices de comorbilidad de Charlson y Elixhauser aumentaron progresivamente en los últimos años del período de estudio.

7.3.2 Resultados generales de la PA

La proporción de pacientes que requirieron ingreso en UCI fue del 4,7%, sin diferencias en su prevalencia por año de estudio. La estancia hospitalaria media fue de $9,38 \pm 12,22$ días, mostrando una disminución significativa en el período. La necrosis pancreática se reportó en 8,5% en 2018 y 9,2% en 2019 (Tabla 10).

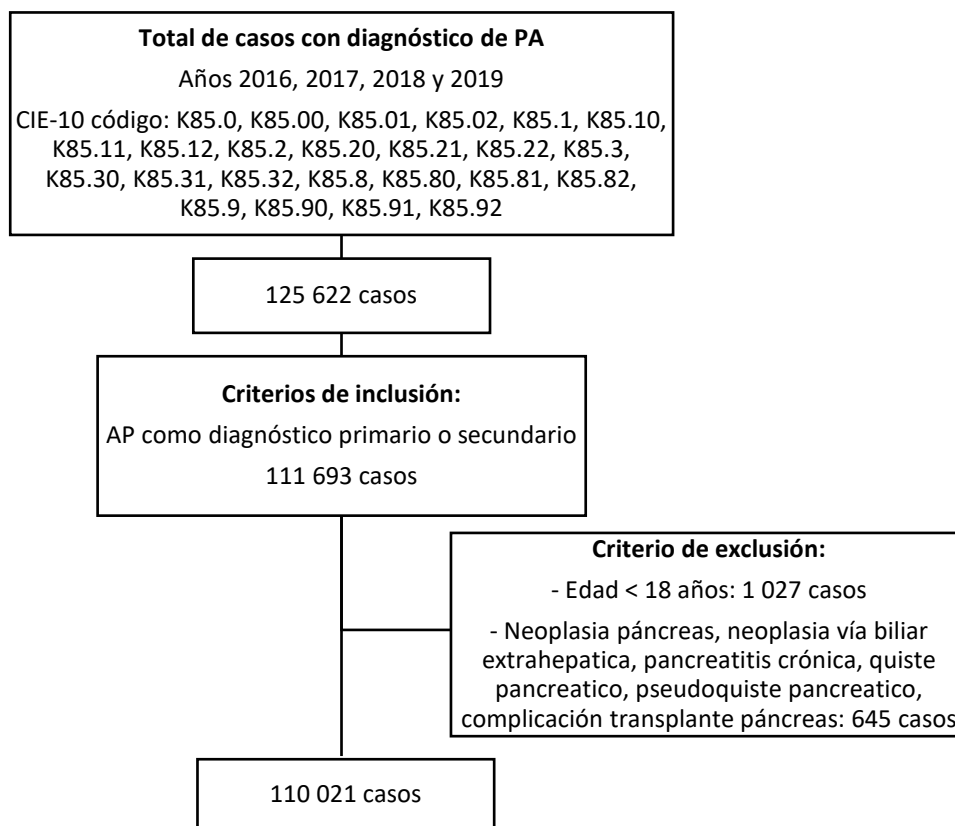


Figura 9. Diagrama de flujo de selección de casos

PA: pancreatitis aguda

CIE-10: 10ª revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades

Tabla 10. Características de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de pancreatitis aguda en los hospitales del Sistema Nacional de Salud español desde entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2019

	Total (N: 110 021)	2016 (N: 26 952)	2017 (N: 22 170)	2018 (N: 29 785)	2019 (N: 31 114)	p value
Edad, años						
Media ± DS	64,32 ± 17,94	64,54 ± 17,99	64,34 ± 17,82	64,33 ± 17,97	64,11 ± 17,96	0,017
Edad ≥ 65 años, N (%)	58 612 (53,3)	14 679 (54,5)	11 806 (53,3)	15 832 (53,2)	16 295 (52,4)	<0,001
Sexo, N (%)						
Masculino	58 457 (53,1)	14 178 (52,6)	11 765 (53,1)	15 899 (53,4)	16 615 (53,4)	0,043
Femenino	51 564 (46,9)	12 774 (47,4)	10 405 (46,9)	13 886 (46,6)	14 499 (46,6)	0,043
Charlson Índice						
Media ± DS	0,95 ± 1,47	0,88 ± 1,41	0,91 ± 1,43	0,97 ± 1,5	1,02 ± 1,53	<0,001
Elixhauser Índice						
Media ± DS	3,43 ± 5,87	3,24 ± 5,71	3,2 ± 5,66	3,49 ± 5,93	3,72 ± 6,08	<0,001
Pancreatitis etiología, N (%)						
Biliar	45 281 (41,2)	9 909 (36,8)	8 263 (37,3)	13 354 (44,9)	13 755 (44,2)	<0,001
Alcohol	8 658 (7,9)	1 708 (6,3)	1 477 (6,7)	2 625 (8,8)	2 848 (9,2)	<0,001
Medicamentos	1 086 (1)	197 (0,7)	177 (0,8)	332 (1,1)	380 (1,2)	<0,001
Idiopática	2 456 (2,2)	380 (1,4)	366 (1,7)	821 (2,8)	889 (2,9)	<0,001
Otros	4 029 (3,7)	947 (3,5)	909 (4,1)	1 038 (3,5)	1 135 (3,6)	0,761
No especificada	48 511 (44,1)	13 811 (51,2)	10 978 (49,5)	11 615 (39)	12 107 (38,9)	<0,001
Necrosis pancreática, N (%)	-	NR	NR	2 523 (8,5)	2 873 (9,2)	
Necrosis infectada, N (%)	-	NR	NR	918 (3,1)	1 069 (3,4)	
UCI admisión, N (%)	5 155 (4,7)	1 187 (4,4)	1 093 (4,9)	1 445 (4,9)	1 430 (4,6)	0,383
UCI estancia (días)						
Media ± DS	13,05 ± 22,27	13,15 ± 22,05	12,65 ± 22,06	13,35 ± 21,57	13,97 ± 23,31	0,181
Hospital estancia (días)						
Media ± DS	9,38 ± 12,22	9,73 ± 12,11	9,43 ± 12,02	9,35 ± 12,35	9,08 ± 12,29	<0,001
Mortalidad, N (%)	4 153 (3,8)	1 095 (4,1)	884 (4)	1 097 (3,7)	1 077 (3,5)	<0,001

DS: desviación estándar, NR: No reportado, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

7.3.3 Mortalidad hospitalaria

La mortalidad hospitalaria fue del 3,8 % en toda la población y disminuyó significativamente con el tiempo, del 4,1 % en 2016 al 3,5 % en 2019 ($p < 0,001$) (tabla 10).

Impacto de la edad, el sexo y la etiología

La edad y el sexo masculino fueron mayores en los no supervivientes respecto al grupo de supervivientes ($78,02 \pm 13,24$ vs. $63,78 \pm 17,89$, $p < 0,001$ y $51,1\%$ vs. $53,2\%$, $p = 0,007$, respectivamente). La prevalencia de pancreatitis de etiología biliar, alcohólica y medicamentosa fue menor en el grupo de no supervivientes ($p < 0,001$) (tabla 11).

Tabla 11. Características demográficas de la pancreatitis aguda según supervivientes y no supervivientes

	Total	Supervivientes	No supervivientes	p value
Edad, media \pm DS	64,32 \pm 17,94	63,78 \pm 17,89	78,02 \pm 13,24	<0,001
Sexo, N (%)				
Masculino	58 457 (53,1)	56 335 (53,2)	2 122 (51,1)	0,007
Femenino	51 564 (46,9)	49 533 (46,8)	2 031 (48,9)	0,007
Comorbilidades, N (%)				
Hipertensión arterial	51 532 (46,8)	49 011 (46,3)	2 521 (60,7)	<0,001
Enfermedad cardiaca	18 696 (17)	17 202 (16,2)	1 494 (35,9)	<0,001
Enfermedad pulmonar crónica	9 234 (8,4)	8 739 (8,3)	495 (11,9)	<0,001
Enfermedad renal	8 193 (7,4)	7 399 (7)	794 (19,1)	<0,001
Enfermedad hepática moderada o severa	1 498 (1,4)	1 375 (1,3)	123 (3)	<0,001
Diabetes mellitus	20 259 (18,4)	19 315 (18,2)	944 (22,7)	<0,001
Obesidad	9 681 (8,8)	9 327 (8,8)	354 (8,5)	0,523
Enfermedad vascular periférica	3 361 (3,1)	3 091 (2,9)	270 (6,5)	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	2 220 (2)	2 023 (1,9)	197 (4,7)	<0,001
Enfermedad reumática	1 335 (1,2)	1 261 (1,2)	74 (1,8)	0,001
Charlson Índice, media \pm DS	0,95 \pm 1,47	0,92 \pm 1,43	1,76 \pm 2,1	<0,001
Elixhauser Índice, media \pm DS	3,43 \pm 5,87	3,29 \pm 5,75	7,15 \pm 7,38	<0,001
Pancreatitis etiología, N (%)				
Biliar	45 281 (41,2)	44 041 (41,6)	1 240 (29,9)	<0,001
Alcohol	8 658 (7,9)	8 533 (8,1)	125 (3)	<0,001
Medicamentos	1 086 (1)	1 070 (1)	16 (0,4)	<0,001
Idiopática	2 456 (2,2)	2 333 (2,2)	123 (3)	0,001
Otros	4 029 (3,7)	3 768 (3,6)	261 (6,3)	<0,001
No especificada	48 511 (44,1)	46 123 (43,6)	2 388 (57,5)	<0,001
UCI admisión, N (%)	5 155 (4,7)	3 684 (3,5)	1 471 (35,4)	<0,001

DS: desviación estándar, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Impacto de las comorbilidades e índices

Los pacientes no supervivientes presentaron un mayor porcentaje en todas las comorbilidades excepto en la obesidad.

Los valores medios de los índices de Charlson y Elixhauser fueron significativamente mayores en el grupo de no supervivientes en comparación con los supervivientes ($1,76 \pm 2,1$ vs $0,92 \pm 1,43$, $p < 0,001$ y $7,15 \pm 7,4$ vs $3,29 \pm 5,8$, $p < 0,001$ respectivamente) (Tabla 11).

Análisis multivariable

El análisis de regresión logística se realizó utilizando el mejor punto de corte obtenido por el índice de Youden ($J=1,5$ puntos para los índices de Charlson y Elixhauser). Después del análisis de regresión logística multivariable, encontramos que los factores asociados de forma independiente con la mortalidad eran la edad de 65 años o más (OR 4,11, IC 95% 3,75-4,5), enfermedad cardíaca (OR 1,73, IC 95% 1,62-1,86), enfermedad renal (OR 1,99, IC 95% 1,74-2,07), enfermedad hepática moderada-grave (OR 2,86, IC 95% 2,35-3,47), enfermedad vascular periférica (OR 1,43, IC 95% 1,25-1,64) y enfermedad cerebrovascular (OR 1,63, IC 95% 1,4-1,9). Se ha encontrado que la hipertensión arterial es un factor protector en la población. El índice de Charlson $>1,5$ puntos (OR 2,03, IC 95% 1,9-2,16) y el índice de Elixhauser $>1,5$ puntos (OR 2,71, IC 95% 2,53-2,9) se asociaron de forma independiente con la mortalidad (tabla 12).

Tabla 12. Análisis multivariable que muestra la asociación de los factores de riesgo propuestos con la mortalidad hospitalaria en la pancreatitis aguda

	Análisis Multivariable	
	OR (95% IC)	p value
VARIABLES DE ANÁLISIS 1		
Edad ≥ 65 años	4,11 (3,75-4,5)	<0,001
Sexo Femenino	0,96 (0,9-1,03)	0,236
Hipertensión arterial	0,89 (0,84-0,96)	0,003
Enfermedad cardíaca	1,73 (1,62-1,86)	<0,001
Enfermedad pulmonar crónica	1,09 (0,99-1,21)	0,085
Enfermedad renal	1,99 (1,74-2,07)	<0,001
Enfermedad hepática moderada o severa	2,86 (2,35-3,47)	<0,001
Diabetes mellitus	0,94 (0,87-1,01)	0,09
Enfermedad vascular periférica	1,43 (1,25-1,64)	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	1,63 (1,4-1,9)	<0,001
Enfermedad reumática	1,13 (0,89-1,44)	0,317
VARIABLES DE ANÁLISIS 2		
Edad ≥ 65 años	4,41 (4,04-4,8)	<0,001
Sexo Femenino	0,96 (0,9-1,03)	0,962
Charlson Índice ≥ 1.5	2,03 (1,9-2,16)	<0,001
VARIABLES DE ANÁLISIS 3		
Edad ≥ 65 años	4,23 (3,88-4,61)	<0,001
Sexo Femenino	0,98 (0,92-1,05)	0,581
Elixhauser Índice ≥ 1.5	2,71 (2,53-2,9)	<0,001

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza.

Análisis de AUC

Para analizar la capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria de los índices de comorbilidad de Charlson y Elixhauser se trazaron curvas de características operativas del receptor (ROC) y se describió el área bajo la curva (AUC). El índice de comorbilidad de Elixhauser mostró un valor de AUC ligeramente mayor para predecir la mortalidad hospitalaria (AUC: 0,666, IC del 95 %: 0,657 a 0,674) que el índice de comorbilidad de Charlson (AUC: 0,633, IC del 95 %: 0,623 a 0,641). Al realizar la prueba de DeLong [152] para comparar estas AUC, se observó que esta diferencia es significativa ($p < 0.001$). Las curvas ROC y AUC de los índices de comorbilidad de Charlson y Elixhauser para predecir la mortalidad hospitalaria se muestran en la figura 10.

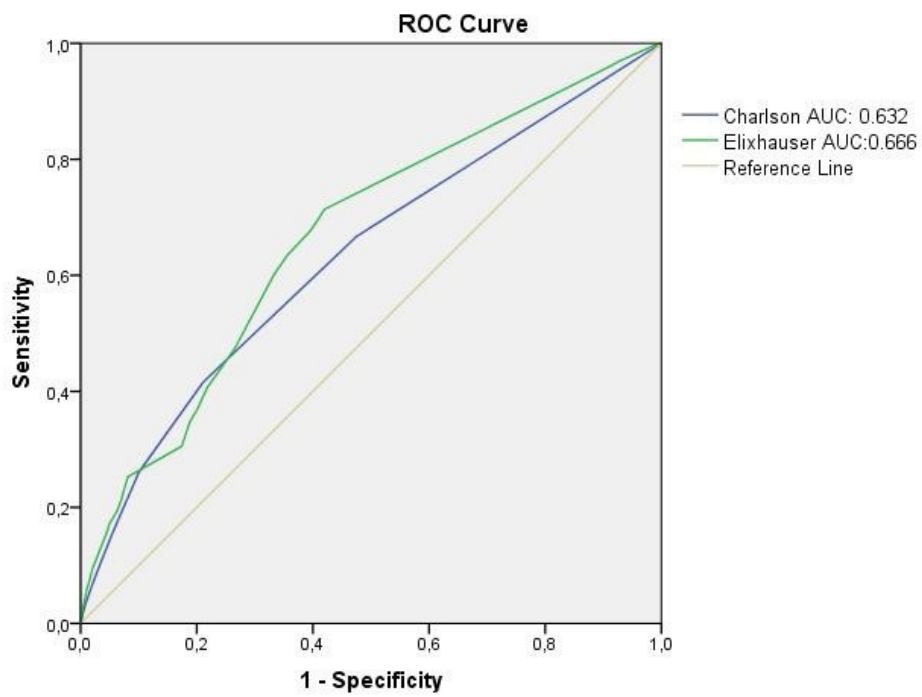


Figura 10. Curva ROC y AUC (Area Under the Curve) del índice de comorbilidad de Charlson y el índice de comorbilidad de Elixhauser en la predicción de la tasa de mortalidad hospitalaria en pacientes con pancreatitis aguda.

8. DISCUSIÓN

8.1 Publicación 1: Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early

Este estudio observó que los pacientes con niveles de TG \geq 200 mg/dl medidos en las primeras 24 horas tras el ingreso por PA tuvieron una peor evolución clínica. Los niveles séricos de TG \geq 200 mg/dL se asociaron con insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiovascular, fallo orgánico, fallo orgánico persistente, fallo multiorgánico, necrosis pancreática, gravedad de la pancreatitis e ingreso en la UCI.

Se desconoce el papel de los niveles elevados de TG en pacientes con PA no inducida por HTG. Algunos autores han informado que los niveles elevados de TG se relacionan con formas severas de PA necrotizante, concluyendo que los niveles elevados de TG son un factor independiente para el desarrollo de PA severa [123, 153, 154]. Sin embargo, otros estudios no muestran una relación significativa entre los niveles elevados de TG y la gravedad de la PA, y una de las hipótesis es que los niveles elevados de TG representan solo una manifestación secundaria de la PA [155–157].

Aún se desconoce el mecanismo por el cual los niveles elevados de TG se relacionan con el desarrollo PA severa. Sin embargo, se han propuesto varias teorías: en las primeras etapas de la PA, la liberación de catecolaminas séricas y glucagón, así como de lipasas pancreáticas, en respuesta al estrés acelera la descomposición del tejido adiposo con la consiguiente liberación de TG y su degradación (ácidos grasos libres) a través de la circulación sistémica [126]. Es bien conocido que el exceso de ácidos grasos libres en la circulación induce daño tisular directo [127, 158, 159], regulación positiva de citocinas y activación de cascadas inflamatorias que predisponen al fallo orgánico [160]. Además, en condiciones de exceso de ácidos grasos libres, la alta viscosidad del plasma también podría causar isquemia capilar del parénquima pancreático [115]. Otras explicaciones podrían estar relacionadas con la liberación de citocinas secundarias a la PA, especialmente en la PA necrotizante. La interleucina-6 es una de las citocinas más frecuentes en la PA. Concentraciones más altas de interleucina-6 se relacionan con formas severas de PA, empeorando el curso clínico de la enfermedad [161]. Además, la interleucina-6 desempeña un papel en la liberación de TG de los hepatocitos a la circulación [162]. La liberación de concentraciones más altas de citocinas en la PA severa podría explicar los niveles elevados de TG en fases tempranas y en consecuencia la mayor incidencia de complicaciones en este grupo de pacientes.

Además, la extravasación de ácidos grasos libres a través de la membrana alveolocapilar puede explicar la lesión pulmonar en pacientes con PA que presentan niveles elevados de TG

[163, 164]. Nuestro estudio mostró que la insuficiencia respiratoria y la insuficiencia cardiovascular eran más frecuentes en los pacientes con un nivel elevado de TG al ingreso.

Los niveles elevados de TG también se han descrito como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia renal aguda en pacientes con PA [165], probablemente explicado por el hecho de que los TG depositados alrededor de los túbulos renales reaccionarán con la lipasa pancreática, que puede dañar directamente el parénquima renal y producir un alto nivel de ácidos grasos libres alrededor de las células renales [114]. En nuestro estudio, los pacientes del grupo de TG \geq 200 mg/dl presentó una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda.

Los niveles elevados de TG se han descrito como un predictor independiente de necrosis pancreática [166] y también están relacionados con la extensión de la necrosis parenquimatosa [126]. Nosotros encontramos resultados similares en nuestra cohorte en cuanto a la relación con la necrosis del parénquima pancreático. Sin embargo, los hallazgos no fueron los mismos para la infección de necrosis pancreática, probablemente porque su mecanismo involucra otros factores de riesgo, como la translocación bacteriana desde el tracto intestinal, el uso de nutrición parenteral total o infecciones extrapancreáticas [15].

En nuestra cohorte, el grupo de TG \geq 200 mg/dL no experimentó una mayor mortalidad estadísticamente significativa en comparación con el grupo de TG $<$ 200 mg/dL. Una explicación podría ser que la baja tasa de mortalidad en nuestra cohorte dificultó encontrar diferencias entre los grupos.

Identificar los mecanismos por los cuales los niveles de TG aumentan en la PA y cómo causan daño tisular ayudará a desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para las formas severas de PA. Estudios realizados en PA inducida por HTG sugieren que la eliminación temprana de triglicéridos y ácidos grasos libres tóxicos puede ser ventajosa; sin embargo, aún falta evidencia de alta calidad en la literatura [167–170].

Existen algunas limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar, los valores de TG se midieron dentro de las 24 horas posteriores al ingreso en el hospital; por lo tanto, el tiempo entre el inicio de los síntomas y la medición de los TG séricos no es el mismo en todos los pacientes. Sin embargo, para disminuir este sesgo, seleccionamos pacientes que no presentaran más de 72 horas desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso. En segundo lugar, no se disponía de los valores de TG de los pacientes antes del episodio de PA, lo que podría haber influido en los valores obtenidos al ingreso, dificultando diferenciar si los niveles de TG eran consecuencia de la PA o de una enfermedad condicionante previa. En tercer lugar, el hecho de que las

características basales de ambos grupos difieran en sexo, etiología alcohólica e IMC podría ser una fuente de sesgo respecto a la mayor incidencia de complicaciones en este tipo de pacientes. Por este motivo, realizamos un análisis multivariable para determinar si los niveles de TG \geq 200 mg/dl se asociaban con un peor pronóstico en comparación con otros factores de riesgo.

8.2 Publicación 2: The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications

Este estudio encontró que los niveles de TG \geq 200 mg/dL (TG altos y TG muy altos) es un factor de riesgo para desarrollar necrosis pancreática. Los niveles elevados de TG se asociaron con una mayor incidencia de necrosis pancreática, y esta asociación fue más significativa a niveles más altos de TG.

Este estudio es uno de los pocos estudios publicados en la literatura que demuestra la relación entre los niveles elevados de TG y desarrollo de necrosis pancreática. En esta línea, Tariq et al. [171] encontraron que las complicaciones locales de la PA, como la necrosis pancreática se asocian con niveles más altos de TG (3,11% versus 12% en el grupo de TG>200mg/dL, $p=0,001$).

También encontramos que los niveles más altos de TG están asociados con la extensión de la necrosis pancreática. Esos hallazgos respaldan nuestra hipótesis de que los TG tienen un papel en el desarrollo de la necrosis y son similares a los informados por Cheng et al. [126]. Otro hallazgo relevante fue una mayor proporción de necesidad de procedimientos invasivos contra la necrosis en los grupos de TG elevado, lo que concuerda con que la extensión de la necrosis pancreática se asocia con la necesidad de procedimientos más invasivos [172, 173]. Sin embargo, no encontramos una asociación significativa con valores más altos de TG con respecto a la infección de necrosis pancreática. Esto podría explicarse porque la etiología de la infección de necrosis pancreática involucra otros mecanismos, como la translocación bacteriana desde el tracto intestinal, la administración de nutrición parenteral total y las fuentes extrapancreáticas de infecciones [15, 174, 175].

Al explorar el papel de otros factores potenciales relacionados con la necrosis, como la edad, el sexo y las comorbilidades previas, se observó que estas no se asociaron con el desarrollo de necrosis pancreática. Estos resultados concuerdan con estudios previos [141, 142, 176]. En esa línea, evaluamos la creatinina sérica, el BUN, la hemoconcentración al ingreso y la proteína C reactiva, todos descritos previamente como predictores de gravedad en la PA [144, 177].

Encontramos que la hemoconcentración al ingreso se asoció con necrosis pancreática, resultado similar a lo observado en estudios previos [142, 178].

Una de las hipótesis que explican el aumento de TG en PA es la lipólisis de la grasa visceral que se produce en las primeras fases de la enfermedad, considerando que los TG componen el 80-90% del volumen de los adipocitos [179, 180]. La liberación de enzimas pancreáticas activadas (lipasas pancreáticas), catecolaminas y glucagón en la circulación sistémica conduce a una degradación acelerada del tejido adiposo, liberación de TG y aumento de la concentración de lípidos séricos [126, 181, 182]. El aumento de los niveles de TG conduce a un aumento de la viscosidad sanguínea que favorece aún más los trastornos de la microcirculación del parénquima pancreático. Además, los TG pueden ser hidrolizados por las lipasas liberadas durante la pancreatitis [183] y las grandes cantidades de ácidos grasos libres producidos dañan directamente las células acinares pancreáticas y aumentan la extensión de la necrosis del parénquima pancreático [184, 185]. Además, el exceso de ácidos grasos libres en la circulación induce la regulación positiva de las citocinas y la activación de cascadas inflamatorias que predisponen al fallo orgánico [160].

Nuestro estudio incluyó un período en el que ocurrió la pandemia de COVID-19. Los pacientes incluidos tras criterios de inclusión/exclusión no presentaban infección activa por SARS-CoV-2 y no fueron vacunados en los días previos al ingreso por PA. Algunos autores han informado el desarrollo de PA y de HTG después de la vacunación COVID-19 [186, 187].

Un metaanálisis reciente encontró que la necrosis pancreática ocurre con más frecuencia en la pancreatitis alcohólica que en la pancreatitis biliar. Sin embargo, las diferencias en la proporción de necrosis pancreática por etiología fueron analizadas en pocos estudios, lo que no permite la comparación con otras etiologías [188]. Nuestro estudio no encontró asociación entre la pancreatitis alcohólica y la necrosis pancreática.

Nuestro estudio tiene limitaciones, como no conocer los niveles séricos de TG antes del episodio de pancreatitis. Por lo tanto, no está claro si los niveles elevados de TG precedieron al desarrollo de PA o si la PA causó niveles elevados de TG. Debido a que las tomografías computarizadas se realizaron a discreción de los médicos tratantes, no todos los pacientes de la cohorte inicial se sometieron a una tomografía computarizada. Nuestro análisis solo incluyó pacientes con tomografía para evitar este sesgo. Analizamos toda la cohorte inicial y los pacientes a los que se les realizó TC y no encontramos diferencias en las características basales.

Sin embargo, nuestro estudio tiene fortalezas, como la recolección prospectiva de datos, la exclusión de PA inducida por HTG y la exclusión de pacientes con más de 72 horas desde el

inicio de los síntomas y el ingreso para reducir el sesgo de incluir pacientes con enfermedad prolongada.

Proponemos considerar la HTG como un potencial factor de riesgo para el desarrollo de necrosis pancreática. En esa línea, es necesario identificar los mecanismos patológicos por los que los TG aumentan en la PA, y las vías por las cuales los TG y los ácidos grasos libres están involucrados en el daño del tejido pancreático y las complicaciones sistémicas, para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento que disminuyan el impacto de la necrosis pancreática. Los estudios sobre PA inducida por HTG sugieren que los bloqueadores enzimáticos, la eliminación temprana de TG y los ácidos grasos libres tóxicos mediante plasmaféresis pueden ser ventajosos [169, 170, 189]; sin embargo, faltan estudios en pacientes con PA no inducida por HTG.

8.3 Publicación 3: Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients

Nuestro estudio encontró que las comorbilidades previas al ingreso, como la enfermedad cardíaca, la enfermedad renal, la enfermedad hepática moderada-grave, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad cerebrovascular y la edad ≥ 65 años se asociaron de forma independiente con la mortalidad en PA. Además, los índices de comorbilidad de Charlson y Elixhauser se asociaron de forma independiente con la mortalidad.

La edad avanzada ha sido ampliamente estudiada como marcador de gravedad y mortalidad en la PA. La mayoría de los estudios informan una hospitalización más prolongada [190, 191] y una mayor mortalidad general por PA en pacientes de edad avanzada [192–195]. Sin embargo, otros estudios han observado que los pacientes mayores pueden tener un curso más severo de la pancreatitis, pero no presentan mayor mortalidad [196]. Las posibles causas que explican que la edad avanzada sea un factor de riesgo de mortalidad incluyen la presencia de un estado proinflamatorio en las personas mayores [197] y una mayor producción de citocinas en pacientes de edad avanzada con sepsis [198]. Otros motivos serían el retraso en el diagnóstico y tratamiento por menor expresión clínica y analítica [199, 200].

El aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población se han asociado con el aumento de pacientes con comorbilidades [201, 202], por lo que se hace más necesario determinar su impacto en la PA. Es bien conocida la importancia de las comorbilidades en la predicción de resultados en otras enfermedades que requieren ingreso hospitalario agudo. [203–205]. Sin embargo, pocos estudios analizan el impacto de las comorbilidades en la

gravedad y mortalidad de los pacientes con PA [129, 130]. Además, pocos estudios han incorporado las comorbilidades en sus modelos clínicos al evaluar los determinantes de la gravedad de la PA. Nuestro estudio es uno de los primeros en la literatura que pone en relevancia el papel de las comorbilidades en la PA.

En el último periodo de nuestro estudio observamos un aumento de las comorbilidades y de los valores de los índices de comorbilidad de Charlson y Elixhauser. Estas tendencias podrían explicarse por el aumento de la esperanza de vida y la prevalencia de enfermedades crónicas en la población europea en las últimas décadas [206, 207]. Sin embargo, a pesar del aumento de las comorbilidades, la mortalidad hospitalaria ha disminuido en el periodo estudiado. Es probable que la disminución de la mortalidad se deba a los avances en la medicina de cuidados intensivos, el enfoque intensificado para tratar la necrosis infectada y los nuevos enfoques quirúrgicos y endoscópicos [4, 208].

Pocos estudios habían evaluado previamente el papel de los índices de comorbilidad en la predicción de la mortalidad en pacientes con PA. Estudios previos han observado que más comorbilidades se asocian a fallo orgánico y mortalidad en pacientes con PA [129, 209]. En nuestro estudio analizamos los índices de Charlson y Elixhauser que son buenos predictores de mortalidad en otras enfermedades [210, 211]. Nuestros resultados muestran que valores > 1,5 puntos para ambos índices se asocian de forma independiente con la mortalidad hospitalaria en PA tras ajustar el análisis por edad y sexo. Futuros estudios que amplíen el conocimiento de los efectos de las comorbilidades sobre las complicaciones y la mortalidad en pacientes con PA mejorarán la identificación de los pacientes en riesgo y su calidad asistencial.

En cuanto a otras comorbilidades, nuestros resultados se alinean con estudios previos que afirman que las enfermedades cardíacas y renales preexistentes predicen la mortalidad en pacientes con PA [99, 129, 212]. Una hipótesis es que la depleción intravascular y la reanimación agresiva con líquidos causan la descompensación de enfermedades cardíacas y renales previas [212].

Al igual que Frey et al. [129], encontramos una asociación entre la enfermedad hepática, la enfermedad vascular periférica y la enfermedad cerebrovascular con la mortalidad. Sin embargo, Murata et al. no encontraron asociación entre estas enfermedades con la mortalidad [212]. Los peores resultados de la PA en pacientes con enfermedades hepáticas como la cirrosis podrían explicarse porque presentan un síndrome inflamatorio con vasodilatación arterial y liberación de citoquinas proinflamatorias que aumentan la gravedad de la PA [213]. Además, la

PA produce un estrés significativo que podría descompensar las comorbilidades crónicas subyacentes y aumentar el riesgo de muerte.

Otras comorbilidades importantes antes del ingreso, como la enfermedad pulmonar crónica, no se asociaron de forma independiente con la mortalidad, coincidiendo con los resultados de Murata et al. [212]. Similares resultados controvertidos se encontraron con la obesidad, en la que estudios previos han observado que la obesidad es un factor de riesgo para desarrollar complicaciones locales y sistémicas y mortalidad en pacientes con PA [58, 97, 214, 215]. En nuestro estudio no encontramos asociación entre mortalidad hospitalaria y obesidad, pero este resultado debe tomarse con cautela por el posible sesgo de información ya que nuestros resultados se basan en el antecedente de obesidad registrado en la base de datos médico-administrativa y no en el IMC registrado en el momento de admisión. En la misma línea, no encontramos relación entre diabetes mellitus y mortalidad tras el análisis multivariable. La literatura sigue siendo controvertida, con informes que describen la diabetes mellitus como un factor de riesgo de mortalidad [100, 101]. Sin embargo, Frey et al. observó que la diabetes aumentaba el riesgo de fallo orgánico múltiple, pero no estaba asociada con la mortalidad [129].

Otros factores de riesgo clásicamente relacionados con la mortalidad en pacientes con PA no representaron un factor de riesgo en nuestra población. Esto es relevante para el papel de la etiología de la PA, en la cual la literatura reporta resultados controvertidos, identificando un curso más grave y mayor mortalidad en la PA alcohólica [58, 215]. En cambio, otros observaron mayor gravedad en la pancreatitis biliar [216, 217] o ninguna relación con la mortalidad entre ambas etiologías [188, 196, 218, 219]. Nuestro estudio no observó que la etiología biliar o alcohólica de la pancreatitis aguda se asociara con una mayor mortalidad hospitalaria. Sin embargo, en nuestro estudio, el 44,3% de los pacientes fueron clasificados como "pancreatitis aguda no especificada", lo que limita la precisión de nuestros resultados y constituye un sesgo sobre el impacto real de la etiología en la mortalidad de la PA. Además, nuestra base de datos no incluye otras etiologías de pancreatitis aguda como las causadas por hipercalcemia, tras traumatismos, infecciones víricas, variantes anatómicas, iatrogénicas tras colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o intervenciones guiadas por ultrasonografía endoscópica [52, 54, 220].

Nuestro estudio está sujeto a algunas limitaciones. El análisis de datos de base clínico-administrativa tiene un bajo nivel de granularidad y no incluye algunos resultados clínicos de interés, como la gravedad o la evolución del paciente a medio o largo plazo tras su estancia hospitalaria. Nuestro estudio no pudo identificar la necrosis pancreática en los dos primeros

años porque comenzó a ser considerada en la CIE-10 en 2018. Otra limitación es el potencial subregistro de información debido a que el informe de alta hospitalaria puede estar incompleto o mal registrado por el personal técnico-administrativo. En nuestro estudio, no pudimos identificar la etiología de la PA en muchos pacientes debido a la falta de codificación precisa.

No se han publicado estudios que validen el uso de códigos CIE-10 para la identificación de pacientes con PA utilizando la base de datos RAE-CMBD. Sin embargo, existen estudios recientes de las bases de datos danesa [221] y estadounidense [222] con un VPP del 97,3 % y el 87 %, respectivamente. Un metaanálisis reciente recomienda utilizar códigos CIE solo en casos incidentes de PA en adultos, donde alcanza un VPP del 78% [223]. Sin embargo, esto puede deberse a que los estudios analizados utilizaron los códigos CIE-8, CIE-9 y CIE-10, y el VPP es mayor cuando se utiliza el CIE-10 porque es más específico e incluye la etiología de la pancreatitis [223, 224]. Además, los estudios se realizaron en diferentes hospitales de varios países, lo que contribuye a la heterogeneidad de los resultados del metaanálisis.

Utilizamos el diagnóstico primario y el primer secundario registrado para reducir el sesgo de no incluir pacientes con diagnóstico inicial de coledocolitiasis/coledocolitiasis y PA. Un estudio reciente que validó los códigos de la CIE utilizando diagnósticos primarios y secundarios observó un VPP del 97,3 % para AP [221].

La principal fortaleza de nuestro estudio es su gran tamaño de muestra que proporciona un fuerte poder estadístico. La base de datos RAE-CMBD es un registro obligatorio para el Sistema Nacional de Salud español, que cubre casi el 100% de los ingresos en España, lo que refuerza la validez externa de nuestros resultados. Además, la base de datos cuenta con varios mecanismos de auditoría interna y ha demostrado su utilidad para la investigación en salud [210, 225, 226].

9. CONCLUSIONES

1. Este estudio prospectivo encontró que los niveles de TG \geq 200 mg/dL en las primeras 24 horas del ingreso en pacientes con PA de etiología no HTG se asocian con mayores complicaciones locales y sistémicas
2. Los niveles elevados de TG séricos \geq 200 mg/dL en las primeras 24 horas del ingreso por PA de etiología no HTG se asocia con la gravedad de la PA.
3. Los niveles elevados de TG en las primeras etapas de la PA se asocia con el desarrollo de necrosis pancreática y la incidencia de necrosis pancreática aumenta proporcionalmente con la gravedad de la HTG.
4. Las comorbilidades como la enfermedad cardiaca, la enfermedad renal, la enfermedad hepática moderada-grave, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad cerebrovascular y la edad avanzada se asociaron de forma independiente con la mortalidad hospitalaria en la PA.
5. Los índices de comorbilidad de Charlson y Elixhauser son útiles para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con PA.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156:254-272.e11.
2. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:1972–81.
3. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020;396:726–34.
4. 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;62:102–11.
5. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol*. 2007;17:491–7.
6. Wang S, Li S, Feng Q, Feng X, Xu L, Zhao Q. Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol*. 2011;11:92–8.
7. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993;128:586–90.
8. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:175–84.
9. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006;33:323–30.
10. Shen H-N, Lu C-L, Li C-Y. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012;41:696–702.
11. van Dijk SM, Hallensleben ND, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017;66:2024–32.
12. 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.
13. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:435–41; quiz 442.
14. Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM, et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *Pancreatol*. 2009;9:601–14.
15. Pando E, Alberti P, Hidalgo J, Vidal L, Dopazo C, Caralt M, et al. The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18:486–93.
16. Alberti P, Pando E, Mata R, Vidal L, Roson N, Mast R, et al. Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis. *J Dig Dis*. 2021;22:41–8.

17. Rashid MU, Hussain I, Jehanzeb S, Ullah W, Ali S, Jain AG, et al. Pancreatic necrosis: Complications and changing trend of treatment. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11:198–217.
18. Chua TY, Walsh RM, Baker ME, Stevens T. Necrotizing pancreatitis: Diagnose, treat, consult. *Cleve Clin J Med.* 2017;84:639–48.
19. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology.* 2020;158:67-75.e1.
20. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1400–15; 1416.
21. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2022;162:122–34.
22. Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *BMJ.* 2014;349:g4859.
23. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144:1272–81.
24. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol.* 2017;17:155–65.
25. Hazra N, Gulliford M. Evaluating pancreatitis in primary care: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract.* 2014;64:e295-301.
26. Spanier BWM, Bruno MJ, Dijkgraaf MGW. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World J Gastroenterol.* 2013;19:3018–26.
27. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgström A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:831–7.
28. Pant C, Deshpande A, Olyae M, Anderson MP, Bitar A, Steele MI, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in hospitalized children in the United States from 2000-2009. *PLoS One.* 2014;9:e95552.
29. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2015;149:1731-1741.e3.
30. Andersson B, Appellgren B, Sjödin V, Ansari D, Nilsson J, Persson U, et al. Acute pancreatitis—costs for healthcare and loss of production. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:1459–65.
31. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013;13 4 Suppl 2:e1-15.
32. Matta B, Gougol A, Gao X, Reddy N, Talukdar R, Kochhar R, et al. Worldwide Variations in Demographics, Management, and Outcomes of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1567-1575.e2.

33. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci*. 2001;46:2470–4.
34. Ismailov US, Aripova NU, Alidjanov FB, Khoshimov MA. The Role of Endoscopic Sphincterotomy in the Management of Acute Biliary Pancreatitis. In: *Pancreatology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 75–81.
35. Gorelick FS, Lerch MM. Do Animal Models of Acute Pancreatitis Reproduce Human Disease? *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;4:251–62.
36. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994–2001. *Pancreas*. 2006;33:336–44.
37. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2015;23 Pt A:68–74.
38. Yadav D, Whitcomb DC. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:131–45.
39. Pang Y, Kartsonaki C, Turnbull I, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Metabolic and lifestyle risk factors for acute pancreatitis in Chinese adults: A prospective cohort study of 0.5 million people. *PLoS Med*. 2018;15:e1002618.
40. Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, Brand RE, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet*. 2012;44:1349–54.
41. Pownall HJ, Ballantyne CM, Kimball KT, Simpson SL, Yeshurun D, Gotto AM. Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia: a study in the fasting state. *Arch Intern Med*. 1999;159:981–7.
42. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wilkens LR, le Marchand L, Pike MC, et al. Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking, and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort. *Pancreas*. 2016;45:819–25.
43. Apte M v, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1816–26.
44. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatology*. 2016;16:469–76.
45. Zhang R, Deng L, Jin T, Zhu P, Shi N, Jiang K, et al. Hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis: diagnosis and impact on severity. *HPB (Oxford)*. 2019;21:1240–9.
46. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:162–4.
47. Kiss L, Fűr G, Mátrai P, Hegyi P, Ivány E, Cazacu IM, et al. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8:14096.
48. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14:131–8.

49. Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, Urbánek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2977–81.
50. Tenenbein MS, Tenenbein M. Acute pancreatitis due to erythromycin overdose. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21:675–6.
51. Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM, Singh A, Chen M, Satchwell JB, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. *Nat Genet*. 2014;46:1131–4.
52. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:143-149.e9.
53. Funatsu E, Masuda A, Takenaka M, Nakagawa T, Shiomi H, Yoshinaka H, et al. History of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis and Acute Pancreatitis as Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis. *Kobe J Med Sci*. 2017;63:E1–8.
54. Gardner TB. Acute Pancreatitis. *Ann Intern Med*. 2021;174:ITC17–32.
55. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013;144:1292–302.
56. Sadr-Azodi O, Orsini N, Andrén-Sandberg Å, Wolk A. Abdominal and total adiposity and the risk of acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:133–9.
57. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144:1252–61.
58. Hong S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:1136–43.
59. Smith I, Ramesh J, Kyanam Kabir Baig KR, Mönkemüller K, Wilcox CM. Emerging Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnostic Evaluation of Idiopathic Pancreatitis. *Am J Med Sci*. 2015;350:229–34.
60. Hallensleben ND, Umans DS, Bouwense SA, Verdonk RC, Romkens TE, Witteman BJ, et al. The diagnostic work-up and outcomes of “presumed” idiopathic acute pancreatitis: A post-hoc analysis of a multicentre observational cohort. *United European Gastroenterol J*. 2020;8:340–50.
61. Barreto SG, Habtezion A, Gukovskaya A, Lugea A, Jeon C, Yadav D, et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut*. 2021;70:194–203.
62. Petersen OH, Gerasimenko J v, Gerasimenko O v, Gryshchenko O, Peng S. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. *Physiol Rev*. 2021;101:1691–744.
63. Swain SM, Romac JM-J, Shahid RA, Pandol SJ, Liedtke W, Vigna SR, et al. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation. *J Clin Invest*. 2020;130:2527–41.

64. Mukherjee R, Mareninova OA, Odinkova I v, Huang W, Murphy J, Chvanov M, et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut*. 2016;65:1333–46.
65. Huang W, Cane MC, Mukherjee R, Szatmary P, Zhang X, Elliott V, et al. Caffeine protects against experimental acute pancreatitis by inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated Ca²⁺ release. *Gut*. 2017;66:301–13.
66. Sutton R. Parenchymal pressure injury Ca²⁺ entry mechanism in pancreatitis. *Cell Calcium*. 2020;88:102208.
67. Son A, Ahuja M, Schwartz DM, Varga A, Swaim W, Kang N, et al. Ca²⁺ Influx Channel Inhibitor SARAF Protects Mice From Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;157:1660-1672.e2.
68. Du W, Liu G, Shi N, Tang D, Ferdek PE, Jakubowska MA, et al. A microRNA checkpoint for Ca²⁺ signaling and overload in acute pancreatitis. *Mol Ther*. 2022;30:1754–74.
69. Fanczal J, Pallagi P, Görög M, Diszházi G, Almássy J, Madácsy T, et al. TRPM2-mediated extracellular Ca²⁺ entry promotes acinar cell necrosis in biliary acute pancreatitis. *J Physiol*. 2020;598:1253–70.
70. Wen L, Voronina S, Javed MA, Awais M, Szatmary P, Latawiec D, et al. Inhibitors of ORAI1 Prevent Cytosolic Calcium-Associated Injury of Human Pancreatic Acinar Cells and Acute Pancreatitis in 3 Mouse Models. *Gastroenterology*. 2015;149:481-92.e7.
71. Biczó G, Vegh ET, Shalbueva N, Mareninova OA, Elperin J, Lotshaw E, et al. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*. 2018;154:689–703.
72. Wen L, Javed TA, Dobbs AK, Brown R, Niu M, Li L, et al. The Protective Effects of Calcineurin on Pancreatitis in Mice Depend on the Cellular Source. *Gastroenterology*. 2020;159:1036-1050.e8.
73. Hoque R, Farooq A, Ghani A, Gorelick F, Mehal WZ. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology*. 2014;146:1763–74.
74. Chen X, Ji B, Han B, Ernst SA, Simeone D, Logsdon CD. NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology*. 2002;122:448–57.
75. Sendler M, Dummer A, Weiss FU, Krüger B, Wartmann T, Scharffetter-Kochanek K, et al. Tumour necrosis factor α secretion induces protease activation and acinar cell necrosis in acute experimental pancreatitis in mice. *Gut*. 2013;62:430–9.
76. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017;153:1212–26.
77. Karki R, Kanneganti T-D. The “cytokine storm”: molecular mechanisms and therapeutic prospects. *Trends Immunol*. 2021;42:681–705.

78. Liu J, Huang L, Luo M, Xia X. Bacterial translocation in acute pancreatitis. *Crit Rev Microbiol*. 2019;45:539–47.
79. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012;256:875–80.
80. Kiriya S, Gabata T, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, et al. New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17:24–36.
81. Rösch T, Schusdziarra V, Born P, Bautz W, Baumgartner M, Ulm K, et al. Modern imaging methods versus clinical assessment in the evaluation of hospital in-patients with suspected pancreatic disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2261–70.
82. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:612–9.
83. Bollen TL. Acute pancreatitis: international classification and nomenclature. *Clin Radiol*. 2016;71:121–33.
84. Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, Yabes JG, Slivka A, Whitcomb DC, et al. Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1911–7.
85. Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink MGH, Boermeester MA, van Eijck C, Dejong K, et al. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotizing pancreatitis? *Gut*. 2013;62:1475–80.
86. Wang M, Wei A, Guo Q, Zhang Z, Lu H, Li A, et al. Clinical outcomes of combined necrotizing pancreatitis versus extrapancreatic necrosis alone. *Pancreatology*. 2016;16:57–65.
87. van Grinsven J, van Brunschot S, van Baal MC, Besselink MG, Fockens P, van Goor H, et al. Natural History of Gas Configurations and Encapsulation in Necrotic Collections During Necrotizing Pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2018;22:1557–64.
88. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1098–103.
89. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2379–400.
90. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141:1254–63.
91. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1491–502.
92. Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas*. 2005;30:195–9.

93. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, Ahmed Ali U, Bollen TL, Gooszen HG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut*. 2019;68:1044–51.
94. Gurusamy KS, Belgaumkar AP, Haswell A, Pereira SP, Davidson BR. Interventions for necrotising pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011383.
95. Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, Sutton B, Hasan MK, Navaneethan U, et al. An Endoscopic Transluminal Approach, Compared With Minimally Invasive Surgery, Reduces Complications and Costs for Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156:1027-1040.e3.
96. Bang JY, Wilcox CM, Arnoletti JP, Varadarajulu S. Superiority of endoscopic interventions over minimally invasive surgery for infected necrotizing pancreatitis: meta-analysis of randomized trials. *Dig Endosc*. 2020;32:298–308.
97. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology*. 2006;6:206–9.
98. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefont-Rousselot D, Levy P, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas*. 2008;37:13–2.
99. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1401–5.
100. 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*. 2018;52:178–83.
101. Mikó A, Farkas N, Garami A, Szabó I, Vincze Á, Veres G, et al. Preexisting Diabetes Elevates Risk of Local and Systemic Complications in Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas*. 2018;47:917–23.
102. Pascual-Ramos V, Duarte-Rojo A, Villa AR, Hernández-Cruz B, Alarcón-Segovia D, Alcocer-Varela J, et al. Systemic lupus erythematosus as a cause and prognostic factor of acute pancreatitis. *J Rheumatol*. 2004;31:707–12.
103. Pando E, Alberti P, Mata R, Gomez MJ, Vidal L, Cirera A, et al. Early Changes in Blood Urea Nitrogen (BUN) Can Predict Mortality in Acute Pancreatitis: Comparative Study between BISAP Score, APACHE-II, and Other Laboratory Markers-A Prospective Observational Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:6643595.
104. van den Berg FF, de Bruijn AC, van Santvoort HC, Issa Y, Boermeester MA. Early laboratory biomarkers for severity in acute pancreatitis; A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2020;20:1302–11.
105. Alberti P, Pando E, Mata R, Cirera A, Fernandes N, Hidalgo N, et al. The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single center. *HPB (Oxford)*. 2022;24:875–84.
106. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174:331–6.

107. Mortelet KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1261–5.
108. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet.* 1989;2:201–5.
109. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1974;61:443–51.
110. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008;57:1698–703.
111. Arvanitakis M, Dumonceau J-M, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy.* 2018;50:524–46.
112. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, Muddana V, et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012;142:1476–82; quiz e15-6.
113. Yang CJ, Chen J, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Dig Liver Dis.* 2014;46:446–51.
114. Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med.* 1969;15:117–54.
115. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2014;25:689–94.
116. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int.* 2006;70:1560–6.
117. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014;63:818–31.
118. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)--are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med.* 2013;24:203–6.
119. Zechner D, Spitzner M, Bobrowski A, Knapp N, Kuhla A, Vollmar B. Diabetes aggravates acute pancreatitis and inhibits pancreas regeneration in mice. *Diabetologia.* 2012;55:1526–34.
120. Mankad P, James A, Siriwardena AK, Elliott AC, Bruce JIE. Insulin protects pancreatic acinar cells from cytosolic calcium overload and inhibition of plasma membrane calcium pump. *J Biol Chem.* 2012;287:1823–36.
121. Samad A, James A, Wong J, Mankad P, Whitehouse J, Patel W, et al. Insulin protects pancreatic acinar cells from palmitoleic acid-induced cellular injury. *J Biol Chem.* 2014;289:23582–95.
122. Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, Buccimazza I. Dyslipidaemic pancreatitis clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes. *Pancreatol.* 2009;9:252–7.
123. Deng L-H, Xue P, Xia Q, Yang X-N, Wan M-H. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4558–61.

124. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1497–503.
125. Lankisch PG, Pflichthofer D, Lehnick D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20:319–22.
126. Cheng L, Luo Z, Xiang K, Ren J, Huang Z, Tang L, et al. Clinical significance of serum triglyceride elevation at early stage of acute biliary pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:19.
127. Zeng Y, Wang X, Zhang W, Wu K, Ma J. Hypertriglyceridemia aggravates ER stress and pathogenesis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:2318–26.
128. Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet*. 2000;355:1924–5.
129. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:733–42.
130. Akshintala VS, Hutfless SM, Yadav D, Khashab MA, Lennon AM, Makary MA, et al. A population-based study of severity in patients with acute on chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42:1245–50.
131. Expert Panel on Detection E and T of HBC in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–97.
132. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E and T of HBC in A (Adult TPI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–421.
133. Ministerio de Sanidad C y BS. Registro de Actividad de Atención Especializada del Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD). 2021. <https://www.msrebs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBD.htm>.
134. de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J*. 2018;6:649–55.
135. 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.
136. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:2134–9.
137. Majbar AA, Cusick E, Johnson P, Lynn RM, Hunt LP, Shield JPH. Incidence and Clinical Associations of Childhood Acute Pancreatitis. *Pediatrics*. 2016;138.

138. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30:343–56.
139. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818–29.
140. Marshall JC, Cook DJ, Christou N v, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23:1638–52.
141. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:164–70.
142. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20:367–72.
143. 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: an international validation study. *Arch Intern Med*. 2011;171:669–76.
144. 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;2013:367581.
145. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
146. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*. 1998;36:8–27.
147. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi J-C, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43:1130–9.
148. van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care*. 2009;47:626–33.
149. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644–55.
150. Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology*. 2019;156:1994-2007.e3.
151. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154:1096–101.

152. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837–45.
153. Chen C-H, Dai C-Y, Hou N-J, Chen S-C, Chuang W-L, Yu M-L. Etiology, severity and recurrence of acute pancreatitis in southern taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2006;105:550–5.
154. Dominguez-Muñoz JE, Malfertheiner P, Ditschuneit HH, Blanco-Chavez J, Uhl W, Büchler M, et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol*. 1991;10:261–7.
155. Preiss D. Triglyceride levels, pancreatitis and choice of lipid-modifying therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:193–5.
156. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:54–62.
157. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17 Suppl:S15-39.
158. Chang Y-T, Chang M-C, Su T-C, Liang P-C, Su Y-N, Kuo C-H, et al. Lipoprotein lipase mutation S447X associated with pancreatic calcification and steatorrhea in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:591–6.
159. Chang Y-T, Chang M-C, Su T-C, Liang P-C, Su Y-N, Kuo C-H, et al. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem*. 2008;54:131–8.
160. Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med*. 2011;3:107ra110.
161. Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol*. 2009;9:777–85.
162. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*. 1995;136:2143–9.
163. Zhou M-T, Chen C-S, Chen B-C, Zhang Q-Y, Andersson R. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2094–9.
164. Patel AD. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis treatment with insulin and heparin. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:671–2.
165. Wu C, Ke L, Tong Z, Li B, Zou L, Li W, et al. Hypertriglyceridemia is a risk factor for acute kidney injury in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2014;43:1312–6.
166. Tariq H, Gaduputi V, Peralta R, Abbas N, Nayudu SK, Thet P, et al. Serum Triglyceride Level: A Predictor of Complications and Outcomes in Acute Pancreatitis? *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:8198047.

167. Jeong YK, Lee S, Lim JW, Kim H. Docosahexaenoic Acid Inhibits Cerulein-Induced Acute Pancreatitis in Rats. *Nutrients*. 2017;9.
168. Coskun A, Erkan N, Yakan S, Yildirim M, Carti E, Ucar D, et al. Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with insulin. *Prz Gastroenterol*. 2015;10:18–22.
169. Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology*. 2015;15:313–20.
170. Kuchay MS, Farooqui KJ, Bano T, Khandelwal M, Gill H, Mithal A. Heparin and insulin in the management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis: case series and literature review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61:198–201.
171. Tariq H, Gaduputi V, Peralta R, Abbas N, Nayudu SK, Thet P, et al. Serum triglyceride level - a predictor of complications and outcomes in acute pancreatitis? *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015.
172. Chandrasekhara V, Elhanafi S, Storm AC, Takahashi N, Lee NJ, Levy MJ, et al. Predicting the Need for Step-Up Therapy After EUS-Guided Drainage of Pancreatic Fluid Collections With Lumen-Apposing Metal Stents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:2192–8.
173. Cao X, Cao F, Li A, Gao X, Wang X-H, Liu D-G, et al. Predictive factors of pancreatic necrosectomy following percutaneous catheter drainage as a primary treatment of patients with infected necrotizing pancreatitis. *Exp Ther Med*. 2017;14:4397–404.
174. Isenmann R, Beger HG. Bacterial infection of pancreatic necrosis: role of bacterial translocation, impact of antibiotic treatment. *Pancreatology*. 2001;1:79–89.
175. Petrov MS, Kukosh M v, Emelyanov N v. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg*. 2006;23:336–44; discussion 344-5.
176. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2130–4.
177. Uhl W, Büchler M, Malferttheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas*. 1991;6:253–9.
178. 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;110:1707–16.
179. Ren J, Dimitrov I, Sherry AD, Malloy CR. Composition of adipose tissue and marrow fat in humans by 1H NMR at 7 Tesla. *J Lipid Res*. 2008;49:2055–62.
180. Garaulet M, Hernandez-Morante JJ, Lujan J, Tebar FJ, Zamora S. Relationship between fat cell size and number and fatty acid composition in adipose tissue from different fat depots in overweight/obese humans. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:899–905.

181. Murad MH, Hazem A, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Gupta S, Bancos I, et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2012;12:2.
182. Brunzell JD, Schrott HG. The interaction of familial and secondary causes of hypertriglyceridemia: role in pancreatitis. *J Clin Lipidol.* 2012;6:409–12.
183. Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, Noel P, Cline RA, DeLany JP, et al. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. *Am J Pathol.* 2015;185:808–19.
184. Kota SK, Krishna SVS, Lakhtakia S, Modi KD. Metabolic pancreatitis: Etiopathogenesis and management. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:799–805.
185. Yang F, Wang Y, Sternfeld L, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, et al. The role of free fatty acids, pancreatic lipase and Ca⁺ signalling in injury of isolated acinar cells and pancreatitis model in lipoprotein lipase-deficient mice. *Acta Physiol (Oxf).* 2009;195:13–28.
186. Ozaka S, Kodera T, Arika S, Kobayashi T, Murakami K. Acute pancreatitis soon after COVID-19 vaccination: A case report. *Medicine.* 2022;101:e28471.
187. Cheung B, Hwang J, Stolarczyk A, Mahlof EN, Block RC. Case study of hypertriglyceridemia from COVID-19 Pfizer-BioNTech vaccination in a patient with familial hypercholesteremia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25:5525–8.
188. Bálint ER, Fűr G, Kiss L, Németh DI, Soós A, Hegyi P, et al. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10:17936.
189. Jeong YK, Kim H. A Mini-Review on the Effect of Docosahexaenoic Acid (DHA) on Cerulein-Induced and Hypertriglyceridemic Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2017;18.
190. Murata A, Matsuda S, Mayumi T, Yokoe M, Kuwabara K, Ichimiya Y, et al. Effect of hospital volume on clinical outcome in patients with acute pancreatitis, based on a national administrative database. *Pancreas.* 2011;40:1018–23.
191. McNabb-Baltar J, Ravi P, Isabwe GA, Suleiman SL, Yaghoobi M, Trinh Q-D, et al. A population-based assessment of the burden of acute pancreatitis in the United States. *Pancreas.* 2014;43:687–91.
192. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2945–59.
193. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Pearson RK, Clain JE, Topazian MD, et al. The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2008;8:265–70.
194. Xin M-J, Chen H, Luo B, Sun J-B. Severe acute pancreatitis in the elderly: etiology and clinical characteristics. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2517–21.
195. Malik AM. Biliary pancreatitis. Deadly threat to the elderly. Is it a real threat? *Int J Health Sci (Qassim).* 2015;9:35–9.
196. Gullo L, Migliori M, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas.* 2002;24:223–7.

197. Starr ME, Ueda J, Yamamoto S, Evers BM, Saito H. The effects of aging on pulmonary oxidative damage, protein nitration, and extracellular superoxide dismutase down-regulation during systemic inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2011;50:371–80.
198. Turnbull IR, Clark AT, Stromberg PE, Dixon DJ, Woolsey CA, Davis CG, et al. Effects of aging on the immunopathologic response to sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:1018–23.
199. Lyon C, Clark DC. Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. *Am Fam Physician*. 2006;74:1537–44.
200. Potts FE, Vukov LF. Utility of fever and leukocytosis in acute surgical abdomens in octogenarians and beyond. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54:M55-8.
201. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2002;162:2269–76.
202. Starfield B, Lemke KW, Bernhardt T, Foldes SS, Forrest CB, Weiner JP. Comorbidity: implications for the importance of primary care in “case” management. *Ann Fam Med*. 2003;1:8–14.
203. Mnatzaganian G, Ryan P, Norman PE, Hiller JE. Accuracy of hospital morbidity data and the performance of comorbidity scores as predictors of mortality. *J Clin Epidemiol*. 2012;65:107–15.
204. Ho T-W, Tsai Y-J, Ruan S-Y, Huang C-T, Lai F, Yu C-J, et al. In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2014;9:e114866.
205. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ v, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:65–75.
206. Roser M, Ortiz-Ospina E, Ritchie H. Life Expectancy. *OurWorldInData.org*. Retrieved from: “<https://ourworldindata.org/life-expectancy>.” 2013.
207. Eurostat. Mortality and life expectancy statistics. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Mortality_and_life_expectancy_statistics. 2022.
208. Pitchumoni CS, Patel NM, Shah P. Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them? *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:798–814.
209. Weitz G, Woitalla J, Wellhöner P, Schmidt KJ, Büning J, Fellermann K. Comorbidity in acute pancreatitis relates to organ failure but not to local complications. *Z Gastroenterol*. 2016;54:226–30.
210. Pedraza-Serrano F, Jiménez-García R, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Esteban-Hernández J, Sánchez-Muñoz G, et al. Comorbidities and risk of mortality among hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain from 2002 to 2014. *Respir Med*. 2018;138:137–43.
211. Menendez ME, Neuhaus V, van Dijk CN, Ring D. The Elixhauser comorbidity method outperforms the Charlson index in predicting inpatient death after orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472:2878–86.

212. Murata A, Ohtani M, Muramatsu K, Matsuda S. Influence of comorbidity on outcomes of older patients with acute pancreatitis based on a national administrative database. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015;14:422–8.
213. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015;63:1272–84.
214. Shin KY, Lee WS, Chung DW, Heo J, Jung MK, Tak WY, et al. Influence of obesity on the severity and clinical outcome of acute pancreatitis. *Gut Liver.* 2011;5:335–9.
215. Moran RA, García-Rayado G, de la Iglesia-García D, Martínez-Moneo E, Fort-Martorell E, Lauret-Braña E, et al. Influence of age, body mass index and comorbidity on major outcomes in acute pancreatitis, a prospective nation-wide multicentre study. *United European Gastroenterol J.* 2018;6:1508–18.
216. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974;139:69–81.
217. Frey CF. Gallstone pancreatitis. *Surg Clin North Am.* 1981;61:923–38.
218. Samanta J, Dhaka N, Gupta P, Singh AK, Yadav TD, Gupta V, et al. Comparative study of the outcome between alcohol and gallstone pancreatitis in a high-volume tertiary care center. *JGH Open.* 2019;3:338–43.
219. Andersen AM, Novovic S, Ersbøll AK, Hansen MB. Mortality in alcohol and biliary acute pancreatitis. *Pancreas.* 2008;36:432–4.
220. Facciorusso A, Di Maso M, Serviddio G, Larghi A, Costamagna G, Muscatiello N. Echoendoscopic ethanol ablation of tumor combined with celiac plexus neurolysis in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:439–45.
221. Kirkegård J, Mortensen MR, Johannsen IR, Mortensen F v, Cronin-Fenton D. Positive predictive value of acute and chronic pancreatitis diagnoses in the Danish National Patient Registry: A validation study. *Scand J Public Health.* 2020;48:14–9.
222. Floyd JS, Bann MA, Felcher AH, Sapp D, Nguyen MD, Ajao A, et al. Validation of Acute Pancreatitis Among Adults in an Integrated Healthcare System. *Epidemiology.* 2023;34:33–7.
223. Xiao AY, Tan ML, Plana MN, Yadav D, Zamora J, Petrov MS. The Use of International Classification of Diseases Codes to Identify Patients with Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9:191.
224. Razavi D, Ljung R, Lu Y, Andrén-Sandberg A, Lindblad M. Reliability of acute pancreatitis diagnosis coding in a National Patient Register: a validation study in Sweden. *Pancreatol.* 2011;11:525–32.
225. Ribera A, Marsal JR, Ferreira-González I, Cascant P, Pons JM v, Mitjavila F, et al. Predicting in-hospital mortality with coronary bypass surgery using hospital discharge data: comparison with a prospective observational study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:843–52.
226. Guillaumes S, Hoyuela C, Hidalgo NJ, Juvany M, Bachero I, Ardid J, et al. Inguinal hernia repair in Spain. A population-based study of 263,283 patients: factors associated with the choice of laparoscopic approach. *Hernia.* 2021;25:1345–54.

11. ABREVIATURAS

Abreviaturas por orden alfabético

APACHE-II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

ASA: American Society of Anesthesiologists

AUC: Área bajo la curva

BISAP: Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

CIE: Clasificación internacional de enfermedades

CPRE: Colangiopancreatografía retrograda endoscópica

DS: Desviación estándar

HTG: Hipertrigliceridemia

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de Masa Corporal

OR: Odds ratio

PA: Pancreatitis aguda

PCR: Proteína C reactiva

RAE-CMBD: Registro de Actividad de Atención Especializada-Conjunto Mínimo Básico de Datos

RMN: Resonancia magnética nuclear

ROC: Curvas de características operativas del receptor

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

TC: Tomografía computarizada

TG: Triglicerido

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VPP: Valor predictivo positivo

12. AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta tesis, Dr. Joaquim Balsells, Dra. Elizabeth Pando y Dr. Manuel Armengol por su soporte y ayuda para el desarrollo de esta tesis doctoral.

A mis colegas y amigos Elizabeth Pando y Piero Alberti, con los que comenzamos hace unos años este camino y que dedicaron mucho esfuerzo para que este proyecto se hiciera realidad.

Al Dr. Ramón Charco por su valiosa aportación en la elaboración y revisión crítica de los estudios elaborados en esta tesis.

A mis compañeros cirujanos, digestólogos y residentes, que participaron en las diferentes etapas de la elaboración de este proyecto, Laura Vidal, Rodrigo Mata, Nair Fernandes, Maria Jose Gomez-Jurado, Cristina Dopazo, Laia Blanco, Stephanie Tasayco, Xavier Molero, Montse Adell, Sara Villasante, Marta Barros y Daniel Herms.

A Myriam, mi esposa y compañera de vida por su apoyo diario, su comprensión y por haber compartido conmigo cada momento de este camino. Gracias a sus consejos y ánimos todo fue posible.

A mis padres Niels y Elizabeth que en cada éxito personal y profesional está presente su dedicación y cariño conmigo por muchos años. También a Vilma y Héctor, cuyas palabras siempre me animaron a continuar.

12. ANEXOS

12.1 Publicación 1: Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early

Nils Jimmy Hidalgo, Elizabeth Pando, Piero Alberti, Laura Vidal, Rodrigo Mata, Nair Fernandez ,
Maria Jose Gomez-Jurado, Cristina Dopazo, Laia Blanco, Stephanie Tasayco, Xavier Molero,
Joaquim Balsells, Ramon Charco.

World J Surg. 2022 Jul;46(7):1758-1767. doi: 10.1007/s00268-022-06533-w. Epub 2022 Mar
30.



Elevated Serum Triglyceride Levels in Acute Pancreatitis: A Parameter to be Measured and Considered Early

Nils Jimmy Hidalgo¹ · Elizabeth Pando¹ · Piero Alberti¹ · Laura Vidal¹ · Rodrigo Mata¹ · Nair Fernandez¹ · Maria Jose Gomez-Jurado¹ · Cristina Dopazo¹ · Laia Blanco¹ · Stephanie Tasayco² · Xavier Molero² · Joaquim Balsells¹ · Ramon Charco¹

Accepted: 24 February 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Background The value of serum triglycerides (TGs) related to complications and the severity of acute pancreatitis (AP) has not been clearly defined. Our study aimed to analyze the association of elevated levels of TG with complications and the severity of AP.

Methods The demographic and clinical data of patients with AP were prospectively analyzed. TG levels were measured in the first 24 h of admission. Patients were divided into two groups: one with TG values of <200 mg/dL and another with TG ≥ 200 mg/dL. Data on the outcomes of AP were collected.

Results From January 2016 to December 2019, 247 cases were included: 200 with TG < 200 mg/dL and 47 with TG ≥ 200 mg/dL. Triglyceride levels ≥ 200 mg/dL were associated with respiratory failure (21.3 vs. 10%, $p=0.033$), renal failure (23.4 vs. 12%, $p=0.044$), cardiovascular failure (19.1 vs. 7.5%, $p=0.025$), organ failure (34 vs. 18.5%, $p=0.02$), persistent organ failure (27.7 vs. 9.5%, $p=0.001$), multiple organ failure (19.1 vs. 8%, $p=0.031$), moderately severe and severe AP (68.1 vs. 40.5%, $p=0.001$), pancreatic necrosis (63.8 vs. 34%, $p<0.001$), and admission to the intensive care unit (27.7 vs. 9.5%, $p=0.003$). In the multivariable analysis, a TG level of ≥ 200 mg/dL was independently associated with respiratory, renal, and cardiovascular failure, organ failure, persistent organ failure, multiple organ failure, pancreatic necrosis, severe pancreatitis, and admission to the intensive care unit ($p<0.05$).

Conclusions In our cohort, TG ≥ 200 mg/dL was related to local and systemic complications. Early determinations of TG levels in AP could help identify patients at risk of complications.

✉ Elizabeth Pando
epando@vhebron.net
Nils Jimmy Hidalgo
nhidalgo@vhebron.net
Piero Alberti
palberti@vhebron.net
Laura Vidal
l.vidal@vhebron.net
Rodrigo Mata
rjmatmat@vhebron.net
Nair Fernandez
nfernandes@vhebron.net
Maria Jose Gomez-Jurado
m.gomez.4@vhebron.net

Cristina Dopazo
cdopazo@vhebron.net
Laia Blanco
lblanco@vhebron.net
Stephanie Tasayco
stasayco@vhebron.net
Xavier Molero
xmolero@vhebron.net
Joaquim Balsells
joabalse@vhebron.net
Ramon Charco
rcharco@vhebron.net

Introduction

Acute pancreatitis (AP) is a complex inflammatory disease that affects the pancreas, peripancreatic tissue, and distant organs [1]. The worldwide incidence is approximately 70 cases per 100,000 individuals [2], with a growing number of hospitalizations every year in the world [3, 4].

The clinical course of AP can range from relatively mild and self-limited disease with uneventful and brief hospitalization [5] to severe disease (15–20%), complicated by persistent or multisystem organ failure [6–8]. According to the revised Atlanta classification, severity is determined by local or systemic complications and can be classified into three groups: mild, moderately severe, and severe [8]. Mortality continues to be high, with values between 10 and 39%, in severe forms of the disease [9–11].

The main causes of AP are gallstone disease (40–60%) [12] and alcohol abuse, among other factors [13]. It has also been observed that elevated levels of serum triglyceride (TG) are commonly present in the early stage of acute biliary or alcoholic pancreatitis, but its clinical significance is still unknown. Only a few studies have observed the relationship between elevated levels of TG and complications in AP, with contradictory results [14–17].

Research on new risk factors for complications and mortality in AP is still a topic of interest [18, 19]. At this point, the values of TG in relation to local and systemic complications and the severity of AP have not been clearly defined. Our study aimed to analyze the association of elevated TG levels with complications and severity of AP.

Materials and methods

Study design

A prospective single-cohort observational study of adult patients diagnosed with AP in a third-level referral center was designed to evaluate the role of elevated levels of TG in AP patients.

Inclusion criteria

Patients ≥ 18 years of age with AP were included according to the definitions of Atlanta 2012 [8]. The diagnosis of AP requires two of the following three features: (1) Typical

abdominal pain, (2) Serum amylase or lipase more than 3 times the normal values, and (3) Contrast computed tomography (CT) with radiological findings suggestive of pancreatitis. When CT was not performed, pancreatic magnetic resonance imaging (MRI) and abdominal ultrasound (US) with signs of pancreatitis were admitted. Patients underwent the measurement of TG levels in the first 24 h of admission.

Exclusion criteria

Patients with AP whose etiology was hypertriglyceridemia (HTG) syndrome, patients with another major disease coexisting with AP (upper gastrointestinal bleeding that required an invasive endoscopic, radiological, or surgical procedure or that involved duodenal perforation or perforation of the bile duct), patients with another pathology not related to AP (periampullary neoplasia or neoplasia of the proximal or middle third of the biliary tract, or serious infectious pathology), transferred patients, and patients who arrived to the emergency department more than 72 h after the onset of symptoms.

These inclusion and exclusion criteria reduce the bias of including patients with prolonged disease, avoid alterations in TG values that can occur after 48 h due to other factors (such as fasting or the administration of parenteral nutrition), and analyze the role of TG levels as an early predictor of complications. Applying these criteria, we performed a subanalysis to determine whether the time from the onset of symptoms to admission could be a confounding factor, and we found no significant association with outcomes of acute pancreatitis.

Management of AP

According to the international guidelines [20, 21], our institutional management protocol of AP initially included fluid therapy according to the patient characteristics with a goal of a urinary output of more than 0.5 ml/kg/hour, based on ringer lactate and isotonic sodium chloride solutions. No empirical antibiotics were used. When severe AP was suspected, the patient was referred to the ICU team for management and counseling.

Triglyceride determination and group division according to TG levels

Serum TG levels were measured in the first 24 h after admission by enzymatic techniques with spectrophotometric methods (Beckman Coulter Method). In our laboratory, the normal reference intervals are 43–200 mg/dL, regardless of the sex and age of the patient.

¹ Department of Hepato-Pancreato-Biliary and Transplant Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain

² Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

We divided the sample based on the classification of the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) [22], in which patients with TG levels ≥ 200 mg/dL are considered to have high TGs. We also generated ROC curves of TG values and AP outcomes to identify the best cutoff point (Youden's index), and we obtained values similar to the reference value. We divided the patients into two groups for our study: one with TG values < 200 mg/dL and another with TG ≥ 200 mg/dL (Supplementary Material Figures 1–5).

Variables analyzed

Demographic data, including age, sex, and body mass index (BMI), were collected from all patients in the study. Previous diseases such as diabetes mellitus, high blood pressure, cardiovascular disease (myocardial infarction, heart failure, cardiac arrhythmia), chronic lung disease (obstructive or hypertensive pulmonary disease), and chronic kidney disease were recorded. The risk of patients according to the American Society of Anesthesiologists (ASA) classification was also recorded.

We collected vital signs upon admission, complete blood counts, complete metabolic profiles, liver function test results, serum amylase levels, and serum TG levels.

We also collected data on admission to the intensive care unit (ICU), the length of total hospital stay, and mortality during admission or up to 90 days after discharge.

Pancreatic or peripancreatic complications

Local complications evaluated were pancreatic and extra-pancreatic necrosis, infection or necrosis, and the need for invasive procedures to treat necrosis.

Pancreatic necrosis was defined as the absence of enhancement in pancreatic tissue after contrast-enhanced CT or the presence of extrapancreatic fat necrosis.

Infectious pancreatic necrosis (IPN) was defined as a positive culture for microorganisms after necrosectomy or interventional (radiological or endoscopic) drainage. We also collected data on the need for an interventional radiological procedure, an endoscopic procedure, or surgical intervention.

Systemic complications

The systemic complications analyzed were respiratory failure, cardiovascular failure, acute renal failure, organ failure, persistent organ failure, multiorgan failure and systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Organ failure is the failure of an essential system in the body defined using the Marshall scoring system [23] as a

score of 2 or more points for one of three organs (renal, cardiovascular, or respiratory). *Multiple organ failure* involves two or more organ systems, and *persistent organ failure* is defined as organ failure prolonged for 48 h or more.

SIRS is defined by the satisfaction of any two of the following criteria: temperature > 38 or < 36 °C, heart rate > 90 beats/minute, respiratory rate > 20 breaths/minute or partial pressure of CO₂ < 32 mmHg, leucocyte count $> 12,000$ or < 4000 /microliters or $> 10\%$ immature forms or bands [24].

Mortality was defined as a fatality event occurring during admission or up to 90 days after discharge.

Severity classification and scores

The classification of the severity of AP of the patients was based on the 2012 revision of the Atlanta Classification [8], which is as follows: mild disease, moderately severe disease, and severe disease, according to the presence of organ failure and multiorgan failure and local complications.

The radiological severity of AP was assessed using the classical CT severity index classification [25] and the modified CT severity index [26, 27]. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score [28] was also calculated for each patient at admission.

Statistical analysis

We performed the Chi-square test or Fisher's exact test to analyze qualitative variables. For normal distributions, the quantitative variables were compared by Student's *t* test for two groups and skewed data, and the nonparametric test used was the Mann–Whitney *U* test. We performed multivariable logistic regression to evaluate the association between TG levels ≥ 200 mg/dL and other risk factors for each outcome of AP. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using the commercial software SPSS version 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Ethics

Following the Helsinki Declaration principles for human investigations, our local Ethical Committee approved the present study and the prospective database (PR-AG 328/2017). All participants signed informed consent to participate in our prospective register.

Table 1 Demographic characteristics of acute pancreatitis according to TG levels group

	All cohort N=247	TG<200 mg/dL N=200	TG≥200 mg/dL N=47	<i>p</i>
Age, mean±SD	65.23±18.11	66.75±18.63	58.81±14.18	0.001
Male sex, <i>N</i> (%)	140 (56.7)	106 (53)	34 (72.3)	0.016
BMI Kg/m ² , mean±SD	27.96±5.1	27.77±5.16	28.7±4.78	0.239
<i>Previous Diseases, N (%)</i>				
Diabetes	58 (23.5)	45 (22.5)	13 (27.7)	0.453
Higher blood pressure	141 (57.1)	115 (57.5)	26 (55.3)	0.786
Cardiovascular disease	61 (24.7)	52 (26)	9 (19.1)	0.327
Lung disease	38 (15.4)	29 (14.5)	9 (19.1)	0.427
Chronic kidney disease	23 (9.3)	21 (10.5)	2 (4.3)	0.266
Obesity	73 (30.5)	54 (27.7)	19 (43.2)	0.044
Dyslipidemia	84 (34)	63 (31.5)	21 (44.7)	0.086
Previous pancreatitis, <i>N</i> (%)	49 (25.7)	36 (23.2)	13 (36.1)	0.111
ASA (III, IV), <i>N</i> (%)	94 (38.1)	75 (37.5)	19 (40.4)	0.710
<i>Pancreatitis etiology, N (%)</i>				
Biliary	143 (57.9)	126 (63)	17 (36.4)	0.001
Alcoholism	45 (18.2)	26 (13)	19 (40.4)	<0.001
Idiopathics	39 (15.8)	32 (16)	7 (14.9)	0.852
Post-ERCP	8 (3.2)	6 (3)	2 (4.3)	0.650
Other	12 (4.9)	10 (5)	2 (4.3)	1

BMI body mass index, *TG* triglyceride, *ASA* American Society of Anesthesiologists classification, *ERCP* endoscopic retrograde cholangiopancreatography, *Others* drugs, pancreas divisum, autoimmune, intraductal papillary mucinous neoplasm, post-surgical procedure

Results

From January 2016 to December 2019, a total of 350 patients with AP were diagnosed. We excluded nine transferred patients, 54 patients arriving to the emergency department with more than 72 h from the onset of abdominal pain, three patients with HTG as a syndrome, and 37 patients in whom the determination of the TG level was not possible. Finally, 247 patients were included in the study.

Two hundred out of 247 (81%) patients had TGs<200 mg/dL, and 47 (19%) had TGs≥200 mg/dL. The mean TG levels were 111.24±36.88 mg/dL vs. 339.68±177.88 for the TG<200 mg/dL group and TG≥200 mg/dL group, respectively ($p<0.001$).

The baseline characteristics of the entire cohort are listed in Table 1. No significant differences were found between groups regarding previous comorbidities, and ASA classification, except for age and sex.

Biliary pancreatitis was the more frequent etiology in the TG<200 mg/dL group in comparison with the TG≥200 mg/dL group (63 vs. 36.4%, $p<0.001$); this was opposite to alcoholic pancreatitis, which was the more frequent etiology in the TG≥200 mg/dL group compared with the TG<200 mg/dL group (40.3 vs. 13%, $p<0.001$).

Laboratory and APACHE-II scores

Laboratory parameters on admission are described in Table 2. We found no differences between groups regarding the APACHE score and other relevant laboratory values.

Local and systemic complications and severity

All parameters regarding local and systemic complications, CT severity indices, and severity of AP according to Atlanta definitions were worse in the TG≥200 mg/dL group than in the TG<200 mg/dL group, except in IPN (Table 3).

We carried out an independent analysis according to sex and found no differences in the association of TG levels>200 mg/dL with the outcomes of AP observed in our total population.

Hospital stay and mortality

The need for admission to the ICU was higher in the TG≥200 mg/dL group than in the group with TG<200 mg/dL (27.7 vs. 9.5%, $p=0.001$, OR: 3.64).

Table 2 Laboratory and APACHE score of acute pancreatitis according to TG levels group

	TG<200 mg/dL N=200	TG≥200 mg/dL N=47	P
<i>Laboratory:</i>			
Amylase U/L, mean±SD	1194.86±1763.83	772.81±938.55	0.114
Triglycerides mg/dL, mean±SD	111.24±36.88	339.68±177.88	<0.001
Leukocytes 10 ³ /mL, mean±SD	13,914.29±6066.5	15,154.26±5322.23	0.086
Hematocrit %, mean±SD	42.74±5.44	41.79±6.69	0.596
Platelets 10 ³ /mL, mean±SD	252.38±97.64	253.51±77.72	0.644
Creatinine mg/dL, mean±SD	1.03±0.49	1.15±0.58	0.159
BUN mg/dL	22.39±13.08	20.11±12.65	0.280
Bilirubin mg/dL, mean±SD	1.74±2.52	1.92±2.02	0.646
Alkaline phosphatase U/L, mean±SD	145.48±114.41	171.30±198.65	0.261
GGT mg/dL, mean±SD	261.83±363.68	588.02±685.33	0.004
AST U/L, mean±SD	202.78±274.74	186.02±327.16	0.717
ALT U/L, mean±SD	161.61±200.38	169.57±341.05	0.833
Albumin mg/dL, mean±SD	3.36±0.51	3.21±0.71	0.141
CRP mg/dL, mean±SD	5.43±7.74	8.78±11.11	0.069
APACHE II, mean±SD	7.02±3.82	6.85±3.51	0.791

TG triglyceride, BUN blood urea nitrogen, GGT gamma-glutamyl transpeptidase, AST aspartate aminotransferase, ALT alanine aminotransferase, CRP C-reactive protein, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score

Table 3 Complications of acute pancreatitis according to TG levels group

	TG<200 mg/dL N=200	TG≥200 mg/dL N=47	p	OR (95% CI)
Respiratory failure, N (%)	20 (10)	10 (21.3)	0.033	2.43 (1.05–5.62)
Renal failure, N (%)	24 (12)	11 (23.4)	0.044	2.24 (1.01–4.98)
Cardiovascular failure, N (%)	15 (7.5)	9 (19.1)	0.025	2.92 (1.19–7.16)
Organ failure, N (%)	37 (18.5)	16 (34)	0.02	2.27 (1.13–4.58)
Persistent organ failure, N (%)	19 (9.5)	13 (27.7)	0.001	3.64 (1.65–8.07)
Multiple organ failure, N (%)	16 (8)	9 (19.1)	0.031	2.72 (1.12–6.62)
Persistent multiple organ failure, N (%)	14 (7)	8 (17)	0.044	2.73 (1.07–6.94)
SIRS, N (%)	70 (35%)	25 (53.2)	0.021	2.11 (1.11–4.01)
Persistent SIRS, N (%)	44 (22.2)	17 (37.8)	0.043	2.01 (1.01–3.98)
<i>ATLANTA classification, N (%)</i>			<0.001	
MAP	119 (59.5)	15 (31.9)		
MSAP	63 (31.5)	19 (40.4)		
SAP	18 (9)	13 (27.7)		
ATLANTA MSAP and SAP, N (%)	81 (40.5)	32 (68.1)	0.001	3.13 (1.59–6.16)
Pancreatic necrosis, N (%)	68 (34)	30 (63.8)	<0.001	3.43 (1.77–6.65)
Pancreatic necrosis infection, N (%)	16 (23.5)	8 (26.7)	0.739	1.18 (0.44–3.16)
Invasive procedure against necrosis, N (%)	19 (9.5)	12 (25.5)	0.003	3.27 (1.46–7.33)
CT severity index, mean±SD	3.24±2.49	4.87±2.84	0.001	
Modified CT severity index, mean±SD	4.94±2.82	6.15±3.09	0.022	
Admission to ICU, N (%)	19 (9.5)	13 (27.7)	0.001	3.64 (1.65–8.07)
Hospital length of stay (days), mean±SD	17.81±22.97	27.04±29.91	0.020	
Mortality, N (%)	7 (3.5)	5 (10.6)	0.056	3.28 (0.99–10.85)

TG triglyceride, SIRS systemic inflammatory response syndrome, ATLANTA Atlanta Classification of the severity, MAP mild acute pancreatitis, MSAP moderately severe acute pancreatitis, SAP severe acute pancreatitis, CT computed tomography, ICU intensive care unit

*Invasive procedure against necrosis include interventional radiological procedure, endoscopic procedure, and surgical intervention

The length of hospital stay was higher in the TG \geq 200 mg/dL group (27.04 \pm 29.91 vs. 17.81 \pm 22.97, $p=0.02$).

Mortality was higher in the TG \geq 200 mg/dL group (10.6%) than in the TG $<$ 200 mg/dL group (3.5%), although these differences were not statistically significant.

Multivariable analysis for outcomes of AP

In the multivariable logistic regression analysis to evaluate the association between TG levels \geq 200 mg/dL and other risk factors for each outcome of AP, we found that TG levels \geq 200 mg/dL were independently associated with respiratory failure (OR: 3.37), renal failure (OR: 3.56), cardiovascular failure (OR: 3.03), organ failure (OR: 3.56), persistent organ failure (OR: 4.65), multiple organ failure (OR: 2.83), pancreatic necrosis (OR: 2.92), severe pancreatitis (OR: 4.25), and admission to the ICU (OR: 3.57), as shown in Table 4. We did not find an association between TG levels \geq 200 mg/dL and IPN or mortality.

Discussion

Our study observed that patients with TG levels \geq 200 mg/dL measured in the first 24 h after admission for AP had a worse clinical outcome. Serum TG levels \geq 200 mg/dL were associated with respiratory failure, cardiovascular failure, organ failure, persistent organ failure, multiple organ failure, pancreatic necrosis, pancreatitis severity, and admission to the ICU.

The role of elevated TG levels in patients with non-HTG syndrome-induced AP is unknown. Some authors have reported that elevated TG levels are related to severe forms of acute necrotizing pancreatitis, concluding that elevated TG levels are an independent factor for severe AP [15, 29–31]. However, other studies show no significant relationship between elevated TG levels and the severity of AP, and one of the hypotheses is that elevated TG levels represent only a secondary manifestation of AP [32–34].

The mechanism explaining why elevated TG levels are related to severe AP is still unknown. However, several pathogenic theories have been proposed: in the early stages of AP, the release of serum catecholamines and glucagon, as well as pancreatic lipases, in response to stress accelerates the decomposition of the adipose tissue with the consequent release of triglycerides as its degradation products (free fatty acids, FFA) through the systemic circulation [35]. It is well-known that excess FFA in the circulation induces direct tissue damage [36–38], positive regulation of cytokines, and activation of inflammatory cascades that predispose to organ failure [39]. Furthermore, under conditions of excess FFA, the plasma's high

viscosity could also cause capillary ischemia of the pancreatic parenchyma [40]. Other explanations could be related to the release of cytokines secondary to AP, especially in necrotizing AP. Interleukin-6 is one of the most frequent cytokines in AP. Higher concentrations of IL-6 are related to severe forms of AP, worsening the clinical course of the disease [41]. Additionally, IL-6 plays a role in the release of triglycerides from hepatocytes through the circulation [42]. The release of higher cytokine concentrations in severe AP could explain the early elevated TG levels and the consequently higher incidence of complications in this group of patients.

Additionally, the extravasation of FFA through the alveolar-capillary membrane may explain the lung injury in AP patients with elevated TG levels [43, 44]. Our study showed that respiratory failure and cardiovascular failure were higher in patients with a high TG level at admission.

Elevated TG levels have also been described as an independent risk factor for the development of acute renal failure in patients with AP [45], probably explained by the fact that the triglycerides deposited around the renal tubules will react with pancreatic lipase, which can directly damage the renal parenchyma and produce a high level of free fatty acids around the renal cells [46]. In our study, patients in the TG \geq 200 mg/dL group had a higher incidence of acute renal failure.

Elevated TG levels have been described as an independent predictor of pancreatic necrosis [47], and they are also related to the extension of parenchymal necrosis [35]. We found similar results in our cohort regarding the relationship with pancreatic parenchymal necrosis. However, the findings were not the same for the occurrence of infectious pancreatic necrosis (IPN) since its mechanism involves other crucial risk factors, such as bacterial translocation from the intestinal tract, use of total parenteral nutrition, or extrapancreatic source of infections [48].

In our cohort, the TG \geq 200 mg/dL group did not experience significant mortality compared with that in the TG $<$ 200 mg/dL group. One explanation relies on the low mortality rate in our entire cohort, making it difficult to find differences between groups.

Identifying the mechanisms by which TG levels increase in acute pancreatitis and how they cause tissue damage will help develop new treatment strategies for severe forms of AP. Studies carried out in AP induced by HTG suggest that early removal of triglycerides and toxic free fatty acids may be advantageous; however, high-quality evidence is still missing in the literature [49–52].

There are some limitations to our study. First, TG values were measured within 24 h after admission to the hospital; thus, the time between the onset of symptoms and serum TG measurement is not the same in all patients. However,

Table 4 Univariate and multivariable analysis to evaluate the association between TG level ≥ 200 mg/dL and other risk factors for each outcome of acute pancreatitis

	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	<i>p</i> value	OR (95% CI)	<i>p</i> value
<i>Respiratory failure</i>				
Age (≥ 65 years)	2.46 (1.01–5.99)	0.046	2.51 (0.9–7.01)	0.078
Higher blood pressure	2.76 (1.14–6.69)	0.025	2.03 (0.77–5.32)	0.151
TGs (≥ 200 mg/dL)	2.43 (1.05–5.62)	0.038	3.37 (1.35–8.43)	0.009
<i>Renal failure</i>				
Diabetes	2.95 (1.39–6.23)	0.005	1.87 (0.82–4.25)	0.135
Higher blood pressure	2.9 (1.26–6.68)	0.012	1.85 (0.73–4.65)	0.194
Cardiovascular disease	2.34 (1.11–4.95)	0.026	1.53 (0.64–3.73)	0.34
Chronic kidney disease	4.89 (1.93–12.43)	0.001	2.79 (0.93–8.37)	0.067
Biliary etiology	2.79 (1.21–6.43)	0.016	2.43 (0.95–6.25)	0.065
TGs (≥ 200 mg/dL)	2.24 (1.01–4.98)	0.048	3.56 (1.43–8.86)	0.006
<i>Cardiovascular failure</i>				
Diabetes	3.17 (1.33–7.52)	0.009	2.52 (1.02–6.19)	0.044
Higher blood pressure	3.15 (1.14–8.72)	0.028	2.74 (0.95–7.89)	0.062
TGs (≥ 200 mg/dL)	2.92 (1.19–7.16)	0.019	3.03 (1.19–7.66)	0.02
<i>Organ failure</i>				
Diabetes	2.49 (1.29–4.81)	0.007	1.62 (0.78–3.33)	0.193
Higher blood pressure	3.21 (1.59–6.48)	0.001	2.28 (1.06–4.89)	0.035
Cardiovascular disease	2.02 (1.05–3.9)	0.036	1.49 (0.7–3.2)	0.297
Chronic kidney disease	3.24 (1.33–7.88)	0.01	1.71 (0.61–4.77)	0.304
Biliary etiology	2.72 (1.37–5.4)	0.004	2.65 (1.21–5.8)	0.015
TGs (≥ 200 mg/dL)	2.27 (1.13–4.58)	0.022	3.56 (1.59–7.98)	0.002
<i>Persistent organ failure</i>				
Diabetes	3.02 (1.39–6.55)	0.005	2.11 (0.91–4.88)	0.08
Higher blood pressure	3.05 (1.26–7.35)	0.013	2.61 (1.01–6.75)	0.048
Chronic kidney disease	3.48 (1.31–9.29)	0.013	3.24 (1.12–9.38)	0.03
TGs (≥ 200 mg/dL)	3.64 (1.65–8.07)	0.001	4.65 (1.96–11.03)	<0.001
<i>Multiple organ failure</i>				
Diabetes	3.53 (1.51–8.26)	0.004	2.8 (1.16–6.76)	0.022
Higher blood pressure	3.34 (1.21–9.21)	0.02	2.83 (0.99–8.13)	0.053
TGs (≥ 200 mg/dL)	2.72 (1.12–6.62)	0.027	2.83 (1.12–7.13)	0.028
<i>Pancreatic necrosis</i>				
Sex Male	4.21 (2.38–7.44)	<0.001	3.85 (2.11–7.01)	<0.001
Alcohol etiology	2.21 (1.15–4.25)	0.018	1.05 (0.5–2.19)	0.894
TGs (≥ 200 mg/dL)	3.43 (1.77–6.65)	<0.001	2.92 (1.43–5.96)	0.003
<i>ATLANTA Severe AP</i>				
Diabetes	2.74 (1.25–6.02)	0.012	2.21 (0.96–5.09)	0.062
Higher blood pressure	2.39 (1.02–5.58)	0.044	2.09 (0.85–5.19)	0.109
Cardiovascular disease	3.65 (1.36–9.75)	0.01	1.47 (0.62–3.52)	0.382
TGs (≥ 200 mg/dL)	3.13 (1.59–6.16)	0.001	4.25 (1.83–9.87)	0.001
<i>Admission to ICU</i>				
Diabetes	2.2 (1.01–4.84)	0.049	2.14 (0.95–4.79)	0.065
TGs (≥ 200 mg/dL)	3.64 (1.65–8.07)	0.001	3.57 (1.59–7.97)	0.002

ATLANTA Atlanta Classification of the severity, AP acute pancreatitis, ICU intensive care unit, TG triglycerides, OR: odds ratio, CI confidence interval

to diminish bias, we selected patients with no more than 72 h from the onset of symptoms until admission. Second, the TG values of the patients before the AP episode were not available, which could have influenced the values obtained on admission, making it difficult to discern whether the TG levels were a consequence of the AP or a secondary, previous conditioning disease. Third, the fact that the basal characteristics of both groups differed in sex, alcohol etiology, and BMI could be a source of bias regarding the higher incidence of complications in this type of patient. For this reason, we performed a multivariable analysis to determine whether TG levels ≥ 200 mg/dL were associated with a worse prognosis compared to other risk factors.

In summary, our prospective study found that TG levels ≥ 200 mg/dL at admission in patients with AP are associated with greater local and systemic complications. Moreover, elevated serum triglycerides are an independent risk factor for complications and severe AP. Therefore, measuring TG levels early in patients with AP could help identify these at-risk patients.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06533-w>.

Acknowledgements This publication has been made as part of the Doctoral Program in Surgery and Morphologic Sciences of the Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. Departments of Surgery and Morphological Science at the Universitat Autònoma.

Funding Open Access Funding provided by Universitat Autònoma de Barcelona.

Declarations

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval Sex-Inclusive SJEG Guidelines: Our study includes male and female sex.

Human and animal rights Our local Ethical Committee approved the present study and the prospective database (PR-AG 328/2017).

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright

holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Wu BU, Conwell DL (2010) Update in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 12(2):83–90
2. Tenner S, Baillie J, DeWitt J et al (2013) American college of gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 108(9):1400–1415
3. Johnson CD, Besselink MG, Carter R (2014) Acute pancreatitis. *Bmj* 349:g4859
4. Wu BU, Banks PA (2013) Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 144(6):1272–1281
5. Nawaz H, Mounzer R, Yadav D et al (2013) Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol* 108(12):1911–1917
6. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS et al (2007) Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol* 17(7):491–497
7. Wang SQ, Li SJ, Feng QX et al (2011) Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol* 11(2):92–98
8. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al (2013) Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 62(1):102–111
9. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM (2016) Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 375(20):1972–1981
10. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ et al (2010) A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 362(16):1491–1502
11. van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ et al (2018) Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotizing pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut* 67(4):697–706
12. Ismailov US, Aripova NU, Alidjanov FB et al (2009) The role of endoscopic sphincterotomy in the management of acute biliary pancreatitis. In: Iovanna J, Ismailov U (eds) *Pancreatol*. Springer, Berlin, pp 77–85
13. Waldthaler A, Schutte K, Malfertheiner P (2010) Causes and mechanisms in acute pancreatitis. *Dig Dis* 28(2):364–372
14. Anderson F, Thomson SR, Clarke DL et al (2009) Dyslipidaemic pancreatitis clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes. *Pancreatol* 9(3):252–257
15. Deng LH, Xue P, Xia Q et al (2008) Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 14(28):4558–4561
16. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S et al (2008) Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 37(1):13–12
17. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J et al (2015) Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 110(10):1497–1503
18. Windsor JA (2000) Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet* 355(9219):1924–1925
19. Pando E, Alberti P, Mata R et al (2021) Early changes in blood urea nitrogen (BUN) can predict mortality in acute pancreatitis: comparative study between BISAP score, APACHE-II, and other laboratory markers—a prospective observational study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021:6643595

20. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A et al (2019) 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 14:27
21. Crockett SD, Wani S, Gardner TB et al (2018) American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 154(4):1096–1101
22. Expert Panel on Detection E and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285(19):2486–2497
23. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al (1995) Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23(10):1638–1652
24. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al (1992) Definitions for Sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in Sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest* 101(6):1644–1655
25. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ et al (1990) Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 174(2):331–336
26. Mortele K, Wiesner W, Intriere L et al (2004) A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: Improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 183(5):1261
27. Alberti P, Pando E, Mata R et al (2021) Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis. *J Dig Dis* 22(1):41–48
28. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13(10):818–829
29. Chen CH, Dai CY, Hou NJ et al (2006) Etiology, severity and recurrence of acute pancreatitis in Southern Taiwan. *J Formos Med Assoc* 105(7):550–555
30. Dominguez-Munoz JE, Malfertheiner P, Ditschuneit HH et al (1991) Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol* 10(3–4):261–267
31. Navarro S, Cubiella J, Feu F et al (2004) Hypertriglyceridemic acute pancreatitis. Is its clinical course different from lithiasic acute pancreatitis? *Med Clin (Barc)* 123(15):567–570
32. Preiss D (2013) Triglyceride levels, pancreatitis and choice of lipid-modifying therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 7(3):193–195
33. Yadav D, Pitchumoni CS (2003) Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 36(1):54–62
34. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C et al (2002) Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 17(Suppl):S15–39
35. Cheng L, Luo Z, Xiang K et al (2015) Clinical significance of serum triglyceride elevation at early stage of acute biliary pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 15:19
36. Zeng Y, Wang X, Zhang W et al (2012) Hypertriglyceridemia aggravates stress and pathogenesis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 59(119):2318–2326
37. Chang YT, Chang MC, Su TC et al (2009) Lipoprotein lipase mutation s447x associated with pancreatic calcification and steatorrhea in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 43(6):591–596
38. Chang YT, Chang MC, Su TC et al (2008) Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 54(1):131–138
39. Navina S, Acharya C, DeLany JP et al (2011) Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 3(107):107ra110
40. Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N (2014) Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 25(8):689–694
41. Aoun E, Chen J, Reighard D et al (2009) Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol* 9(6):777–785
42. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL et al (1995) Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 136(5):2143–2149
43. Zhou MT, Chen CS, Chen BC et al (2010) Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol* 16(17):2094–2099
44. Patel AD (2012) Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis treatment with insulin and heparin. *Indian J Endocrinol Metab* 16(4):671–672
45. Wu C, Ke L, Tong Z et al (2014) Hypertriglyceridemia is a risk factor for acute kidney injury in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreas* 43(8):1312–1316
46. Havel RJ (1969) Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 15:117–154
47. Tariq H, Gaduputi V, Peralta R et al (2015) Serum triglyceride level - a predictor of complications and outcomes in acute pancreatitis? *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016:8
48. Pando E, Alberti P, Hidalgo J et al (2018) The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatol* 18(5):486–493
49. Jeong YK, Lee S, Lim JW et al (2017) Docosahexaenoic acid inhibits cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Nutrients* 9(7):744
50. Coskun A, Erkan N, Yakan S et al (2015) Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with insulin. *Prz Gastroenterol* 10(1):18–22
51. Click B, Ketchum AM, Turner R et al (2015) The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatol* 15(4):313–320
52. Kuchay MS, Farooqui KJ, Bano T et al (2017) Heparin and insulin in the management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis: case series and literature review. *Arch Endocrinol Metab* 61(2):198–201

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

12.2 Publicación 2: The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications

Nils Jimmy Hidalgo, Elizabeth Pando, Piero Alberti, Rodrigo Mata, Nair Fernandes, Montse Adell, Sara Villasante, Laia Blanco, Joaquim Balsells, Ramon Charco.


BMC Gastroenterol. 2023 Feb 24;23(1):51. doi: 10.1186/s12876-023-02684-9.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications

Nils Jimmy Hidalgo^{1,2}, Elizabeth Pando^{1,2*} , Piero Alberti², Rodrigo Mata², Nair Fernandes², Montse Adell², Sara Villasante², Laia Blanco², Joaquim Balsells² and Ramon Charco²

Abstract

Background The relevance of elevated serum triglyceride (TG) levels in the early stages of acute pancreatitis (AP) not induced by hypertriglyceridemia (HTG) remains unclear. Our study aims to determine the role of elevated serum TG levels at admission in developing pancreatic necrosis.

Methods We analyzed the clinical data collected prospectively from patients with AP. According to TG levels measured in the first 24 h after admission, we stratified patients into four groups: Normal TG (< 150 mg/dL), Borderline-high TG (150–199 mg/dL), High TG (200–499 mg/dL) and Very high TG (\geq 500 mg/dL). We analyzed the association of TG levels and other risk factors with the development of pancreatic necrosis.

Results A total of 211 patients were included. In the Normal TG group: 122, in Borderline-high TG group: 38, in High TG group: 44, and in Very high TG group: 7. Pancreatic necrosis developed in 29.5% of the patients in the Normal TG group, 26.3% in the Borderline-high TG group, 52.3% in the High TG group, and 85.7% in the Very high TG group. The trend analysis observed a significant association between higher TG levels and pancreatic necrosis ($p = 0.001$). A multivariable analysis using logistic regression showed that elevated TG levels \geq 200 mg/dL (High TG and Very high TG groups) were independently associated with pancreatic necrosis (OR: 3.27, 95% CI – 6.27, $p < 0.001$).

Conclusions An elevated TG level at admission \geq 200 mg/dl is independently associated with the development of pancreatic necrosis. The incidence of pancreatic necrosis increases proportionally with the severity of HTG.

Keywords Acute pancreatitis, Triglyceride, Pancreatic necrosis, Hypertriglyceridemia

Introduction

Acute pancreatitis (AP) is a highly prevalent disease associated with local (necrosis, abscesses, and pseudocysts) and systemic complications such as persistent single or

multisystemic organ failure [1–3]. It is widely described that pancreatic necrosis is one of the worst complications during severe acute pancreatitis, with mortality rates up to 35% [4–6]. In that line, early identification of patients at increased risk of pancreatic necrosis is crucial to initiate interventions such as aggressive fluid resuscitation, organ failure prevention, infection prevention, or earlier admission to an intensive care unit [7–9].

Hypertriglyceridemia (HTG) is a known etiology of acute pancreatitis. However, the exact mechanism of pathophysiology is not clearly defined. The most accepted theory is that the excess triglycerides are hydrolyzed by

*Correspondence:

Elizabeth Pando
elizabeth.pando@vallhebron.cat

¹ Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

² Department of Hepato-Pancreato-Biliary and Transplant Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 119 Passeig de la Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

pancreatic lipase, forming high concentrations of free fatty acids [10]. Free fatty acid and micelle complexes damage the pancreas's vascular endothelium and acinar cells. The resulting ischemia creates an acidic environment leading to the release and activation of pancreatic lipase and proteases, leading to increased autodigestion [11]. Excessed free fatty acids also cause β -cell dysfunction due to impaired mitochondrial function [12]. Collateral injury to pancreatic β -cell can lead to type 3c diabetes and loss of insulin secretion [13, 14]. Some studies also suggest that diabetes increases the severity of AP [15], and insulin protects acinar cells from cellular injury [16, 17].

The HTG is commonly present in the early stage of non-HTG-induced AP, and its clinical significance remains unclear. Some studies have found that triglyceride (TG) elevation upon admission of patients with AP predicts poor prognosis and local and systemic complications [18–22].

However, no studies specifically analyze the association between HTG and the occurrence of pancreatic necrosis in patients with non-HTG-induced AP. Considering that pancreatic necrosis does not necessarily imply organ failure and that non-necrotic pancreatitis can be accompanied by organ failure [23], a specific analysis of the role of TG in patients with pancreatic necrosis becomes necessary.

The HTG in the early phases of acute pancreatitis has been explained due to systemic lipolysis secondary to acute inflammation and the release of pancreatic lipases [24]. The mechanism proposed for pancreatic necrosis development in HTG are the impairment in microvascular circulation due to increased viscosity and direct damage to pancreatic cells mediated by TG degradation products (free fatty acids) [11, 25]. Therefore, the release of TG could have an important role in developing or worsening pancreatic necrosis and be helpful as an early marker.

Our study aimed to ascertain the role of high stratified serum TG levels at admission in developing pancreatic necrosis and its related complications.

Methods

Study design

A prospective single-cohort observational study of adult patients diagnosed with acute pancreatitis in a third-level referral center was designed to evaluate the role of high stratified serum TG in developing pancreatic necrosis.

Study population

Inclusion criteria

- (1) Patients aged over 18 years with the diagnosis of AP,
- (2) determination of TG levels at admission (first 24 h),

and (3) performing contrast computed tomography (CT) during hospitalization.

AP was defined according to the revised Atlanta Classification 2012 [26]. The diagnosis of AP requires two of the following three features: (a) typical radiating abdominal pain, (b) serum amylase or lipase more than three times normal values, and (c) radiological findings suggestive of pancreatitis on contrast computed tomography (CT), magnetic resonance imaging, or abdominal ultrasound studies.

Exclusion criteria

(1) Patients with AP of HTG etiology: AP of HTG etiology was defined as when serum TG levels on admission were ≥ 1000 mg/dL or 500–1000 mg/dL accompanied by lactescent serum in the absence of another etiology of pancreatitis [27–29], (2) patients with coexistence of another major complication whose origin is not AP (gastrointestinal bleeding, duodenal perforation, bile duct perforation), (3) other etiology not related to AP (periampullary neoplasia or of the biliary tract of the proximal or middle third, severe infectious pathology), (4) transferred patients, and (5) patients who arrived at the emergency department with more than 72 h after the onset of symptoms to reduce the bias of including patients with prolonged disease.

Management of AP

Management of AP patients was done according to international guidelines: initial fluid therapy was installed according to patient characteristics (ringer lactate, physiological sodium solution) for a urinary output of ≥ 0.5 ml/kg/hr. No empirical use of ATB. The patient was referred to an intensive care unit for management when severe AP was suspected [30].

Triglycerides determination and classification

We measured the serum TG levels in the first 24 h of admission to avoid alterations in TG values that can occur due to factors such as prolonged fasting or administration of parenteral nutrition. TG levels were measured by enzymatic techniques based on spectrophotometric methods (Beckman Coulter Method). In our laboratory, the normal reference intervals are 43–200 mg/dL, regardless of the sex and age of the patient.

We classified patients according to the triglyceridemia stratification proposed by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) [31] and were divided into four groups: Normal TG (< 150 mg/dL), Borderline-high TG (150–199 mg/dL), High TG (200–499 mg/dL) y Very high TG (≥ 500 mg/dL).

Data collection

The clinical-demographic data collected included age, sex, and body mass index (BMI). We recorded previous diabetes mellitus, arterial hypertension, cardiovascular disease, chronic lung disease, pre-existing chronic kidney disease, and dyslipidemia. The etiology of AP was classified as biliary, alcoholic, idiopathic, post-ERCP, and others (drugs, pancreas divisum, autoimmune, intraductal papillary mucinous neoplasm, post-surgical procedure).

Computed tomography and pancreatic necrosis

The evaluation of AP with computed tomography was performed. All procedures have a portal venous phase 35 s after administering intravenous contrast. CT was performed at least 24 h after the onset of abdominal pain and preferably between 72 and 96 h. The indications for performing CT in our hospital were: suspicion of moderate/severe or severe AP, presence of persistent SIRS, differential diagnosis with other causes of acute abdomen, and etiological study of non-biliary AP.

Pancreatic necrosis was defined as the absence of enhancement in pancreatic tissue after contrast-enhanced CT. Infected pancreatic necrosis (IPN) was defined as a positive culture for microorganisms after necrosectomy or interventional drainage (radiological or endoscopic) [32].

Local complications

The local complications evaluated were fluid collections, pancreatic necrosis, pancreatic necrosis infection, and the need for invasive procedures against necrosis (radiological, endoscopic, or surgical).

We also evaluated the radiological severity of AP using the classical CT severity index classification [33] and the modified CT severity index [34, 35].

Systemic complications and outcomes

We assessed the severity of AP based on the 2012 revision of the Atlanta Classification [26]. Mild AP is characterized by the absence of local or systemic complications, while the presence of persistent organ failure defines severe AP. The moderately severe category includes transient organ failure, patients with deterioration of pre-existing comorbidities, and patients with local complications on imaging. Organ failure was defined using the Modify Marshall scoring system [36] as a score of 2 or more for one of three organs (renal, cardiovascular, or respiratory). Persistent organ failure was defined as any organ failure for more than 48 h.

Mortality was defined as a death that occurred during admission or up to 90 days after discharge.

Other biochemical markers at admission

Laboratory markers analyzed were creatinine, hematocrit, blood urea nitrogen (BUN), and C-reactive protein. Based on thresholds established in previous studies, the following values were considered elevated: creatinine ≥ 1.8 mg/dL [37], hematocrit $\geq 44\%$ [38], BUN ≥ 20 mg/dL [39], C-reactive protein ≥ 15 mg/dL [40].

Statistical analysis

Chi-square test or Fisher's exact test were used to analyze qualitative variables. Quantitative variables were analyzed using the Kruskal–Wallis test, and the qualitative variables using linear-by-linear association. For normal distributions, the quantitative variables were compared by Student's t-test for two groups, and the nonparametric test used was the Mann–Whitney U test. The Cochran–Armitage trend test was used to evaluate the presence of a statistically significant trend association between TG levels and pancreatic necrosis categories. Multivariable logistic regression analysis was performed to analyze risk factors associated with pancreatic necrosis. Receiver-operating characteristic (ROC) curves for pancreatic necrosis and the area under the curve (AUC) were calculated using TG levels, biochemical markers, and scoring systems. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. We performed the statistical analyzes using IBM SPSS software, version 20.0 (IBM Corp. in Armonk, NY) and Stata version 16 (Stata, College Station, Texas, USA).

Ethics

This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of Hospital Universitari Vall d'Hebron (PR-AG 328/2017). All participants signed informed consent to participate in our prospective register.

Results

Between January 2016 and August 2021, after inclusion and exclusion criteria, 211 patients were included. (Fig. 1). After applying the exclusion criteria of having a CT scan, we did not find differences in baseline characteristics when performing an intermediate analysis between the entire initial cohort and the final population. No statistically significant differences were observed between patients with CT and without CT in mean TG levels (167.5 ± 127 mg/dL vs. 129.9 ± 54.7 mg/dL, $p = 0.137$).

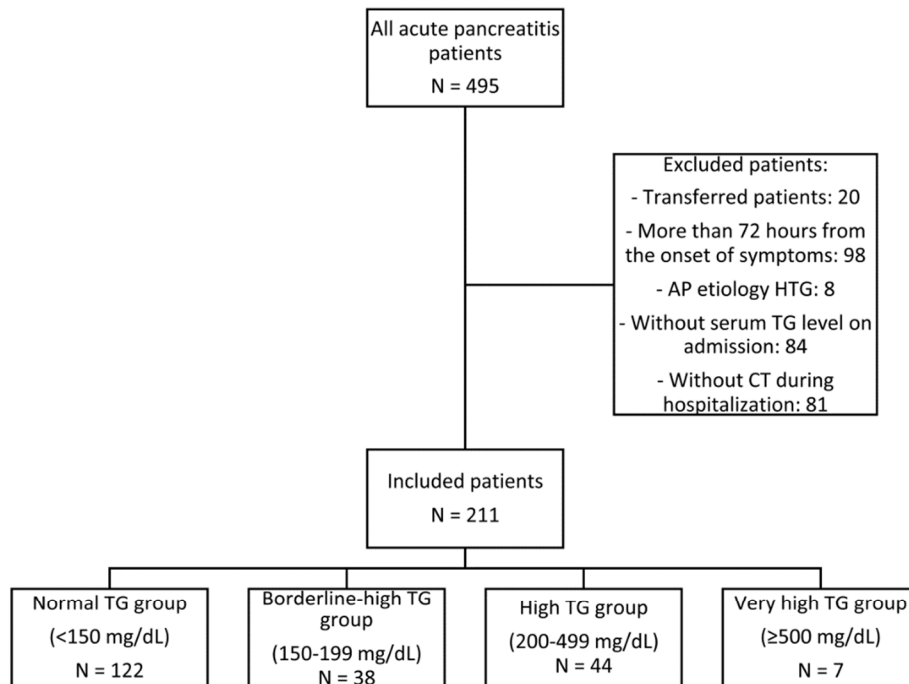


Fig. 1 Patient enrollment according to inclusion and exclusion criteria. AP: acute pancreatitis, TG: triglyceride, HTG: hypertriglyceridemia

Table 1 Demographic and clinical characteristics of acute pancreatitis according to TG levels group

	Normal TG (< 150 mg/dL) N = 122	Borderline-high TG (150–199 mg/dL) N = 38	High TG (200–499 mg/dL) N = 44	Very high TG (≥ 500 mg/dL) N = 7	p value
Age, mean ± SD	66.28 ± 19.33	64.87 ± 16.1	59.86 ± 15.82	50.29 ± 10.86	0.01
Sex male, N (%)	71 (58.2)	27 (71.1)	27 (61.4)	6 (85.7)	0.229
BMI Kg/m ² , mean ± SD	27.31 ± 5.01	28.52 ± 4.72	27.65 ± 6.47	28.17 ± 8.91	0.506
<i>Previous diseases, N (%)</i>					
Diabetes	29 (23.8)	10 (26.3)	10 (22.7)	3 (42.9)	0.627
Higher blood pressure	68 (55.7)	27 (71.1)	20 (45.5)	5 (71.4)	0.807
Cardiovascular disease	31 (25.4)	15 (39.5)	7 (15.9)	0	0.168
Lung disease	19 (15.6)	5 (13.2)	5 (11.4)	3 (42.9)	0.719
Chronic kidney disease	12 (9.8)	7 (18.4)	2 (4.5)	0	0.36
Dyslipidemia	38 (31.1)	15 (39.5)	17 (38.6)	3 (42.9)	0.257
<i>Pancreatitis etiology, N (%)</i>					
Biliary	62 (50.8)	26 (68.4)	17 (38.6)	2 (28.6)	0.197
Alcoholic	20 (16.4)	4 (10.5)	14 (31.8)	4 (57.1)	0.005
Idiopathic	25 (20.5)	5 (13.2)	10 (22.7)	0	0.581
Post-ERCP	3 (2.5)	1 (2.6)	1 (2.3)	1 (14.3)	0.408
Other	12 (9.8)	2 (5.3)	2 (4.5)	0	0.142

TG triglyceride, BMI body mass index, ERCP endoscopic retrograde cholangiopancreatography, Other drugs, pancreas divisum, autoimmune, intraductal papillary mucinous neoplasm, post-surgical procedure, SD standard deviation

Patients were divided into four groups according to the TG level at admission: 122 patients in the Normal TG group (<150 mg/dL), 38 in the Borderline-high TG group (150–199 mg/dL), 44 in the High TG group (200–499 mg/dL) and 7 in the Very high TG group (≥ 500 mg/dL). No differences were found among groups except in age and pancreatitis etiology (Table 1). The mean TG (mg/dL) was 96.95 ± 27.18 in the Normal TG group, 166.21 ± 11.82 in the Borderline-high group, 278.75 ± 69.06 in the High TG group, and 705 ± 160.48 in the Very high group.

Pancreatic necrosis

Pancreatic necrosis occurred in 35.5% of our population, distributing 29.5% of the patients in the Normal TG group, 26.3% in the Borderline-high TG group, 52.3% in the High TG group, and 85.7% in the Very high TG group ($p=0.001$) (Table 2). The trend analysis of the proportions between the groups stratified by TG level using the Cochran-Armitage trend test observed a significant association between higher TG levels and the incidence of pancreatic necrosis ($p=0.001$). (Fig. 2).

When we analyze the incidence of systemic complications according to the extent of pancreatic necrosis (<30%, 30–50% and >50%), we observe that a greater extent of necrosis presented a higher incidence of organ failure (24.4% vs. 50% vs. 85.7%, $p<0.001$), severe pancreatitis (15.6% vs. 37.5% vs. 71.4%, $p<0.001$) and mortality (2.2% vs. 31.2% vs. 35.7%, $p<0.001$).

Risk factors for pancreatic necrosis (univariable and multivariable analysis)

Demographic characteristics, comorbidities, etiology of AP, TG levels, and other biochemical markers according to pancreatic necrosis were summarized in Table 3.

Multivariable analysis showed that elevated TG levels ≥ 200 mg/dL were associated with the development of pancreatic necrosis (OR: 3.27, 95% CI 1.7–6.27, $p<0.001$). Hematocrit at admission was also associated with the development of pancreatic necrosis in the multivariable analysis (Table 4).

ROC analysis for TG levels and other biochemical markers predicting pancreatic necrosis

Area under the curve (AUC) analysis of TG and biochemical markers predicting pancreatic necrosis were as follows: TG levels: AUC: 0.601 (CI 95% 0.519–0.684), creatinine: AUC: 0.611 (CI 95% 0.53–0.692), and hematocrit at admission AUC ROC: 0.644 (CI 95%, 0.562–0.727). We did not find significant statistical differences when comparing the ROC curves using the DeLong test ($p=0.709$). The ROC curves of the biochemical markers were plotted in the Additional file 1.

Systemic complications

Incidence of organ failure, multi-organ failure, and persistent organ failure increased significantly and accordingly to the increase in TG levels groups ($p=0.009$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively), but not for mortality ($p=0.062$).

Table 2 Pancreatic necrosis and complications of acute pancreatitis according to TG levels group

	Normal TG (< 150 mg/dL) N = 122	Borderline-high TG (150–199 mg/dL) N = 38	High TG (200–499 mg/dL) N = 44	Very high TG (≥ 500 mg/dL) N = 7	p value
<i>Local complications, N (%)</i>					
Fluid collections	50 (41)	14 (36.8)	27 (61.4)	6 (85.7)	0.005
Pancreatic necrosis	36 (29.5)	10 (26.3)	23 (52.3)	6 (85.7)	0.001
Percentage of necrosis < 30%	26 (21.3)	4 (10.5)	12 (27.3)	3 (42.9)	0.298
Percentage of necrosis 30–50%	6 (4.9)	4 (10.5)	4 (9.1)	2 (28.6)	0.051
Percentage of necrosis > 50%	4 (3.3)	2 (5.3)	7 (15.9)	1 (14.3)	0.005
Pancreatic necrosis infection	13 (10.7)	2 (5.3)	6 (13.6)	3 (42.9)	0.135
<i>Invasive procedure against necrosis, N (%)</i>					
All types of procedures	14 (11.5)	2 (5.3)	12 (27.3)	3 (42.9)	0.004
Radiological	7 (5.7)	1 (2.6)	7 (15.9)	0	0.181
Endoscopic	7 (5.7)	1 (2.6)	6 (13.6)	1 (14.3)	0.103
Surgical	6 (4.9)	1 (2.6)	1 (2.3)	1 (14.3)	0.92
<i>Radiological score</i>					
CTSI, mean \pm SD	2.97 \pm 2.22	3.03 \pm 2.71	4.56 \pm 2.79	6.14 \pm 2.61	<0.001
MCTSI, mean \pm SD	4.69 \pm 2.77	4.41 \pm 3.19	5.93 \pm 3.08	7.71 \pm 2.69	0.007

TG triglyceride, SD standard deviation, CTSI computed tomography severity index, MCTSI Modified computed tomography severity index

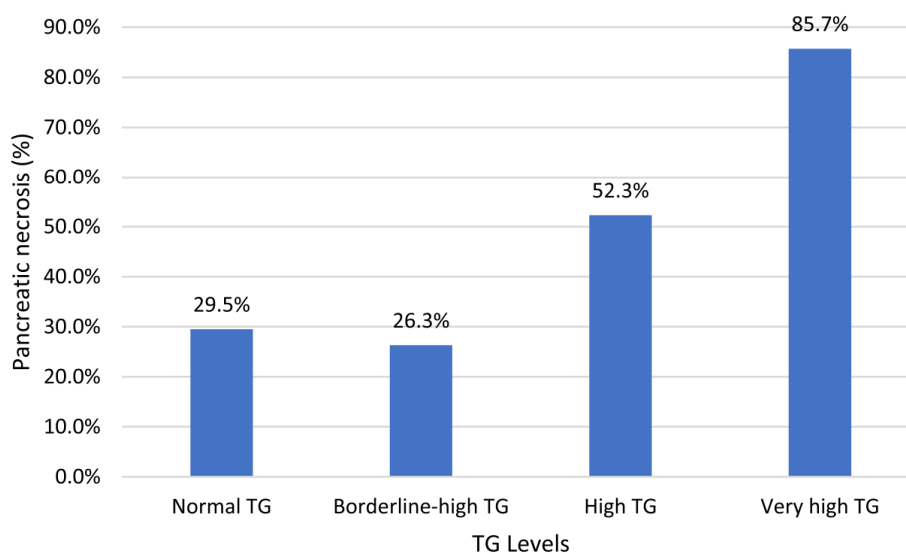


Fig. 2 The proportion of pancreatic necrosis for the categories of TG levels in patients with acute pancreatitis. Cochran-Armitage test for trend was significant ($p=0.001$). TG: triglyceride

Discussion

Our study found that TG levels ≥ 200 mg/dL (High TG and Very high TG) were a risk factor for developing pancreatic necrosis. Elevated TG levels were associated with a higher incidence of pancreatic necrosis, and this association was more significant at higher TG levels.

This study is one of the few studies published in the literature that demonstrated the relation between elevated TG levels and pancreatic necrosis development. In this line, Tariq et al. [41] found that local complications such as pancreatic necrosis are associated with higher TG levels (3.11% vs. 12% in the group of TG > 200 mg/dl, $p=0.001$).

We also found that higher levels of TG are associated with the extent of parenchymal necrosis. Those findings support our hypothesis that TG has a role in necrosis development and are similar to those reported by Cheng et al. [24]. Another relevant finding was a higher proportion of the need for invasive procedures against necrosis in the elevated triglycerides groups, which agrees with the fact that the extent of pancreatic necrosis is associated with the need for more invasive procedures [42, 43]. However, we did not find a significant association with higher TG values regarding infected pancreatic necrosis. This could be explained because the etiology of infected pancreatic necrosis involves other mechanisms, such as bacterial translocation from the intestinal tract, administration of total parenteral nutrition, and extrapancreatic sources of infections [44–46].

When exploring the role of other potential factors related to necrosis, such as age, sex, and previous comorbidities were not associated with the development of pancreatic necrosis. These results agree with previous studies [37, 38, 47]. In that line, we tested serum creatinine, BUN, hemoconcentration at admission, and C-reactive protein, all previously described as predictors of severity in AP [40, 48]. We found that hemoconcentration at admission was associated with pancreatic necrosis, consistent with previous studies' results [38, 49].

One of the hypotheses explaining the increase of TG in AP is the lipolysis of the visceral fat occurring in the early phases of the disease, considering TGs compose 80% to 90% of the volume of adipocytes [50, 51]. The release of activated pancreatic enzymes (pancreatic lipases), catecholamines, and glucagon into the systemic circulation leads to an accelerated breakdown of adipose tissue, TG releasing, and an increased serum lipid concentration [24, 52, 53]. The increase in TG levels leads to an increase in blood viscosity that further favors microcirculation disorders of the pancreatic parenchyma. In addition, TG can be hydrolyzed by lipases released during pancreatitis [54], and large amounts of free fatty acids (FFA) produced directly damage pancreatic acinar cells and increase the extent of parenchymal necrosis [55, 56]. Also, the excess FFA in the circulation induces positive regulation of cytokines and activation of inflammatory cascades predisposing to organ failure [57].

Our study included a period in which the COVID-19 pandemic occurred. Patients included after inclusion/

Table 3 Characteristics of acute pancreatitis according to pancreatic necrosis

	No Pancreatic necrosis N = 136	Pancreatic necrosis N = 75	<i>p</i> value
Age, mean \pm SD	64.53 \pm 19.13	63.48 \pm 16.24	0.414
Sex male, N (%)	78 (57.4)	53 (70.7)	0.056
BMI (Kg/m ²), mean \pm SD	27.62 \pm 5.73	27.63 \pm 4.77	0.883
<i>Previous diseases, N (%)</i>			
Diabetes	34 (25)	18 (24)	0.872
Higher blood pressure	73 (53.7)	47 (62.7)	0.207
Cardiovascular disease	39 (28.7)	14 (18.7)	0.109
Lung disease	18 (13.2)	14 (18.7)	0.292
Chronic kidney disease	18 (13.2)	3 (4)	0.032
Dyslipidemia	46 (33.8)	27 (36)	0.75
<i>Pancreatitis etiology, N (%)</i>			
Biliary	64 (47.1)	43 (57.3)	0.153
Alcoholic	27 (19.9)	15 (20)	0.98
Idiopathic	26 (19.1)	14 (18.7)	0.936
Post-ERCP	3 (2.2)	3 (4)	0.453
Other	16 (11.8)	0	0.003
Serum TG (mg/dL), mean \pm SD	144.53 \pm 85.81	209.17 \pm 181.29	0.015
<i>TG Category, N (%)</i> :			
(a) Normal TG (< 150 mg/dL)	86 (63.2)	36 (48)	0.032
(b) Borderline-high TG (150–199 mg/dL)	28 (20.6)	10 (13.3)	0.189
(c) High TG (200–499 mg/dL)	21 (15.4)	23 (30.7)	0.009
(d) Very high TG (\geq 500 mg/dL)	1 (0.7)	6 (8)	0.005
TG \geq 150 mg/dL (b + c + d)	50 (36.8)	39 (52)	0.032
TG \geq 200 mg/dL (c + d)	22 (16.2)	29 (38.7)	< 0.001
<i>Biochemical markers at admission</i>			
Creatinine (mg/dL), mean \pm SD	1.05 \pm 0.61	1.19 \pm 0.58	0.008
Hematocrit (%), mean \pm SD	41.28 \pm 5.73	44.35 \pm 6.37	0.001
BUN (mg/dL), mean \pm SD	20.89 \pm 11.12	24.55 \pm 15.27	0.151
C-reactive protein (mg/dL), mean \pm SD	5.99 \pm 8.99	9.17 \pm 11.08	0.066

TG triglyceride, SD standard deviation, BMI body mass index, ERCP endoscopic retrograde cholangiopancreatography, Other drugs, pancreas divisum, autoimmune, intraductal papillary mucinous neoplasm, post-surgical procedure, BUN Blood urea nitrogen

exclusion criteria did not present active SARS-CoV-2 infection and were not vaccinated in the days before admission for acute pancreatitis. Some authors have reported acute pancreatitis and HTG after COVID-19 vaccination [58, 59].

A recent meta-analysis found that pancreatic necrosis occurs more frequently in alcoholic pancreatitis than in biliary pancreatitis. However, differences in the proportion of pancreatic necrosis by etiology were analyzed in few studies, which does not allow comparison with other etiologies [60]. Our study found no association between alcoholic pancreatitis and pancreatic necrosis.

Our study had limitations, such as not knowing the serum TG levels before the pancreatitis episode. Therefore, it is unclear whether elevated TG levels preceded the development of acute pancreatitis or whether acute pancreatitis caused elevated TG levels. Because CT scans

were performed at the discretion of treating physicians, not all patients from the initial cohort underwent CT scan. Our analysis only included patients with CT to avoid this bias. We analyzed the entire initial cohort and the patients who underwent CT scan and found no differences in baseline characteristics.

However, our study has strengths, such as the prospective data collection, the exclusion of HTG-induced AP, and the exclusion of patients with more than 72 h from the onset of symptoms and admission to reduce the bias of including patients with prolonged disease.

We propose considering hypertriglyceridemia as a potential risk factor for pancreatic necrosis development. In that line, it is necessary identified the pathological mechanisms of TG increasing in AP, and the pathways by which TGs and FFA are involved in pancreatic tissue damage and systemic complications, to develop new

Table 4 Univariate and multivariable analysis of factors associated with pancreatic necrosis

	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	<i>p</i> value	OR (95% CI)	<i>p</i> value
Age ≥ 65 years	0.81 (0.46–1.41)	0.454		
Sex male	1.79 (0.98–3.27)	0.058		
BMI ≥ 30 Kg/m ²	0.8 (0.42–1.53)	0.507		
Diabetes	0.95 (0.49–1.83)	0.872		
Cardiovascular disease	0.57 (0.29–2.69)	0.111		
Lung disease	1.51 (0.7–3.23)	0.295		
Chronic kidney disease	0.27 (0.08–0.96)	0.043	0.29 (0.07–1.16)	0.08
Dyslipidemia	1.1 (0.61–1.99)	0.75		
Biliary etiology	1.51 (0.86–2.67)	0.154		
Alcoholic etiology	1.01 (0.49–2.04)	0.98		
Triglyceride ≥ 200 mg/dL*	3.27 (1.7–6.27)	<0.001	3.99 (1.86–8.58)	<0.001
Creatinine ≥ 1.8 mg/dL	1.01 (0.33–3.15)	0.98		
Hematocrit ≥ 44%	3.29 (1.82–5.98)	<0.001	4.92 (2.45–9.91)	<0.001
BUN ≥ 20 mg/dL	1.39 (0.79–2.46)	0.254		
C-reactive protein ≥ 15 mg/dL	2.37 (1.1–5.1)	0.027	1.39 (0.99–1.94)	0.053

OR odds ratio, CI confidence interval, BMI body mass index, BUN Blood urea nitrogen

*High TG + Very high TG

treatment strategies for diminishing the impact of pancreatic necrosis. Studies in HTG-induced AP suggest that enzyme blockers, early removal of TG, and toxic free fatty acids by plasmapheresis may be advantageous [61–63]; however, there is a lack of studies in patients with AP not induced by HTG.

Conclusions

Elevated TG levels in the early stages of AP were a risk factor associated with the development of pancreatic necrosis. The incidence of pancreatic necrosis increases proportionally with the severity of HTG. More research is necessary to know the pathophysiological mechanism that explains this relationship and design novel interventions for pancreatic necrosis.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02684-9>.

Additional file 1: Table S1. Performance of biochemical markers at admission in predicting pancreatic necrosis: Triglyceride ≥ 200 mg/dL, Creatinine ≥ 1.8 mg/dL, Hematocrit ≥ 44%, BUN ≥ 20 mg/dL, C-reactive protein ≥ 15 mg/dL. **Fig. S1.** Receiver operating characteristic (ROC) curve for pancreatic necrosis of triglycerides and biochemical markers at admission.

Acknowledgements

This publication has been made as part of the Doctoral Program in Surgery and Morphologic Sciences of the *Universitat Autònoma de Barcelona*, Spain. Departments of Surgery and Morphological Science at the *Universitat Autònoma*

Author contributions

NJH: project development, data collection and analysis, manuscript writing and editing. EP: project development, data collection and analysis, manuscript writing and editing. PA: project development, data collection and analysis, manuscript writing and editing. RM: data collection, manuscript editing. NF: data collection, manuscript editing. MA: data collection, manuscript editing. SV: data collection, manuscript editing. LB: data collection, manuscript editing. JB: project development, manuscript editing. RC: project development, manuscript writing and editing. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Not applicable.

Availability of data and materials

The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of Hospital Universitari Vall d'Hebron (PR-AG 328/2017). All participants signed informed consent to participate in our prospective register.

Consent for publication

All authors give permission for publication.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 7 September 2022 Accepted: 17 February 2023

Published online: 24 February 2023

References

- Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol.* 2007;17:491–7.
- Wang S, Li S, Feng Q, Feng X, Xu L, Zhao Q. Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol.* 2011;11:92–8.
- Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis summary of the international symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* 1993;128:586–90.
- Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:1098–103.
- Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379–400.
- van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology.* 2011;141:1254–63.
- Rashid MU, Hussain I, Jehanzeb S, Ullah W, Ali S, Jain AG, et al. Pancreatic necrosis: complications and changing trend of treatment. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11:198–217.
- Chua TY, Walsh RM, Baker ME, Stevens T. Necrotizing pancreatitis: diagnose, treat, consult. *Cleve Clin J Med.* 2017;84:639–48.
- Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American gastroenterological association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 2020;158:67–75.e1.
- Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med.* 1969;15:117–54.
- Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2014;25:689–94.
- Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int.* 2006;70:1560–6.
- Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014;63:818–31.
- Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)—are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med.* 2013;24:203–6.
- Zechner D, Spitzner M, Bobrowski A, Knapp N, Kuhla A, Vollmar B. Diabetes aggravates acute pancreatitis and inhibits pancreas regeneration in mice. *Diabetologia.* 2012;55:1526–34.
- Mankad P, James A, Siriwardena AK, Elliott AC, Bruce JIE. Insulin protects pancreatic acinar cells from cytosolic calcium overload and inhibition of plasma membrane calcium pump. *J Biol Chem.* 2012;287:1823–36.
- Samad A, James A, Wong J, Mankad P, Whitehouse J, Patel W, et al. Insulin protects pancreatic acinar cells from palmitoleic acid-induced cellular injury. *J Biol Chem.* 2014;289:23582–95.
- Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, Buccimazza I. Dyslipidaemic pancreatitis clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes. *Pancreatol.* 2009;9:252–7.
- Deng L-H, Xue P, Xia Q, Yang X-N, Wan M-H. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4558–61.
- Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1497–503.
- Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefont-Rousselot D, Levy P, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas.* 2008;37:13–22.
- Hidalgo NJ, Pando E, Alberti P, Vidal L, Mata R, Fernandez N, et al. Elevated serum triglyceride levels in acute pancreatitis: a parameter to be measured and considered early. *World J Surg.* 2022;46:1758–67.
- Lankisch PG, Pflüchthofer D, Lehnich D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2000;20:319–22.
- Cheng L, Luo Z, Xiang K, Ren J, Huang Z, Tang L, et al. Clinical significance of serum triglyceride elevation at early stage of acute biliary pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:19.
- Zeng Y, Wang X, Zhang W, Wu K, Ma J. Hypertriglyceridemia aggravates ER stress and pathogenesis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2012;59:2318–26.
- 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;62:102–11.
- de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United Eur Gastroenterol J.* 2018;6:649–55.
- 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.
- Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:2134–9.
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013;13(4 Suppl 2):e1–15.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection E and T of HBC in A (Adult TPI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143–421.
- Trikidanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current concepts in severe acute and necrotizing pancreatitis: an evidence-based approach. *Gastroenterology.* 2019;156:1994–2007.e3.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174:331–6.
- Mortele KJ, Wiesner W, Intriore L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1261–5.
- Alberti P, Pando E, Mata R, Vidal L, Roson N, Mast R, et al. Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis. *J Dig Dis.* 2021;22:41–8.
- Marshall JC, Cook DJ, Christou N, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995;23:1638–52.
- Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:164–70.
- Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2000;20:367–72.
- 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: an international validation study. *Arch Intern Med.* 2011;171:669–76.
- 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;2013:367581.
- Tariq H, Gaduputi V, Peralta R, Abbas N, Nayudu SK, Thet P, et al. Serum triglyceride level - a predictor of complications and outcomes in acute pancreatitis? *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015. <https://doi.org/10.1155/2016/8198047>.
- Chandrasekhara V, Elhanafi S, Storm AC, Takahashi N, Lee NJ, Levy MJ, et al. Predicting the need for step-up therapy after EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections with Lumen-apposing metal stents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:2192–8.
- Cao X, Cao F, Li A, Gao X, Wang X-H, Liu D-G, et al. Predictive factors of pancreatic necrosectomy following percutaneous catheter drainage as a primary treatment of patients with infected necrotizing pancreatitis. *Exp Ther Med.* 2017;14:4397–404.
- Pando E, Alberti P, Hidalgo J, Vidal L, Dopazo C, Caralt M, et al. The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2018;18:486.
- Isemann R, Beger HG. Bacterial infection of pancreatic necrosis: role of bacterial translocation, impact of antibiotic treatment. *Pancreatol.* 2001;1:79–89.

46. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg*. 2006;23:336–44.
47. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2130–4.
48. Uhl W, Büchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-elasticase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas*. 1991;6:253–9.
49. 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;110:1707–16.
50. Ren J, Dimitrov I, Sherry AD, Malloy CR. Composition of adipose tissue and marrow fat in humans by ¹H NMR at 7 Tesla. *J Lipid Res*. 2008;49:2055–62.
51. Garaulet M, Hernandez-Morante JJ, Lujan J, Tebar FJ, Zamora S. Relationship between fat cell size and number and fatty acid composition in adipose tissue from different fat depots in overweight/obese humans. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:899–905.
52. Murad MH, Hazem A, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Gupta S, Bancos I, et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2012;12:2.
53. Brunzell JD, Schrott HG. The interaction of familial and secondary causes of hypertriglyceridemia: role in pancreatitis. *J Clin Lipidol*. 2012;6:409–12.
54. Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, Noel P, Cline RA, DeLany JP, et al. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. *Am J Pathol*. 2015;185:808–19.
55. Kota SK, Krishna SVS, Lakhtakia S, Modi KD. Metabolic pancreatitis: etiopathogenesis and management. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17:799–805.
56. Yang F, Wang Y, Sternfeld L, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, et al. The role of free fatty acids, pancreatic lipase and Ca⁺ signalling in injury of isolated acinar cells and pancreatitis model in lipoprotein lipase-deficient mice. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009;195:13–28.
57. Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med*. 2011;3:107.
58. Ozaka S, Kodera T, Arika S, Kobayashi T, Murakami K. Acute pancreatitis soon after COVID-19 vaccination: a case report. *Medicine*. 2022;101:e28471.
59. Cheung B, Hwang J, Stolarczyk A, Mahlof EN, Block RC. Case study of hypertriglyceridemia from COVID-19 Pfizer-BioNTech vaccination in a patient with familial hypercholesteremia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:5525–8.
60. Bálint ER, Fűr G, Kiss L, Németh DI, Soós A, Hegyi P, et al. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10:17936.
61. Jeong YK, Kim H. A mini-review on the effect of docosahexaenoic acid (DHA) on cerulein-induced and hypertriglyceridemic acute pancreatitis. *Int J Mol Sci*. 2017. <https://doi.org/10.3390/ijms18112239>.
62. Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatol*. 2015;15:313–20.
63. Kuchay MS, Farooqui KJ, Bano T, Khandelwal M, Gill H, Mithal A. Heparin and insulin in the management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis: case series and literature review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61:198–201.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



12.3 Publicación 3: Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients

Nils Jimmy Hidalgo; Elizabeth Pando; Rodrigo Mata; Nair Fernandes; Sara Villasante; Marta Barros; Daniel Herms; Laia Blanco; Joaquim Balsells; Ramon Charco.


BMC Gastroenterol

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients

Nils Jimmy Hidalgo^{1,2}, Elizabeth Pando^{1,2*} , Rodrigo Mata², Nair Fernandes², Sara Villasante², Marta Barros², Daniel Herms², Laia Blanco², Joaquim Balsells² and Ramon Charco²

Abstract

Background The impact of pre-existing comorbidities on acute pancreatitis (AP) mortality is not clearly defined. Our study aims to determine the trend in AP hospital mortality and the role of comorbidities as a predictor of hospital mortality.

Methods We analyzed patients aged ≥ 18 years hospitalized with AP diagnosis between 2016 and 2019. The data have been extracted from the Spanish National Hospital Discharge Database of the Spanish Ministry of Health. We performed a univariate and multivariable analysis of the association of age, sex, and comorbidities with hospital mortality in patients with AP. The role of the Charlson and Elixhauser comorbidity indices as predictors of mortality was evaluated.

Results A total of 110,021 patients diagnosed with AP were hospitalized during the analyzed period. Hospital mortality was 3.8%, with a progressive decrease observed in the years evaluated. In multivariable analysis, age ≥ 65 years (OR: 4.11, $p < 0.001$), heart disease (OR: 1.73, $p < 0.001$), renal disease (OR: 1.99, $p < 0.001$), moderate-severe liver disease (OR: 2.86, $p < 0.001$), peripheral vascular disease (OR: 1.43, $p < 0.001$), and cerebrovascular disease (OR: 1.63, $p < 0.001$) were independent risk factors for mortality. The Charlson > 1.5 (OR: 2.03, $p < 0.001$) and Elixhauser > 1.5 (OR: 2.71, $p < 0.001$) comorbidity indices were also independently associated with mortality, and ROC curve analysis showed that they are useful for predicting hospital mortality.

Conclusions Advanced age, heart disease, renal disease, moderate-severe liver disease, peripheral vascular disease, and cerebrovascular disease before admission were independently associated with hospital mortality. The Charlson and Elixhauser comorbidity indices are useful for predicting hospital mortality in AP patients.

Keywords Acute pancreatitis, Hospital mortality, Comorbidity, Charlson index, Elixhauser index

This publication has been made as part of the Doctoral Program in Surgery and Morphologic Sciences of the *Universitat Autònoma de Barcelona*, Spain.

*Correspondence:

Elizabeth Pando
elizabeth.pando@vallhebron.cat

¹ Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

² Department of Hepato-Pancreato-Biliary and Transplant Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de La Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain

Background

Acute pancreatitis (AP) is a prevalent acute inflammatory disease that affects the pancreas, with an increased incidence in recent years [1, 2]. Most cases are mild with a self-limited course [3]. However, patients with severe acute pancreatitis have a high mortality rate (20–50%) [4–6]. For this reason, many efforts have been made to find predictors of severity and mortality in patients with AP [7–11] to identify



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

patients who need admission to an intensive care unit or specific treatment.

In clinical practice, systems such as the Ranson score, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, the Computed Tomography Severity Index (CTSI), the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP), and various biochemical markers are used to predict severe AP and mortality [3, 12–16]. However, hospital mortality in AP could also be related to intrinsic patient characteristics, such as individual comorbidities. Most classic scores do not consider comorbidities before admission, except for APACHE II, but are restricted to severe chronic diseases.

According to some previous studies, patients with certain comorbidities, such as obesity [17], hypertriglyceridemia [18], chronic renal failure [19], diabetes [20, 21], and systemic lupus erythematosus [22], are associated with a higher risk of AP severity and mortality. However, few studies currently evaluate the impact of comorbidities on AP severity and mortality.

Our study aimed to determine the relevance of comorbidities and their indexes (Charlson and Elixhauser) as predictors of hospital mortality in patients with AP.

Methods

Study design

We carried out a retrospective observational study using the Spanish National Hospital Discharge (*Registro de Actividad de Atención Especializada-Conjunto Mínimo Básico de Datos*, "RAE-CMBD"). The RAE-CMBD collects all the administrative data from hospitals (public and private) in the country [23].

The information collected in this database comes from hospital discharge reports made by the physicians in charge of the patient. This information and record of coded diagnoses are automatically collected by the computer software of each center or by technical-administrative staff.

Study population

The study population includes patients diagnosed with AP and admitted to the Spanish National Health System hospitals from 2016 to 2019. Since 2016, the RAE-CMBD has collected 20 diagnoses and 20 procedures from each patient based on the International Classification of Diseases Version 10 (ICD-10).

The inclusion criteria were: Patients with a primary or first registered secondary diagnosis of AP.

The exclusion criteria were: 1) Patients under 18 years of age, 2) Patients with a diagnosis primary or first registered secondary of pancreatic neoplasm, chronic pancreatitis, pancreatic cyst, pancreatic pseudocyst,

extrahepatic bile duct neoplasm, and complications of the transplanted pancreas. We excluded the population under 18 years of age because the incidence of AP is lower in the pediatric population [24], and the etiologies distribution differs from that of adults [25].

Variables analyzed

The variables included are demographic variables such as age and sex, and AP etiology. We used the ICD-10 diagnostic code from each patient to identify the etiology of AP, which includes six categories: biliary, alcohol, idiopathic, drug-related, other, and unspecified. Our clinical-administrative database does not have data on diagnostic tests such as ultrasound or magnetic resonance imaging that allow the identification of the etiology in patients with a diagnosis of "unspecified pancreatitis". In addition, we did not have data after hospital discharge that could expand the information on the etiology. Other variables assessed were clinical variables on diagnoses and procedures.

Comorbidity assessment

Comorbidities were identified from the ICD-10 diagnosis codes of each patient. We have used the POA indicator (Present on registration) to identify comorbidities and differentiate them from diagnoses produced during hospital admission that could be secondary complications of AP. The ICD-10 codes used to identify specific comorbidities are described in the supplementary material (Additional file 1).

Calculation of comorbidities indexes

We assessed comorbidity by calculating the Charlson [26] and Elixhauser [27] comorbidity indices. These two indices are used in medical practice to predict mortality. ICD-10 diagnosis codes described by Quan et al. [28] were applied to identify specific comorbidities from the Charlson and Elixhauser indices.

The Charlson index assigns weights for 17 specific diseases, and its value was calculated by adding the weights of each condition as described by Charlson et al. [26]. The Elixhauser index assigns weights for 30 specific diseases, and its value was calculated using the algorithm described by Walraven et al. [29].

Outcomes

Outcomes analyzed included pancreatic necrosis length of hospital stay, admission to intensive care unit (ICU), length of ICU stay, and hospital mortality. Since 2018, the definition of pancreatic necrosis and pancreatic necrosis infection has been included in the ICD-10 diagnosis code for AP: AP without necrosis or infection (K85. × 0), AP with uninfected necrosis (K85. × 1)

and AP with infected necrosis (K85. × 2). In addition, we did not have information on the percentage extension of pancreatic necrosis. Therefore, the data on pancreatic necrosis were only used for the descriptive analysis of the evolution of AP in the period analyzed.

Statistical analysis

We used the Kruskal–Wallis test for continuous variables and the Linear-by-Linear association test for categorical variables to analyze the characteristics and results of patients with AP during the years evaluated (2016–2019).

The analysis of risk factors for hospital mortality was performed by applying the chi-square test for categorical variables and the Student's *t*-test or the Mann–Whitney *U* test for continuous variables.

Univariate and multivariable analysis of the factors associated with hospital mortality was performed using logistic regression. We performed three multivariable analyses of significant variables in the univariate analysis. The first analysis included: age ≥ 65 years, sex, and specific comorbidities. In the second analysis, the Charlson comorbidity index replaced the specific comorbidities. The third analysis replaced specific comorbidities with the Elixhauser comorbidity index.

Receiver-operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the in-hospital mortality prediction capacity of the Charlson and Elixhauser comorbidity indices, and the area under the curve (AUC) was described. A DeLong test [30] was performed to compare the AUC. We used the Youden's index to identify the best cut-off point for the Charlson and Elixhauser comorbidity indices.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS 20.0 (IBM Corp. in Armonk, NY) and Stata version 16 (Stata, College Station, Texas, USA). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Ethical aspects

Our study follows the principles of the Declaration of Helsinki for research on human beings. The data was extracted from the Spanish Ministry of Health register, which is anonymous following Spanish legislation. Identifying patients at the individual or reporting unit level with the data obtained is impossible.

Results

General population characteristics

Between January 1, 2016, and December 31, 2019, a total of 125,622 cases with the diagnosis of AP were identified. After applying inclusion and exclusion criteria, 110,021 patients were included (Fig. 1). The demographic and clinical characteristics of the population and its variations

during the period are shown in Table 1. The mean age was 64.32 ± 17.94 years, with a slight progressive decrease throughout the years. The 53.3% of patients were 65 years or older. Male sex prevalence was 53.1%, which significantly increased during the study period ($p = 0.043$). The most frequent etiologies of AP were biliary (41.2%) and alcohol (7.9%). The Charlson and Elixhauser comorbidity indices values progressively increased in the last years of the study period (Table 1).

General outcomes

The proportion of patients who required ICU admission was 4.7%, with no differences in its prevalence by year studied. The mean length of hospital stay was 9.38 ± 12.22 days, showing a significant decrease over the period. Pancreatic necrosis was reported in 8.5% in 2018 and 9.2% in 2019 (Table 1).

Mortality

Mortality was 3.8% in all the population and significantly decreased over time, from 4.1% in 2016 to 3.5% in 2019 ($p < 0.001$) (Table 1).

Impact of Age, sex, and etiology

Age and male sex were higher in the non-survivors compared to the group of survivors (78.02 ± 13.24 vs. 63.78 ± 17.89 , $p = < 0.001$ and 51.1% vs. 53.2%, $p = 0.007$, respectively). The prevalence of pancreatitis of biliary, alcoholic, and drug-related etiology was lower in the group of non-survivors ($p < 0.001$) (Table 2).

Impact of comorbidities and indexes

Non-survivor patients presented a higher percentage in all comorbidities except for obesity (Table 2).

Median values of Charlson and Elixhauser indexes were significantly higher in the group of non-survivors compared with survivors (1.76 ± 2.1 vs. 0.92 ± 1.43 , $p < 0.001$ and 7.15 ± 7.4 vs. 3.29 ± 5.8 , $p < 0.001$ respectively) (Table 2). The analysis of the comorbidities included in the Charlson and Elixhauser indices according to hospital mortality is described in the supplementary material (Additional file 1).

Multivariable analysis

Logistic regression analysis was performed using the best cut-off point obtained by Youden's index ($J = 1.5$ points for both Charlson and Elixhauser indices). After multivariable logistic regression analysis, we found that factors independently associated with mortality were age 65 years or older (OR 4.11, 95% CI 3.75–4.5), heart disease (OR 1.73, 95% CI 1.62–1.86), renal disease (OR

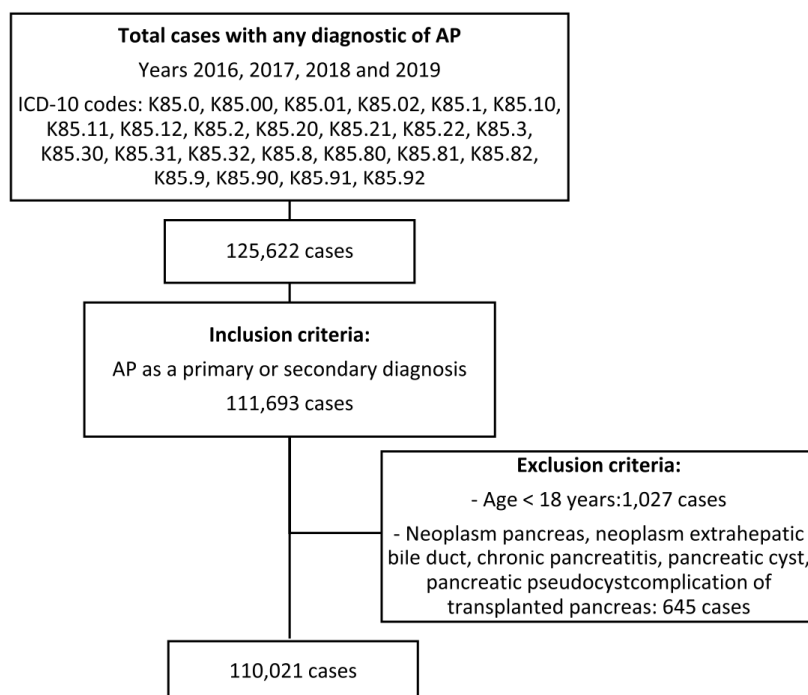


Fig. 1 Case Selection Flow Chart. AP: acute pancreatitis ICD-10: 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases

1.99, 95% CI 1.74–2.07), moderate-severe liver disease (OR 2.86, 95% CI 2.35–3.47), peripheral vascular disease (OR 1.43, 95% CI 1.25–1.64), and cerebrovascular disease (OR 1.63, 95% CI 1.4–1.9). Arterial hypertension has been found to be a protective factor in the population. The Charlson Index > 1.5 points (OR 2.03, 95% CI 1.9–2.16) and Elixhauser Index > 1.5 points (OR 2.71, 95% CI 2.53–2.9) were independently associated with mortality (Table 3).

AUC analysis

The Elixhauser comorbidity index exhibited a slightly higher AUC value in predicting hospital mortality (AUC: 0.666, 95% CI 0.657 – 0.674) than the Charlson comorbidity index (AUC: 0.633, 95% CI 0.623 – 0.641). When performing the DeLong test to compare these AUC, it was observed that this difference is significant ($p < 0.001$). The ROC curves and AUC for the Charlson and Elixhauser comorbidity indices to predict hospital mortality are shown in Fig. 2.

Discussion

Our study found that pre-admission comorbidities such as heart disease, kidney disease, moderate-severe liver disease, peripheral vascular disease, cerebrovascular

disease, and age ≥ 65 years were independently associated with mortality in AP. Charlson and Elixhauser comorbidity indices were independently associated with mortality.

Advanced age has been extensively studied as a marker of severity and mortality in AP. Most studies report longer hospitalization [31, 32] and higher overall mortality from AP in elderly patients [33–36]. However, other studies have observed that older patients may have a more severe course of AP but do not present increased mortality [37]. Likely explanations explaining advanced age as a risk factor for mortality include a proinflammatory state in older people [38] and increased production of cytokines in elderly patients with sepsis [39]. Other reasons would be delayed diagnosis and treatment due to less clinical and analytical expression [40, 41].

The increase in life expectancy and the aging of the population have been associated with the increase in patients with comorbidities [42, 43], so determining its impact on AP becomes more necessary. The importance of comorbidities in predicting outcomes in other diseases that require acute hospital admission is well known [44–46]. However, few studies analyze the impact of comorbidities on severity and mortality in AP patients [47, 48]. Additionally, few studies have incorporated comorbidities in their clinical models when evaluating

Table 1 Characteristics of patients hospitalized with a diagnosis of acute pancreatitis

	Total (N: 110,021)	2016 (N: 26,952)	2017 (N: 22,170)	2018 (N: 29,785)	2019 (N: 31,114)	p value
Age, years						
Mean \pm SD	64.32 \pm 17.94	64.54 \pm 17.99	64.34 \pm 17.82	64.33 \pm 17.97	64.11 \pm 17.96	0.017
Age \geq 65 years, N (%)	58,612 (53.3)	14,679 (54.5)	11,806 (53.3)	15,832 (53.2)	16,295 (52.4)	< 0.001
Sex, N (%)						
Male	58,457 (53.1)	14,178 (52.6)	11,765 (53.1)	15,899 (53.4)	16,615 (53.4)	0.043
Female	51,564 (46.9)	12,774 (47.4)	10,405 (46.9)	13,886 (46.6)	14,499 (46.6)	0.043
Charlson Index						
Mean \pm SD	0.95 \pm 1.47	0.88 \pm 1.41	0.91 \pm 1.43	0.97 \pm 1.5	1.02 \pm 1.53	< 0.001
Elixhauser Index						
Mean \pm SD	3.43 \pm 5.87	3.24 \pm 5.71	3.2 \pm 5.66	3.49 \pm 5.93	3.72 \pm 6.08	< 0.001
Pancreatitis etiology, N (%)						
Biliary	45,281 (41.2)	9,909 (36.8)	8,263 (37.3)	13,354 (44.9)	13,755 (44.2)	< 0.001
Alcohol	8,658 (7.9)	1,708 (6.3)	1,477 (6.7)	2,625 (8.8)	2,848 (9.2)	< 0.001
Medications	1,086 (1)	197 (0.7)	177 (0.8)	332 (1.1)	380 (1.2)	< 0.001
Idiopathic	2,456 (2.2)	380 (1.4)	366 (1.7)	821 (2.8)	889 (2.9)	< 0.001
Other	4,029 (3.7)	947 (3.5)	909 (4.1)	1,038 (3.5)	1,135 (3.6)	0.761
Not specified	48,511 (44.1)	13,811 (51.2)	10,978 (49.5)	11,615 (39)	12,107 (38.9)	< 0.001
Pancreatic necrosis, N (%)	-	NR	NR	2,523 (8.5)	2,873 (9.2)	
Infected necrosis, N (%)	-	NR	NR	918 (3.1)	1,069 (3.4)	
ICU admission, N (%)	5,155 (4.7)	1,187 (4.4)	1,093 (4.9)	1,445 (4.9)	1,430 (4.6)	0.383
ICU stay (days)						
Mean \pm SD	13.05 \pm 22.27	13.15 \pm 22.05	12.65 \pm 22.06	13.35 \pm 21.57	13.97 \pm 23.31	0.181
Hospital stay (days)						
Mean \pm SD	9.38 \pm 12.22	9.73 \pm 12.11	9.43 \pm 12.02	9.35 \pm 12.35	9.08 \pm 12.29	< 0.001
Mortality, N (%)	4,153 (3.8)	1,095 (4.1)	884 (4)	1,097 (3.7)	1,077 (3.5)	< 0.001

SD Standard deviation, NR Not reported, ICU Intensive care unit

determinants of AP severity. Our study is one of the first studies in the literature that put in relevance the role of comorbidities in AP.

In the last period of our study, we observed an increase in comorbidities and the values of the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. These trends could be explained by the increase in life expectancy and the prevalence of chronic diseases in the European population in the last decades [49, 50]. However, despite the increase in comorbidities, hospital mortality has decreased in the period studied. The decrease in mortality is likely due to the advances in critical care medicine, step-up approach to treat infected necrosis, and surgical and endoscopic new approaches [3, 51].

Few studies had previously assessed comorbidity indexes' role in predicting mortality in patients with AP. Previous studies have observed that more comorbidities are associated with organ failure and mortality in patients with AP [47, 52]. In our study, we analyzed the Charlson and Elixhauser indices which are good predictors of mortality in other diseases [53, 54]. Our results showed that values > 1.5 points for both indices

are independently associated with hospital mortality in AP after adjusting for age and sex. Future studies that expand knowledge of the effects of comorbidities on complications and mortality in patients with AP will improve the identification of patients at risk and their quality of care.

Regarding other comorbidities, our results align with previous studies stating that pre-existing heart and renal diseases predict mortality in patients with AP [19, 47, 55]. One hypothesis is that intravascular depletion and aggressive fluid resuscitation cause decompensation of previous heart and renal disease [55].

Similarly, to Frey et al. [47], we found an association between liver disease, peripheral vascular disease, and cerebrovascular disease with mortality. However, Murata et al. found no association between these diseases with mortality [55]. The worse results of AP in patients with liver diseases such as cirrhosis could be explained because they present an inflammatory syndrome with arterial vasodilation and release of proinflammatory cytokines that increase the severity of AP [56]. In addition, acute pancreatitis produces significant stress that

Table 2 Demographic characteristics of acute pancreatitis according to survivor and non-survivors

	Total	Survivors	Non-survivors	p value
Age, mean \pm SD	64.32 \pm 17.94	63.78 \pm 17.89	78.02 \pm 13.24	< 0.001
Sex, N (%)				
Male	58,457 (53.1)	56,335 (53.2)	2,122 (51.1)	0.007
Female	51,564 (46.9)	49,533 (46.8)	2,031 (48.9)	0.007
Comorbidities, N (%)				
Arterial hypertension	51,532 (46.8)	49,011 (46.3)	2,521 (60.7)	< 0.001
Heart disease	18,696 (17)	17,202 (16.2)	1,494 (35.9)	< 0.001
Chronic pulmonary disease	9,234 (8.4)	8,739 (8.3)	495 (11.9)	< 0.001
Renal disease	8,193 (7.4)	7,399 (7)	794 (19.1)	< 0.001
Moderate or severe liver disease	1,498 (1.4)	1,375 (1.3)	123 (3)	< 0.001
Diabetes mellitus	20,259 (18.4)	19,315 (18.2)	944 (22.7)	< 0.001
Obesity	9,681 (8.8)	9,327 (8.8)	354 (8.5)	0.523
Peripheral vascular disease	3,361 (3.1)	3,091 (2.9)	270 (6.5)	< 0.001
Cerebrovascular disease	2,220 (2)	2,023 (1.9)	197 (4.7)	< 0.001
Rheumatic disease	1,335 (1.2)	1,261 (1.2)	74 (1.8)	0.001
Charlson Index, mean \pm SD	0.95 \pm 1.47	0.92 \pm 1.43	1.76 \pm 2.1	< 0.001
Elixhauser Index, mean \pm SD	3.43 \pm 5.87	3.29 \pm 5.75	7.15 \pm 7.38	< 0.001
Pancreatitis etiology, N (%)				
Biliary	45,281 (41.2)	44,041 (41.6)	1,240 (29.9)	< 0.001
Alcohol	8,658 (7.9)	8,533 (8.1)	125 (3)	< 0.001
Medications	1,086 (1)	1,070 (1)	16 (0.4)	< 0.001
Idiopathic	2,456 (2.2)	2,333 (2.2)	123 (3)	0.001
Other	4,029 (3.7)	3,768 (3.6)	261 (6.3)	< 0.001
Not specified	48,511 (44.1)	46,123 (43.6)	2,388 (57.5)	< 0.001
ICU admission, N (%)	5,155 (4.7)	3,684 (3.5)	1,471 (35.4)	< 0.001

SD Standard deviation, ICU Intensive care unit

could decompensate underlying chronic comorbidities and increase the risk of death.

Other major comorbidities before admission, such as chronic lung disease, were not independently associated with mortality, coinciding with the results of Murata et al. [55]. Similar controversial results were found regarding obesity, in which previous studies have observed that obesity is a risk factor for developing local and systemic complications and mortality in patients with AP [17, 57–59]. We did not find an association between hospital mortality and obesity, but this result has to be taken carefully due to the potential information bias because our results are based on the history of obesity recorded in the medical-administrative database and not on the BMI at hospital admission. In the same line, we did not find a relation between diabetes mellitus and mortality after the multivariable analysis. The literature remains controversial, with reports describing diabetes mellitus as a risk factor for mortality [20, 21]. However, Frey et al. found that diabetes increased the risk of multiple organ failure but was not associated with mortality [47].

Other risk factors classically related to mortality in AP patients failed to represent a risk factor in our population. This was relevant to the role of AP etiology, in which the literature reports controversial results, identifying a more severe course and higher mortality in alcoholic pancreatitis [58, 59]. In contrast, others observed greater severity in biliary pancreatitis [60, 61] or no relation with mortality between both aetiologies [37, 62–64]. Our study did not observe that acute pancreatitis's biliary or alcoholic etiology was associated with higher hospital mortality. However, in our study, 44.3% of the patients were classified as "unspecified acute pancreatitis," limiting the precision of our results and constituting a bias regarding the real impact of etiology in AP mortality. In addition, our database does not include other etiologies of acute pancreatitis such as those caused by hypercalcemia, after trauma, viral infections, anatomical variants, iatrogenic after endoscopic retrograde cholangiopancreatography or endoscopic ultrasound-guided interventions [65–67].

Our study is subject to some limitations. The data analysis from a clinical-administrative base has low level of

Table 3 Multivariable analysis showing association of proposed risk factors with hospital mortality in acute pancreatitis

	Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	p value
Variables of analysis 1		
Age ≥ 65 years	4.11 (3.75–4.5)	<0.001
Sex Female	0.96 (0.9–1.03)	0.236
Arterial hypertension	0.89 (0.84–0.96)	0.003
Heart disease	1.73 (1.62–1.86)	<0.001
Chronic pulmonary disease	1.09 (0.99–1.21)	0.085
Renal disease	1.99 (1.74–2.07)	<0.001
Moderate or severe liver disease	2.86 (2.35–3.47)	<0.001
Diabetes mellitus	0.94 (0.87–1.01)	0.09
Peripheral vascular disease	1.43 (1.25–1.64)	<0.001
Cerebrovascular disease	1.63 (1.4–1.9)	<0.001
Rheumatic disease	1.13 (0.89–1.44)	0.317
Variables of analysis 2		
Age ≥ 65 years	4.41 (4.04–4.8)	<0.001
Sex Female	0.96 (0.9–1.03)	0.962
Charlson Index ≥ 1.5	2.03 (1.9–2.16)	<0.001
Variables of analysis 3		
Age ≥ 65 years	4.23 (3.88–4.61)	<0.001
Sex Female	0.98 (0.92–1.05)	0.581
Elixhauser Index ≥ 1.5	2.71 (2.53–2.9)	<0.001

OR Odds ratio, CI Confidence interval

granularity and does not include some clinical results of interest, such as severity or the evolution of the patient in the medium or long term after their hospital stay. Our study could not identify pancreatic necrosis in the first two years because it began to be considered in the ICD-10 in 2018. Another limitation is the potential underreporting of information because the hospital discharge report may be incomplete or poorly registered by the technical-administrative staff. In our study, we could not identify the etiology of AP in many patients due to a lack of precise coding.

No studies have been published to validate the use of ICD-10 codes for identifying patients with AP using the RAE-CMBD database. However, there are recent studies from Danish [68] and US [69] databases with PPV of 97.3% and 87%, respectively. A recent meta-analysis recommends using ICD codes only in incident cases of AP in adults, where it reaches a PPV of 78% [70]. However, this may be because the studies analyzed used ICD-8, ICD-9, and ICD-10 codes, and the PPV is higher when using the ICD-10 because it is more specific and includes the etiology of pancreatitis [70, 71]. In addition, the studies were carried out in different hospitals in several countries, contributing to the heterogeneity.

We used the primary and the first registered secondary diagnoses to reduce the bias of not including patients with an initial diagnosis of cholelithiasis/

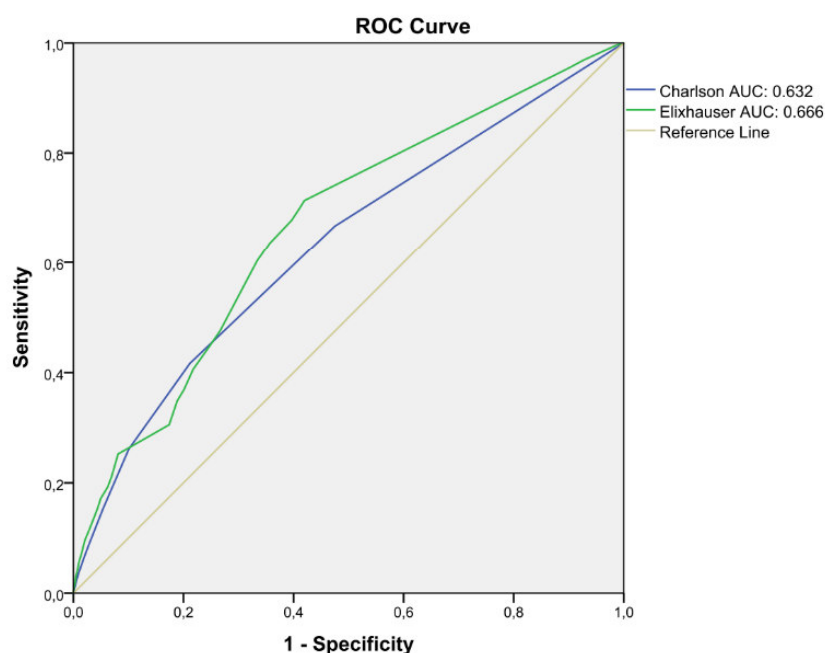


Fig. 2 ROC curve and AUC (Area Under the Curve) of the Charlson Comorbidity Index, and the Elixhauser Comorbidity Index in predicting the hospital mortality rate in patients with acute pancreatitis

choledocholithiasis and AP. A recent study validating ICD codes using primary and secondary diagnoses observed a PPV of 97.3% for AP [68].

The main strength of our study is its large sample size which provides strong statistical power. The RAE-CMBD database is a mandatory registry for the Spanish National Health System, which covers almost 100% of admissions in Spain, reinforcing the external validity of our results. In addition, the database has several internal audit mechanisms and has proven its usefulness for health research [53, 72, 73].

Conclusions

Comorbidities such as heart disease, kidney disease, moderate-severe liver disease, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, and advanced age were independently associated with mortality in AP. The Charlson and Elixhauser comorbidity indices are useful for predicting hospital mortality in these patients.

Abbreviations

AP	Acute pancreatitis
APACHE II	Acute physiology and chronic health evaluation II
CTSI	Computed tomography severity index
BISAP	Bedside index for severity in acute pancreatitis
RAE-CMBD	Registro de Actividad de Atención Especializada-Conjunto Mínimo Básico de Datos
ICD-10	International classification of diseases version 10
POA	Present on registration
ICU	Intensive care unit
ROC	Receiver-operating characteristic
AUC	Area under the curve
OR	Odds ratio
CI	Confidence interval

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02730-6>.

Additional file 1: Table S1. The ICD-10 codes used to identify specific comorbidities. **Table S2.** Association of comorbidities of Charlson Comorbidity Index and hospital mortality in acute pancreatitis. **Table S3.** Association of comorbidities of Elixhauser Comorbidity Index and hospital mortality in acute pancreatitis.

Acknowledgements

This publication has been made as part of the Doctoral Program in Surgery and Morphologic Sciences of the Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. Departments of Surgery and Morphological Science at the Universitat Autònoma.

Authors' contributions

NJH: project development, data collection and analysis, manuscript writing and editing. EP: project development, data collection and analysis, manuscript writing and editing. RM: data collection and analysis, manuscript writing and editing. NF: data collection, manuscript editing. SV: data collection, manuscript editing. MB: data collection, manuscript editing. DH: data collection, manuscript editing. LB: data collection, manuscript editing. JB: project development, manuscript editing. RC: project development, manuscript writing and editing. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Not applicable.

Availability of data and materials

The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Our study follows the principles of the Declaration of Helsinki for research on human beings. The data was extracted from the Spanish Ministry of Health record, which is anonymous. Identifying the patients at the individual or reporting unit level is impossible as this database is subject to the Civil Service Statistics Law 12/1989. Obtaining informed consent or approval from an ethics committee was not necessary.

Consent for publication

Not applicable; this manuscript does not contain individual personal data.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 20 September 2022 Accepted: 16 March 2023

Published online: 23 March 2023

References

- Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156:254–272. e11.
- Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:1972–81.
- 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;62:102–11.
- Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006;33:323–30.
- Shen H-N, Lu C-L, Li C-Y. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012;41:696–702.
- van Dijk SM, Hallensleben ND, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017;66:2024–32.
- 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.
- Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:435–41 (quiz 442).
- Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM, et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *Pancreatol*. 2009;9:601–14.
- Pando E, Alberti P, Hidalgo J, Vidal L, Dopazo C, Caralt M, et al. The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18:486–93.
- Alberti P, Pando E, Mata R, Vidal L, Roson N, Mast R, et al. Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis. *J Dig Dis*. 2021;22:41–8.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174:331–6.
- Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*. 1989;2:201–5.

14. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1974;61:443–51.
15. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008;57:1698–703.
16. Pando E, Alberti P, Mata R, Gomez MJ, Vidal L, Cirera A, et al. Early changes in Blood Urea Nitrogen (BUN) can predict mortality in acute pancreatitis: comparative study between BISAP score, APACHE-II, and other laboratory markers—a prospective observational study. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:6643595.
17. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatol.* 2006;6:206–9.
18. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefont-Rousselot D, Levy P, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas.* 2008;37:13–22.
19. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1401–5.
20. 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.* 2018;52:178–83.
21. Mikó A, Farkas N, Garami A, Szabó I, Vincze Á, Veres G, et al. Preexisting diabetes elevates risk of local and systemic complications in acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pancreas.* 2018;47:917–23.
22. Pascual-Ramos V, Duarte-Rojo A, Villa AR, Hernández-Cruz B, Alarcón-Segovia D, Alcocer-Varela J, et al. Systemic lupus erythematosus as a cause and prognostic factor of acute pancreatitis. *J Rheumatol.* 2004;31:707–12.
23. Ministerio de Sanidad C y BS. Registro de Actividad de Atención Especializada del Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD). 2021. <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBD.htm>.
24. Majbar AA, Cusick E, Johnson P, Lynn RM, Hunt LP, Shield JPH. Incidence and Clinical Associations of Childhood Acute Pancreatitis. *Pediatrics.* 2016;138:1198.
25. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30:343–56.
26. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–83.
27. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care.* 1998;36:8–27.
28. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi J-C, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005;43:1130–9.
29. van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care.* 2009;47:626–33.
30. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44:837–45.
31. Murata A, Matsuda S, Mayumi T, Yokoe M, Kuwabara K, Ichimiya Y, et al. Effect of hospital volume on clinical outcome in patients with acute pancreatitis, based on a national administrative database. *Pancreas.* 2011;40:1018–23.
32. McNabb-Baltar J, Ravi P, Isabwe GA, Suleiman SL, Yaghoobi M, Trinh Q-D, et al. A population-based assessment of the burden of acute pancreatitis in the United States. *Pancreas.* 2014;43:687–91.
33. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2945–59.
34. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Pearson RK, Clain JE, Topazian MD, et al. The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2008;8:265–70.
35. Xin M-J, Chen H, Luo B, Sun J-B. Severe acute pancreatitis in the elderly: etiology and clinical characteristics. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2517–21.
36. Malik AM. Biliary pancreatitis. Deadly threat to the elderly. Is it a real threat? *Int J Health Sci.* 2015;9:35–9.
37. Gullo L, Migliori M, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas.* 2002;24:223–7.
38. Starr ME, Ueda J, Yamamoto S, Evers BM, Saito H. The effects of aging on pulmonary oxidative damage, protein nitration, and extracellular superoxide dismutase down-regulation during systemic inflammation. *Free Radic Biol Med.* 2011;50:371–80.
39. Turnbull IR, Clark AT, Stromberg PE, Dixon DJ, Woolsey CA, Davis CG, et al. Effects of aging on the immunopathologic response to sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:1018–23.
40. Lyon C, Clark DC. Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. *Am Fam Physician.* 2006;74:1537–44.
41. Potts FE, Vukov LF. Utility of fever and leukocytosis in acute surgical abdomens in octogenarians and beyond. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1999;54:M55–8.
42. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162:2269–76.
43. Starfield B, Lemke KW, Bernhardt T, Folds SS, Forrest CB, Weiner JP. Comorbidity: implications for the importance of primary care in “case” management. *Ann Fam Med.* 2003;1:8–14.
44. Mnataganian G, Ryan P, Norman PE, Hiller JE. Accuracy of hospital morbidity data and the performance of comorbidity scores as predictors of mortality. *J Clin Epidemiol.* 2012;65:107–15.
45. Ho T-W, Tsai Y-J, Ruan S-Y, Huang C-T, Lai F, Yu C-J, et al. In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study. *PLoS ONE.* 2014;9:e114866.
46. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JVV, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27:65–75.
47. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:733–42.
48. Akshintala VS, Hutfless SM, Yadav D, Khashab MA, Lennon AM, Makary MA, et al. A population-based study of severity in patients with acute on chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2013;42:1245–50.
49. Roser M, Ortiz-Ospina E, Ritchie H. Life Expectancy. *OurWorldInData.org*. Retrieved from: “<https://ourworldindata.org/life-expectancy>.” 2013.
50. Eurostat. Mortality and life expectancy statistics. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Mortality_and_life_expectancy_statistics. 2022.
51. Pitchumoni CS, Patel NM, Shah P. Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them? *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:798–814.
52. Weitz G, Woitalla J, Wellhöner P, Schmidt KJ, Büning J, Fellermann K. Comorbidity in acute pancreatitis relates to organ failure but not to local complications. *Z Gastroenterol.* 2016;54:226–30.
53. Pedraza-Serrano F, Jiménez-García R, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Esteban-Hernández J, Sánchez-Muñoz G, et al. Comorbidities and risk of mortality among hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain from 2002 to 2014. *Respir Med.* 2018;138:137–43.
54. Menendez ME, Neuhaus V, van Dijk CN, Ring D. The Elixhauser comorbidity method outperforms the Charlson index in predicting inpatient death after orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472:2878–86.
55. Murata A, Ohtani M, Muramatsu K, Matsuda S. Influence of comorbidity on outcomes of older patients with acute pancreatitis based on a national administrative database. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015;14:422–8.
56. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015;63:1272–84.
57. Shin KY, Lee WS, Chung DW, Heo J, Jung MK, Tak WY, et al. Influence of obesity on the severity and clinical outcome of acute pancreatitis. *Gut Liver.* 2011;5:335–9.
58. Moran RA, García-Rayado G, de la Iglesia-García D, Martínez-Moneo E, Fort-Martorell E, Lauret-Braña E, et al. Influence of age, body mass index and comorbidity on major outcomes in acute pancreatitis, a prospective

- nation-wide multicentre study. *United European Gastroenterol J.* 2018;6:1508–18.
59. Hong S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1136–43.
 60. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974;139:69–81.
 61. Frey CF. Gallstone pancreatitis. *Surg Clin North Am.* 1981;61:923–38.
 62. Samanta J, Dhaka N, Gupta P, Singh AK, Yadav TD, Gupta V, et al. Comparative study of the outcome between alcohol and gallstone pancreatitis in a high-volume tertiary care center. *JGH Open.* 2019;3:338–43.
 63. Andersen AM, Novovic S, Ersbøll AK, Hansen MB. Mortality in alcohol and biliary acute pancreatitis. *Pancreas.* 2008;36:432–4.
 64. Bálint ER, Fűr G, Kiss L, Németh DI, Soós A, Hegyi P, et al. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10:17936.
 65. Gardner TB. Acute Pancreatitis. *Ann Intern Med.* 2021;174:ITC17-32.
 66. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:143-149.e9.
 67. Facciorusso A, di Maso M, Serviddio G, Larghi A, Costamagna G, Muscatiello N. Echoendoscopic ethanol ablation of tumor combined with celiac plexus neurolysis in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:439–45.
 68. Kirkegård J, Mortensen MR, Johannsen IR, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Positive predictive value of acute and chronic pancreatitis diagnoses in the danish national patient registry: A validation study. *Scand J Public Health.* 2020;48:14–9.
 69. Floyd JS, Bann MA, Felcher AH, Sapp D, Nguyen MD, Ajao A, et al. Validation of acute pancreatitis among adults in an integrated healthcare system. *Epidemiology.* 2023;34:33–7.
 70. Xiao AY, Tan ML, Plana MN, Yadav D, Zamora J, Petrov MS. The use of international classification of diseases codes to identify patients with pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9:191.
 71. Razavi D, Ljung R, Lu Y, Andrén-Sandberg A, Lindblad M. Reliability of acute pancreatitis diagnosis coding in a National Patient Register: a validation study in Sweden. *Pancreatol.* 2011;11:525–32.
 72. Ribera A, Marsal JR, Ferreira-González I, Cascant P, Pons JM, Mitjavila F, et al. Predicting in-hospital mortality with coronary bypass surgery using hospital discharge data: comparison with a prospective observational study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:843–52.
 73. Guillaumes S, Hoyuela C, Hidalgo NJ, Juvany M, Bachero I, Ardid J, et al. Inguinal hernia repair in Spain. A population-based study of 263,283 patients: factors associated with the choice of laparoscopic approach. *Hernia.* 2021;25:1345–54.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

