

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Valor de la hemoconcentración como predictor temprano de severidad en pancreatitis aguda, en pacientes ingresados en el Hospital México durante el periodo de enero del 2003 a diciembre del 2012: estudio observacional.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Gastroenterología para optar al grado de Especialidad Médica en Gastroenterología

Dra. Carolina Sánchez Valverde

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por haberme brindado con salud para concluir el postgrado, y por todas sus bendiciones a lo largo de mi vida

A Jorge Chavarría

Por haberme apoyado en todo momento, por ser solidario conmigo y por su paciencia. Pero más que nada por su amor.

A mis padres

Por haberme enseñado el valor del trabajo, por su apoyo, sus consejos y valores, además brindado educación académica.

A mis profesores y compañeros de residencia.

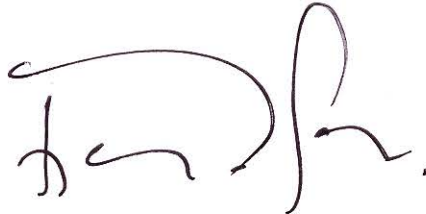
Gracias por apoyarme en mi formación profesional con consejos y ejemplos.

Al personal de Archivo y estadística del Hospital México.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Gastroenterología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de especialista en Gastroenterología”

Dra. Cecilia Díaz Oreiro

Decana o Representante del Decana Sistema de Estudios de Posgrado



Dr. Federico Salom Macaya

Director(a) de Tesis



Dr. Oscar Gonzalez Pacheco

Asesor



Dr. William Piedra Carvajal.

Asesor y Director del Programa de Posgrado en Gastroenterología



Dra. Carolina Sánchez Valverde

Candidato o Candidata

ÍNDICE

Dedicatoria y agradecimientos.....	ii
Aprobación de tesis.....	iii
1. Resumen de la investigación	5
2. Introducción	6
3. Justificación de estudio	8
4. Pregunta de investigación	9
5. Objetivo general.....	9
6. Objetivos específicos.....	9
7. Metodología.....	10
8. Características de la población.....	10
9. Criterios de inclusión de participantes	10
10. Criterios de exclusión de participantes.....	10
11. Métodos estadísticos	11
12. Marco teórico	12
12.1 Pancreatitis aguda: generalidades	12
12.2 Diagnóstico de pancreatitis aguda	12
12.3 Fases de la pancreatitis aguda.....	13
12.4 Fisiopatología de la pancreatitis aguda	13
12.5 Clasificación de la pancreatitis aguda	14
12.6 Predictores de severidad en pancreatitis aguda.....	16
12.7 Datos clínicos relacionados con severidad en pancreatitis aguda... 18	
12.7.1 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	18
12.7.2 Falla orgánica.....	19
12.7. 3 Necrosis.....	21
12.8 Sistemas de puntuación de la severidad en pancreatitis aguda	22
12.8.1 Puntaje de Ranson.....	22
12.8.2 Puntaje de BISAP	26

12.8.3 Puntaje de APACHE II.....	28
12.8.4 Puntaje de Balthazar-necrosis.....	31
12.9 Comparación de sistemas de puntuación en pancreatitis severa	34
12.10 Hidratación en pancreatitis aguda.....	35
12.11 Microcirculación en pancreatitis aguda.....	39
12.12 Hemoconcentración como predictor de severidad	41
12.13 Estudios a favor de la hemoconcentración como predictor de severidad.....	44
12.14 Estudios en contra de la hemoconcentración como predictor de severidad.....	48
12.15 Otros estudios que incluyen a la hemoconcentración.....	53
13. Resultados	54
14. Discusión e interpretación de los resultados	73
15. Conclusiones	77
16. Limitaciones.....	78
17. Recomendaciones	78
18. Anexos.....	79
19. Bibliografía	81

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Complicaciones locales en pancreatitis aguda según la revisión de Atlanta 2012	15
Cuadro 2: Resumen de estudios que utilizan la hemoconcentración como variable predictor de necrosis pancreática y/o muerte	43
Cuadro 3: Sexo, edad y días de internamiento de la población de estudio	55
Cuadro 4: Incidencia de etiologías en los pacientes con pancreatitis no biliar	56

Cuadro 5: Proporción de hemoconcentración al ingreso hospitalario según sexo.....	57
Cuadro 6: Distribución de frecuencias y porcentual de la evolución de la hemoconcentración	58
Cuadro 7: Distrubución porcentual de la evolución de la hemoconcentración según sexo	59
Cuadro 8: Distribución porcentual de la hemoconcentración al ingreso según severidad de la pancreatitis (Ranson)	60
Cuadro 9: Distribución porcentual de la hemoconcentración al ingreso según la severidad de la pancreatitis (BISAP al ingreso y 48 horas).....	60
Cuadro 10: Distribución porcentual de la hemoconcentración al ingreso según la severidad de la pancreatitis (APACHE II al ingreso y 48 horas).....	61
Cuadro 11: Distribución porcentual de la hemoconcentración al ingreso según la severidad de la pancreatitis (Balthazar)	61
Cuadro 12: Distrubución de frecuentes y porcentual de la severidad de la pancreatitis y días de internamiento	62
Cuadro 13: Distribución porcentual de la severidad de la pancreatitis según sexo.....	63
Cuadro 14: Distribución porcentual de la severidad de la pancreatitis según evolución de la hemoconcentración	63
Cuadro 15: Promedio de litros de suero administrados al pacientes al ingreso	64
Cuadro 16: Distribución porcentual de la severidad de la pancreatitis según marcadores de severidad: Ranson, BISAP, y hemoconcentración.....	65
Cuadro 17: Resumen del modelo de regresión logística inicial para la severidad de la pancreatitis.....	67
Cuadro 18: Resumen del modelo de regresión logística final para la severidad de la pancreatitis.....	68
Cuadro 19: Características predictivas del modelo logístico final	69

Cuadro 20: Resumen del modelo de regresión logística para la severidad de la pancreatitis utilizando el criterio de BISAP	70
Cuadro 21: Características predictivas del modelo logístico final	72

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Puntaje de Marshall.	16
Tabla 2: Puntaje de Ranson: pancreatitis no biliar	26
Tabla 3: Puntaje de Ranson: pancreatitis biliar	26
Tabla 4: Puntaje de BISAP	28
Tabla 5: Puntaje de APACHE II	30
Tabla 6: Puntaje de Balthazar necrosis	33
Tabla 7: Puntaje de EPIC	33

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Hematocrito promedio según grupo de edad	57
Gráfico 2: Proporción de sujetos con pancreatitis severa según nivel del hematocrito al ingreso hospitalario	66
Gráfico 3: Curvas de sensibilidad y especificidad para el modelo de regresión logística final	68
Gráfico 4: Curvas de sensibilidad y especificidad para el modelo de regresión logística utilizando el criterio de BISAP	71
Gráfico 5: Probabilidades predichas de evolución a pancreatitis severa	73

INDICE DE FIGURA

Figura 1: Esquema representativo del procedimiento realizado en los pacientes asignados aleatoriamente a laparotomía temprana	24
--	-----------

1. RESUMEN

El estudio es de tipo descriptivo, observacional y prospectivo.

Objetivo: Determinar si la hemoconcentración es un predictor de severidad temprana en pancreatitis aguda, durante el periodo de enero del 2003 a diciembre del 2012, en el Hospital México; así como comparar la hemoconcentración contra los sistemas de puntuación ya validados tales como: Ranson, BISAP, APACHE II Y Balthazar necrosis. *Métodos:* Se estudiaron 745 pacientes, no obstante posterior a la aplicación de criterios de exclusión, se incluyeron 109 sujetos, los cuales tenían un promedio de edad de 55,69 años de edad, 47 (43,12%) eran hombres y 62 (56,88%) mujeres. Se tomaron los datos del expediente médico consignando: tiempo de evolución del inicio de los síntomas, etiología de pancreatitis, hematocrito al ingreso y a las 48 horas, puntaje de Ranson, BISAP, APACHE II Y Balthazar necrosis, cantidad en litros de soluciones intravenosas administradas y evolución clínica. *Resultados:* el hematocrito al ingreso presentó una sensibilidad de 45%, una especificidad de 81.58%, con un valor predictivo positivo de 51.72% y un valor predictivo negativo de 77.50%, para pancreatitis aguda severa, siendo, en el presente estudio, el mejor predictor de severidad cuando se comparó contra: Ranson, BISAP, APACHE II Y Balthazar. *Conclusión:* La hemoconcentración definida por un hematocrito $\geq 44\%$ en varones y $\geq 40\%$ en mujeres, fue el mejor predictor de pancreatitis aguda severa en el presente estudio, siendo superior a los sistemas de puntuación ya validados (Ranson, BISAP, APACHE II Y Balthazar necrosis).

2. INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda se define como una inflamación súbita de la glándula pancreática. Esta patología involucra un amplio espectro de enfermedad, que comprende desde edema parenquimatoso leve hasta pancreatitis severa necrotizante o hemorrágica (1). La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan un curso leve, no obstante, de un 15-20% progresan a pancreatitis aguda severa y/o fulminante, definida como la presencia de falla orgánica persistente; asociando una mortalidad que alcanza hasta un 30% (2).

La habilidad para predecir el curso de ésta patología puede ayudar a identificar pacientes con riesgo incrementado de desarrollar pancreatitis severa y de esta manera, identificar cuales pacientes deben ingresar a la unidad de terapia intensiva e iniciar reanimación vigorosa con soluciones intravenosas, corrección de alteraciones metabólicas e instauración de terapia específica.

En consecuencia, se han descrito múltiples sistemas de puntuación y marcadores de severidad tempranos, con el fin de predecir, cuales pacientes desarrollarán pancreatitis aguda severa y por lo tanto, quienes requerirán de un manejo más agresivo con ingreso a la unidad de terapia intensiva e instauración de terapia oportuna

Entre los scores y marcadores de severidad descritos se encuentran: Ranson, APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), Glasgow, BISAP (BedsidelIndex for Severity in Acute Pancreatitis), PCR (reacción en cadena de polimerasa), elastasa polimorfonuclear, interleuquina 6, tripsinógeno, entre otros; con el defecto de que algunos de ellos requieren al menos 48 horas o son onerosos. De esta manera, en las guías de diagnóstico y tratamiento de pancreatitis (3), se ha expuesto a la hemoconcentración (hematocrito $\geq 44\%$ en varones y $\geq 40\%$ en mujeres), como predictor de severidad, con la ventaja de

que es un estudio de rutina, accesible y de bajo costo; no obstante, en la literatura mundial se han realizado estudios para evaluar su validez, encontrando resultados contradictorios (4).

Dentro de la literatura internacional revisada respecto al valor del hematocrito como marcador pronóstico de severidad en pancreatitis aguda se han publicado varios estudios, dentro de los cuales se encuentran: Brown y Orav (5), los cuales realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles con 128 pacientes, que concluyó que la hemoconcentración sostenida por más de 24 horas es el mejor predictor de pancreatitis necrotizante y falla orgánica. Además Baillargeon et al (6), en un estudio de casos y controles determinó que la hemoconcentración al ingreso o por mas de 24 horas fue un factor de riesgo importante para el desarrollo de necrosis pancreática. Por otro lado Lankisch y Mahlke (7), en un estudio prospectivo de 11 años de seguimiento, con 316 pacientes, concluyó que la hemoconcentración no correlacionó con falla orgánica o muerte, no obstante se identificó como un alto factor predictivo negativo de severidad. Así mismo, Remes y Duarte (8), en un estudio retrospectivo con 336 pacientes afirman que la hemoconcentración no predice una presentación severa de pancreatitis, sino mas bien es un buen predictor negativo de severidad .

Por esta razón y ante las afirmaciones antes expuestas, y dado que no tenemos estudios en Costa Rica que validen al hematocrito como predictor temprano de severidad en pancreatitis agudas, se desea realizar este estudio con el fin de evaluar su utilidad en dicha patología.

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Aproximadamente 15-20% de las personas con pancreatitis aguda desarrollan una presentación severa, la cual conlleva una mortalidad del 30% ; dicha condición esta íntimamente relacionada con el desarrollo de falla multiorgánica, necrosis pancreática y sepsis.

En consecuencia, se han descrito múltiples sistemas de puntuación y marcadores de severidad tempranos, con el fin de predecir cuales pacientes desarrollarán pancreatitis aguda severa y por lo tanto, quienes requerirán de un manejo más agresivo con: ingreso a la unidad de terapia intensiva, reanimación vigorosa con fluidoterapia, corrección de alteraciones metabólicas e instauración de terapia específica.

Entre los marcadores de severidad descritos se encuentran: Ranson, APACHE, Glasgow, BISAP, PCR, tripsinógeno, entre otros; con el defecto de que algunos de ellos requieren al menos 48 horas o son onerosos. De esta manera, en las guías de diagnóstico y tratamiento de pancreatitis, se ha expuesto a la hemoconcentración (hematocrito $\geq 44\%$ en varones y $\geq 40\%$ en mujeres), como predictor de severidad con la ventaja de que es un estudio de rutina, accesible y de bajo costo, no obstante, en la literatura mundial se han reproducido estudios para evaluar su validez, encontrando resultados contradictorios.

De esta manera, mediante este estudio se desea evaluar la utilidad del como predictor temprano se severidad en pancreatitis aguda.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es la hemoconcentración un predictor temprano confiable de severidad en pancreatitis aguda?

OBJETIVOS

5. OBJETIVO GENERAL

- Determinar si la hemoconcentración es un predictor de severidad temprana en pancreatitis aguda.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Cuantificar los pacientes que ingresan al Hospital México, con diagnóstico de pancreatitis aguda durante el periodo de enero del 2003 a diciembre del 2013.
- Clasificar a los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda que presenten al ingreso un valor de hematocrito $\geq 44\%$ en caso de los varones y $\geq 40\%$ en las mujeres.
- Establecer si los pacientes con hemoconcentración desarrollan pancreatitis severa con más frecuencia que los que no presentan este rasgo.
- Comparar la severidad de pancreatitis en pacientes que presenten hemoconcentración persistente contra los pacientes que lograron disminución de la hemoconcentración durante las primeras 48hr de ingreso.
- Cuantificar la cantidad en volumen de soluciones intravenosas administrada a los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda y hemoconcentración durante las primeras 48hrs.
- Determinar si la hemoconcentración correlaciona con los sistemas de puntuación de severidad ya establecidos: BISAP, Ranson, APACHE II y Balthazar necrosis.

- Comparar la hemoconcentración como predictor de severidad contra un parámetro de severidad ya establecidos: BISAP, Ranson, APACHE II y Balthazar necrosis.

7. METODOLOGÍA

El estudio es de tipo observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo. Que se basa en la revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados en el hospital México con diagnóstico de pancreatitis aguda durante el periodo de enero del 2003 a diciembre del 2012.

Se confeccionó una base de datos para la recolección de las variables estudiadas. Ver anexo.

8. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se analizarán todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, ingresados en el Hospital México durante el periodo de enero del 2003 a diciembre del 2012 que cumplan con los criterios de inclusión y no tengan exclusión respectiva: 745 pacientes en total según el departamento de estadística del Hospital México.

9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PARTICIPANTES:

- Pacientes femeninos o masculinos mayores de 18 años.
- Cualquier etnia.
- Con diagnóstico de pancreatitis aguda de cualquier etiología: biliar, medicamentosa, por alcohol, metabólica, criptogénica.
- Sintomatología de <24 horas de evolución

10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PARTICIPANTES:

- Pacientes con diagnóstico realizado en otros centros.

- Pacientes con síntomas de mas de 24horas de evolución.
- Embarazadas o brindando lactancia.
- Menores de edad
- Pacientes con Neoplasias Pancreáticas.
- Pancreatitis crónica
- Pancreatitis recurrente

11. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se realizó una comparación bivariante para medir la asociación de la hemoconcentración y los marcadores de severidad ya validados: Ranson, APACHE II, BISAP y Balthazar necrosis; utilizando la prueba del chi cuadrado de Pearson.

De forma bivariada se comparó la pancreatitis contra la hemoconcentración, y posteriormente contra los demás marcadores de severidad ya validados: Ranson, APACHE II, BISAP y Balthazar necrosis.

Se realizaron dos modelos de regresión logística multivariante para comparar la efectividad de la hemoconcentración y BISAP: como variable dependiente se utilizó si el paciente presentaba una pancreatitis severa o no; y como variable independiente el marcador de severidad BISAP, la hemoconcentración y el sexo.

12. MARCO TEÓRICO

12.1 PANCREATITIS AGUDA GENERALIDADES

La pancreatitis aguda es una enfermedad frecuente y potencialmente letal del sistema digestivo; en Estados Unidos durante el 2009 fue el diagnóstico de egreso más frecuente, representando 210000 hospitalizaciones y un costo de 2.6 billones de dólares por año. Ésta patología presenta un gran espectro de severidad: presentándose mayormente como una pancreatitis leve (80% de los casos), con una mortalidad de 1-2%; y en un 20% de los casos desarrollando una pancreatitis severa caracterizada por síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, necrosis y falla orgánica, con una mortalidad de 10-39% (2) (9).

Lo más preocupante, es que su incidencia sigue en aumento (9), y a pesar de los recientes avances en cuidados críticos la tasa de mortalidad de la pancreatitis aguda severa persiste invariable (10).

12.2 DIAGNÓSTICO

La pancreatitis aguda se define como una inflamación súbita de la glándula pancreática, caracterizada por dolor abdominal y elevación plasmática de enzimas pancreáticas. Para realizar el diagnóstico de pancreatitis aguda, se requiere 2 de 3 características: 1) Dolor abdominal de inicio agudo, en epigastrio o cuadrante superior izquierdo, constante, con irradiación a la espalda y /o pecho, persistente y severo; 2) elevación de al menos tres veces el valor superior normal de lipasa o amilasa; y 3) imágenes de pancreatitis en la tomografía computada, resonancia magnética o ultrasonido transabdominal (11).

12.3 FASES DE LA PANCREATITIS AGUDA:

Según el consenso de Atlanta del 2012, se han descrito dos fases en la pancreatitis aguda: una temprana (durante la primera semana del diagnóstico), caracterizada por una respuesta inflamatoria sistémica y/o falla orgánica como resultado de la respuesta del huésped a la lesión pancreática local; y una tardía (>1semana), que se caracteriza por la persistencia de signos sistémicos de inflamación o por la presencia de complicaciones locales, sin embargo es importante destacar que esta fase ocurre solo en personas con pancreatitis moderada severa o severa. De esta manera, se ha observado que los fallecimientos en las primeras 2 semanas de hospitalización se atribuyen a la falla orgánica, y que los fallecimientos después de 2 semanas son generalmente causadas por necrosis infectada o complicaciones de la necrosis estéril. (3)

12.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA PANCREATITIS AGUDA

La pancreatitis aguda involucra una cascada de eventos. Inicialmente hay una activación del tripsinógeno dentro del páncreas y una subsecuente activación de otros zimógenos, lo cual lleva a autodigestión pancreática e inflamación.

Normalmente, el tripsinógeno se convierte en tripsina con la escisión de una cadena peptídica corta expuesta, llamada péptido de activación del tripsinógeno (TAP), esta escisión producida normalmente a través de la acción de la enteroquinasa o por una segunda molécula de tripsina dentro de la luz intestinal. Este TAP y los niveles altos de calcio intrapancreático son mecanismos para prevenir la activación intrapancreática del tripsinógeno. Sin embargo, durante una pancreatitis aguda los niveles de activación del tripsinógeno exceden la capacidad de los mecanismos de protección, llevando a la autodigestión del parénquima pancreático.

La activación de zimógenos y autodigestión, llevan a una respuesta inflamatoria local. Estos mediadores inflamatorios son liberados también a la circulación general, resultando en un sistema de activación de leucocitos mediados por citoquinas. De esta manera, la severidad de la pancreatitis aguda es determinada por la respuesta inflamatoria sistémica.

Los leucocitos activados, entran a la circulación sistémica, alcanzando la microcirculación pulmonar, migrando posteriormente al intersticio pulmonar, resultando en aumento de permeabilidad endotelial, congestión pulmonar, colapso alveolar, pérdida de “compliance” pulmonar y el desarrollo de una falla respiratoria, entre otros. Frecuentemente, el SRIS en pancreatitis aguda severa también compromete los riñones, hígado, intestino y corazón.

12.5 CLASIFICACIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

Según la clasificación de Atlanta del 2012 (11), la pancreatitis aguda se divide en 2 grandes categorías:

1. Pancreatitis edematosa o intersticial: forma más frecuente de presentación de pancreatitis, se caracteriza por edema pancreático, datos de inflamación de grasa peripancreática y fluido peripancreático. Ésta presentación usualmente resuelve en una semana.
2. Pancreatitis necrotizante: áreas focales o difusas de parénquima pancreático no viable de > 3cm de tamaño o > 30% del páncreas, casi siempre involucra tanto al páncreas como a los tejidos peripancreáticos.

De acuerdo a la severidad, la pancreatitis aguda se divide en:

1. Pancreatitis aguda leve: cuando hay ausencia de datos de falla multiorgánica o complicaciones tanto locales (ver cuadro 1), como sistémicas.

2. Pancreatitis aguda moderada: cuando se presenta falla orgánica transitoria (<48 horas), complicaciones locales o exacerbaciones de enfermedad comórbida, no obstante presenta una mortalidad mas baja que la severa.
3. Pancreatitis aguda severa: presencia de falla orgánica persistente (mas de 48 horas), definida por un puntaje mayor o igual a 2 en cualquier sistema (renal, cardiovascular o respiratorio), según el score de Marshall (ver tabla 1).

CUADRO 1: Complicaciones locales en pancreatitis aguda según la revisión de Atlanta 2012

Complicaciones locales
Colecciones líquidas peripancreáticas
Necrosis pancreática y peripancreática (estéril o infectada)
Pseudoquistes
Necrosis no organizada (sin pared)
Disfunción del vaciamiento gástrico
Trombosis portal
Trombosis portal o esplénica
Necrosis colónica

TABLA 1. Puntaje de Marshall.

Órgano	Puntaje				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal					
Creatinina, mg/dl	<1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.7-4.9	>4.9
Presión arterial sistólica, mmHg	>90	<90, con respuesta a volumen	<90, sin respuesta a volumen	<90, pH <907.3	<90, pH <907.2
Para pacientes no ventilados:					
Oxígeno suplementario (L/min)	FiO ₂				
Aire ambiente	21				
2	25				
4	30				
6-8	40				
9-10	50				

12.6 PREDICTORES DE SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA

Como se expuso previamente, aproximadamente el 20% de las personas con pancreatitis aguda desarrollarán una pancreatitis severa, la cual esta asociada a una intensa respuesta inflamatoria, complicaciones locales y sistémicas, estancias hospitalarias prolongadas, y un aumento significativo en la morbilidad y mortalidad. En estos pacientes, la respuesta inflamatoria aguda

puede progresar a un síndrome de respuesta inflamatorio sistémica (SRIS), falla orgánica y/o necrosis pancreática (PNEC). Sin embargo, la respuesta individual del paciente a la lesión pancreática es muy variable y a menudo impredecible (12).

Debido a lo anterior, se han desarrollado múltiples estudios con el fin de establecer al ingreso, indicadores que predigan el riesgo de desarrollar una pancreatitis aguda severa; con el fin de identificar tempranamente quienes se verán beneficiados con el ingreso a una unidad de cuidados intensivos y una terapia agresiva.

Como predictores tempranos de severidad se han descrito datos clínicos (SIRS, falla orgánica), pruebas de laboratorio (el hematocrito, el nitrógeno ureico plasmático, la proteína C reactiva, entre otros), exámenes de gabinete (tomografía computada y resonancia magnética), y sistemas de puntuación ya validados, con el fin de asistir la decisiones de los médicos en cuanto al riesgo de severidad en pacientes con pancreatitis aguda.

Dentro de las pruebas de laboratorio utilizadas se encuentran: el hematocrito, el nitrógeno ureico plasmático, la proteína C reactiva, tripsinógeno urinario, tripsinógeno 2 y amiloide A, entre otros; no obstante, algunos autores coinciden en que el hematocrito y el nitrógeno ureico pueden asistir a los médicos en las decisiones que atañen a los pacientes con pancreatitis aguda, sin embargo otros afirman que no hay ninguna prueba de laboratorio individual práctica, disponible o lo suficientemente exacta para predecir la gravedad en pacientes con pancreatitis aguda (13); afirmando que incluso la proteína C reactiva (PCR), que es el marcador inflamatorio más ampliamente estudiado en pancreatitis aguda, no es práctico, ya que toma 72horas a ser preciso y las enzimas pancreáticas estudiadas solo están disponibles para ensayos clínicos.

La definición de severidad en pancreatitis también se ha realizado mediante la implementación de sistemas de puntaje ya validados, entre estos están: Ranson con un puntaje ≥ 3 , APACHE II ≥ 8 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), BISAP ≥ 3 (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) y Balthazar necrosis ≥ 7 (13). No obstante, algunos son engorrosos, otros requieren 48 horas para ser precisos, y cuando la puntuación demuestra enfermedad severa, la condición del paciente es evidente independientemente de la puntuación (14); así mismo, todos los sistemas de puntuación poseen un valor predictivo positivo mediocre para distinguir la severidad en pancreatitis aguda.

La tomografía computarizada y/o resonancia magnética, no pueden determinar con fiabilidad la gravedad de la pancreatitis aguda al inicio del curso clínico de la misma, ya que, la necrosis normalmente no está presente en la admisión y puede desarrollarse después de 24 a 48 h (15) (16). No obstante, recientemente se describió un nuevo método para evaluar severidad en pancreatitis aguda sin requerir medio de contraste y sin evaluar necrosis (17)(ver mas adelante).

En síntesis, ningún sistema de puntuación, laboratorio o estudio de gabinete es capaz de cubrir toda la gama de problemas asociados con el tratamiento y la evaluación de pancreatitis aguda.

12.7 DATOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA

12.7.1 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica persistente en pancreatitis aguda:

La respuesta inflamatoria es la responsable por mucho de la morbilidad y mortalidad en pancreatitis aguda, ésta, es independiente del evento o proceso que desencadenó la inflamación pancreática y de la extensión del daño

pancreático, por lo que se considera que la genética de cada paciente influye en la intensidad de la respuesta inflamatoria del pacientes y del desenlace clínico (13).

Durante la fase temprana de la pancreatitis aguda (dentro de la primera semana), la muerte se produce como resultado del desarrollo, la persistencia, y la naturaleza progresiva de la disfunción de órganos (13); esta falla orgánica parece estar relacionada con el desarrollo y persistencia de SRIS. Aunque la presencia de SRIS durante las 24h iniciales tiene una alta sensibilidad para predecir la falla orgánica y la mortalidad, la presencia de SRIS carece de especificidad para la enfermedad grave (41%). La falta de especificidad es debido al hecho de que la presencia de SRIS no es tan importante como su persistencia. Por esta razón, los pacientes con SRIS persistentes, en particular aquellos que presentan taquipnea y / o taquicardia, deben ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos o unidad similar para la hidratación intravenosa agresiva y un estrecho seguimiento.

Mofidi y colaboradores realizaron un análisis prospectivo con 759 pacientes ingresados por pancreatitis aguda, en este estudio se determinó que pacientes con SRIS persistente presentaron una mortalidad del 25%, en comparación con las personas que presentaron al ingreso SRIS que no fue persistente, los cuales tuvieron una mortalidad del 8%; así mismo, las personas que nunca desarrollaron respuesta inflamatoria sistémica presentaron una mortalidad de 0% (18).

12.7.2 Falla orgánica:

Aproximadamente el 10% de los pacientes con pancreatitis intersticial desarrollan falla orgánica (definida por presión arterial sistólica: <90 mmHg, insuficiencia respiratoria: PaO₂ <60 mg Hg, insuficiencia renal: creatinina ≥2 mg/dL después de rehidratación, o sangrado gastrointestinal: >500 mL/24 h),

pero en la mayoría de casos es temporal y con una mortalidad muy baja. No obstante, la prevalencia de falla orgánica en la pancreatitis necrotizante es del 54% (29-78%), siendo ésta mayor en pacientes con necrosis infectada (34-89%), que en pacientes con necrosis estéril (45-73%) (3); así mismo se ha observado que la mortalidad en ausencia de falla orgánica es de 0%, con falla orgánica de un solo órgano 3% y con falla multiorgánica es de 47%. (3)

La sobrevida entre pacientes con falla orgánica a la admisión correlaciona con la duración de la misma, en consecuencia, los pacientes que corrigen la falla orgánica dentro de las primeras 48 horas de admisión presentan una mortalidad cercana a 0, en contraparte, los pacientes que persisten con falla orgánica por más de 48 horas tienen una mortalidad de 36%.(3) . Johnson y colaboradores (19), realizaron un estudio con 290 pacientes en el que se determinó que la duración de la falla orgánica en la primera semana estaba fuertemente asociado a aumento de riesgo de muerte y de complicaciones locales, de esta manera 38 personas con FO persistente (>48 horas) fallecieron, en comparación con los pacientes que presentaron FO temporal en el que solamente falleció uno. De esta manera, se concluye que la resolución de la falla orgánica en menos de 48 horas se asoció con buen pronóstico, no así los pacientes con FO persistente. Lytras y colaboradores (20), desarrollaron un estudio con el fin de evaluar el significado clínico de la falla orgánica persistente (>48 horas), en pancreatitis aguda severa; concluyendo que los pacientes con falla orgánica dentro de los primeros 5 días posterior al inicio de los síntomas asociado a pancreatitis necrotizante, presentó un aumento de mortalidad de 39% (respecto a los pacientes que presentaron solo pancreatitis necrotizante), y un aumento de la incidencia de necrosis infectada (46% los pacientes con FO vs 21% pacientes sin FO).

En conclusión la persistencia y/o progresión de una falla orgánica única a una falla multiorgánica es el mayor determinante de alta mortalidad asociada a falla orgánica durante la admisión (21).

12.7.3 Necrosis:

La pancreatitis necrotizante tiene un pronóstico más grave y una tasa de mortalidad más alta que la pancreatitis intersticial, se estima que la pancreatitis necrotizante se presenta en aproximadamente 17% (8-39%), del totalidad de pancreatitis, con una mortalidad entre 7-47%, siendo esta mayor si se asocia a falla orgánica (22)

En cuanto a la relación entre necrosis pancreática y falla orgánica, Tenner y colaboradores publicaron un estudio que enrolo a 51 pacientes con pancreatitis aguda necrotizante, documentando la presencia de falla orgánica en 26 de éstos pacientes. La mortalidad de los pacientes con pancreatitis necrotizante que no desarrollaron falla orgánica fue de 0%, mientras que si desarrollaban falla orgánica tuvieron una mortalidad de 15.4%, y los pacientes con falla multiorgánica (presencia de dos de los criterios antes descritos), fallecieron en un 36.4%; además no se encontró relación entre el desarrollo de falla orgánica y la extensión de la necrosis pancreática(22). Esta misma observación se describe en el estudio de Pérez y colaboradores (23) , en el cual el 52% de los pacientes con necrosis pancreática desarrollo falla orgánica, sin embargo, se describe que los pacientes con necrosis pancreática extensa no presentaron aumento de prevalencia de necrosis infectada, falla orgánica o falla multiorgánica. En contra parte un estudio retrospectivo multicéntrico en India notó la asociación entre la extensión de necrosis, falla orgánica y muerte. En este reporte, la falla orgánica ocurrió en 5% de los pacientes que presentaban <30% necrosis, comparado con 24% de los que presentaban necrosis del 30-50% y 50% con los que presentaban necrosis de >50% (24). En conclusión la pancreatitis necrotizante esta asociada a mal pronóstico, y aunque hay datos conflictivos sobre la relación entre falla orgánica y extensión de la necrosis, hay evidencia para pensar que la extensión de la necrosis puede asociarse a peor pronóstico (21)

Debido a la severidad en pancreatitis aguda asociada a la necrosis, se han buscado marcadores tempranos para detectar la misma: por ejemplo la proteína C-reactiva (PCR), es un parámetro útil para diferenciar la pancreatitis necrotizante de la intersticial, ya que con un valor $\geq 150\text{mg/L}$ en las primeras 72 horas correlaciona con presencia de necrosis, con una sensibilidad y especificidad $\geq 80\%$, no obstante ya que el pico lo realiza entre las 36-72 horas post admisión, no es útil para evaluar severidad al ingreso (25) (26). Por otro lado, la puntuación de Ranson necesita 48 horas para su evaluación.

Dentro de los marcadores individuales que se han asociado al desarrollo de pancreatitis necrotizante se encuentra la hemoconcentración, el cual según algunos estudios (6) (5), es un marcador fidedigno de necrosis pancreática con un valor predictivo positivo de 68%, un valor predictivo negativo de 85%, sensibilidad de 94% y especificidad 69%, no obstante existen otros estudios que contradicen dicha información (7). Sin embargo, en las guías internacionales de pancreatitis aguda se sigue recomendando considerar a la hemoconcentración como un aliado en el pronóstico de severidad y necrosis en los pacientes.

12.8 SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA

A continuación se desarrolla cada puntaje de severidad validado, incluidos en el presente estudio:

12.8.1 PUNTAJE DE RANSON:

En 1974, Ranson y cols (27), publicaron un estudio con 100 pacientes (21 mujeres y 79 varones), admitidos en el Hospital de Bellevue en Nueva York, en el periodo de enero de 1971 a octubre de 1972, con el diagnóstico de pancreatitis aguda. Dicho estudio se diseñó, con el objetivo de evaluar métodos para identificar rápidamente los pacientes con pancreatitis aguda, y evaluar el rol

de la cirugía temprana (previamente descrita por Lawson). Cabe destacar que en dicha población, la principal causa de la pancreatitis fue alcohol en 74 pacientes, seguida por pancreatitis biliar en 14 pacientes e hipertrigliceridemia en 4 pacientes.

El diagnóstico de pancreatitis aguda en este estudio, se realizó en pacientes con dolor abdominal, vómitos, y amilasa mayor de 200 unidades Somogyi en 73 pacientes, y en los 27 pacientes restantes, el diagnóstico se confirmó mediante autopsia.

El período inicial de evaluación incluyó las primeras 48 horas después de admisión o postoperatorio. En los primeros 10 pacientes, el tratamiento se aleatorizó, asignando según fecha de ingreso, un manejo no quirúrgico (en 6 pacientes), el cual consistía en la colocación de una sonda nasogástrica a succión, soluciones intravenosas, antibióticos (ampicilina 2g c/6horas), y tratamiento de soporte; mientras que el tratamiento quirúrgico, realizado en los 4 pacientes restantes, constaba de una colecistectomía, gastrostomía y yeyunostomía con drenaje pancreático e irrigación (en la cabeza, cuerpo y cola del páncreas, espacio subfrénicos izquierdo y derecho), en las primeras 48 horas de admisión.

Posteriormente los primeros 40 pacientes, fueron considerados para tratamiento aleatorizado si presentaban algunas de las siguientes características: hipotensión refractaria a volumen intravenoso, insuficiencia respiratoria que requiriera intubación, o secuestro continuo de líquido (calculado mediante la sustracción de excretas al volumen intravenoso recibido), no obstante, se observó, que algunos pacientes sin estas características presentaban enfermedad severa o fallecían. Un análisis preliminar de los primeros 40 pacientes, indicó la asociación entre la elevación de nitrógeno ureico ($>20\text{mg/ml}$), leucocitosis de $>13\ 000/\text{mm}^3$, glicemia ($>150\text{mg/dl}$), y amilasa (>1500 unidades Somogyi); con severidad de la enfermedad en las primeras 24

horas; igualmente, identificó la asociación con pancreatitis severa, con una disminución de calcio a <8 mg/dl, presión arterial de oxígeno <65 mmHg, déficit de base de >4 Meq/L, o secuestro de >3 500 ml de líquido durante las primeras 48 horas. Por lo anterior, en los 60 pacientes subsecuentes, los pacientes que presentaron 3 o más de estos signos (8 pacientes en total), se aleatorizaron para recibir tratamiento quirúrgico o conservador; notando que los pacientes sometidos a cirugía presentaban mayor cantidad de complicaciones respiratorias y de sepsis intraabdominal, con mayor tiempo de estancia hospitalaria en cuidados intensivos, así mismo, se evidenció que el remover al tejido pancreático comprometido, no alteró el desarrollo de posterior insuficiencia respiratoria, renal y complicaciones infecciosas. Finalmente, la mortalidad en ambos grupos fue similar.

Dentro de los resultados publicados se determinó que el 62% de los pacientes con más de 3 puntos fallecieron, y el 33% adicional presentaron una pancreatitis aguda severa, mientras que 9 pacientes con menos de estos 3 puntos presentaron una enfermedad severa que llevó a 2 de ellos a la muerte.

Finalmente, con el análisis de la totalidad de la población se determinaron los valores y características con valor pronóstico significativo que correlacionaban con mortalidad y/o morbilidad, dando origen a los conocidos criterios de Ranson. Respecto al hematocrito, no se consideró un criterio de mal pronóstico, pese a que ya había sido descrito por Gray y Rosenman (28), en un estudio realizado entre 1952-1960 que incluyó 174 pacientes, donde se concluyó que la hemoconcentración a la admisión (definido por hemoglobina mayor a 16.5 g/ dL), era un signo de mal pronóstico con una mortalidad de 17.3%; esto, justificado por la frecuencia de anemia entre las personas alcohólicas. No obstante, se describió que la caída de más del 10% del mismo presentaba aumento en la mortalidad y morbilidad.

FIGURA1. Esquema representativo del procedimiento realizado en los pacientes asignados aleatoriamente a laparotomía temprana. (20)

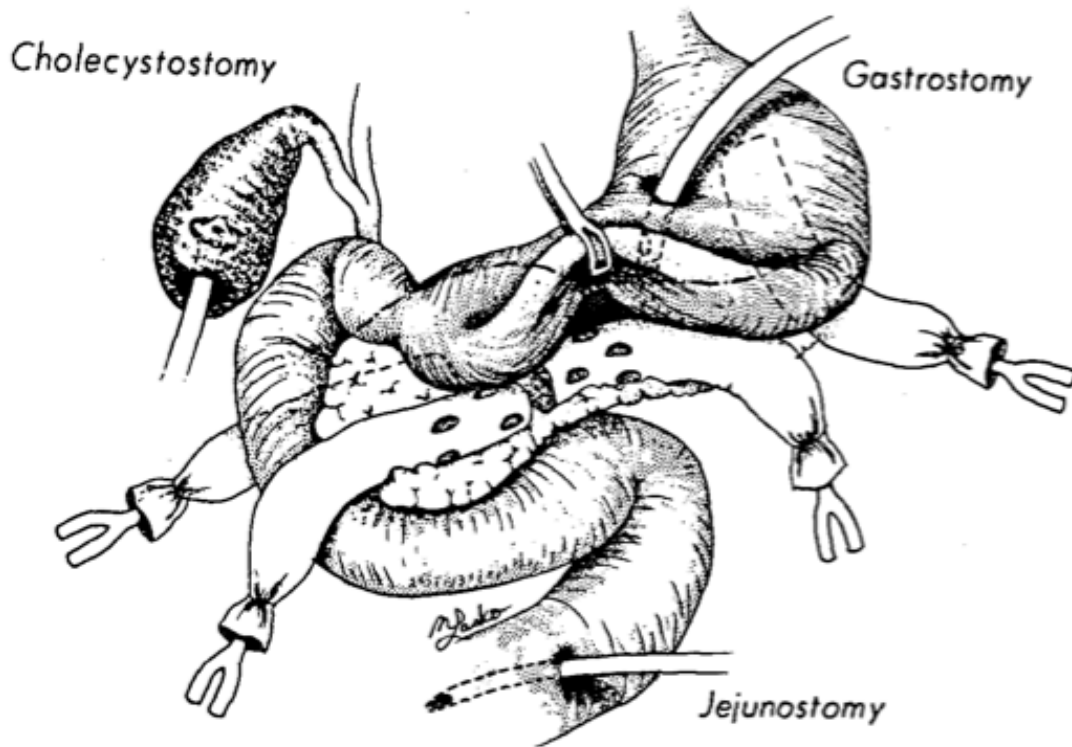


FIG. 2. Diagrammatic representation of operative procedure carried out in patients randomly assigned to early laparotomy.

En la aplicación práctica, los criterios de Ranson, tienen la desventaja de requerir 48 horas para completar la evaluación, en general, un puntaje <3 conlleva a una mortalidad del 0-3%, mientras que un puntaje ≥ 3 tiene una mortalidad de 11-15%, y cuando el puntaje es ≥ 6 la mortalidad puede ser hasta de 40%. Un metaanálisis con 12 series publicadas y 1307 pacientes, utilizando los criterios de Ranson reportan una sensibilidad para predecir una pancreatitis aguda severa del 75% con una especificidad de 77%, un valor predictivo positivo de 49%, y un valor predictivo negativo del 91%(29). No obstante, un metaanálisis que evaluó 110 estudios, con el objetivo de evaluar el poder de

predicción de severidad en pancreatitis aguda con los criterios de Ranson, concluye que éste provee un valor predictivo pobre para pancreatitis aguda severa (30); así mismo, se ha demostrado que el puntaje de Ranson no discrimina la pancreatitis necrotizante estéril de la infectada (31) (32).

TABLA 2. Puntaje de Ranson: pancreatitis no biliar.

Admisión	Durante las primeras 48 horas
Edad >55 años.	Caída de hematocrito >10%
Leucocitos >16.000/uL.	Ascenso de BUN> mayor de 5 mg/dL.
Glucemia >200 mg/dL.	PO2 arterial <60 mm Hg.
Lactato deshidrogenasa (LDH) >350 unidades/L.	Calcio sérico <8 mg/dL.
Aspartato aminotransferasa (AST) >250 unidades/L.	Déficit de bases >4 meq/L.
	Secuestro estimado de fluidos >6 L.

TABLA 3. Puntaje de Ranson: pancreatitis biliar.

Admisión	Durante las primeras 48 horas
Edad >70 años.	Caída de hematocrito >10%
Leucocitos >18.000/uL.	Ascenso de BUN> mayor de 2mg/dL.
Glucemia >220 mg/dL.	Calcio sérico <8 mg/dL.
Lactato deshidrogenasa (LDH) >400 unidades/L.	Déficit de bases >5 meq/L.
Aspartato aminotransferasa (AST) >250 unidades/L.	Secuestro estimado de fluidos >4 L.

12.8.2 BISAP (*Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*)

La puntuación, fue desarrollada utilizando la base de datos de Cardinal Health, la cual registra signos vitales, exámenes de laboratorio, comorbilidades, datos del examen físico, y diagnósticos. En total, se implicó a 17992 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, teniendo la participación de 212 hospitales entre el año 2000 al 2001. El propósito de su creación, era desarrollar

un sistema de puntuación, para estratificar a los pacientes según el riesgo de mortalidad intrahospitalaria (33).

Se examinaron los datos obtenidos dentro de las primeras 24 horas de hospitalización, considerando: factores de riesgo individuales de Ranson (edad, leucocitos, glucosa, BUN, AST, DHL y calcio), la presencia de derrame pleural en la radiografía de tórax, la hemoconcentración, la respuesta inflamatoria sistémica (definida por la presencia de 2 o más criterios: FC >90 latidos/min, FR>20 resp/min o PCO₂ <32mmHg, temperatura >38°ó <36°C, leucocitos >12 000 ó <4 000 ó >10% de formas inmaduras), falla orgánica y la alteración del estado mental. Posteriormente, se eligieron los signos o parámetros que estuvieran presentes en ≥85% de los pacientes fallecidos (335 en total), resultando en las 5 variables (puntos), que componen el puntaje de BISAP: (Nitrógeno ureico > 25 mg/dl, alteración del estado mental evidenciado por desorientación, presencia de respuesta inflamatoria sistémica, derrame pleural en radiografía de tórax y edad > 60 años). La puntuación de 3, se determinó como el punto de corte, ya que un puntaje de BISAP ≥3 conllevó a mortalidad del 18%, mientras que un puntaje <3, presentó una mortalidad del 1 %.

Este sistema de puntuación ha sido validado en un estudio retrospectivo, incluyendo 18 256 pacientes (diagnosticadas con pancreatitis aguda), de 177 hospitales; comparándolo contra el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Examination), (área bajo la curva BISAP: 0.82 vs APACHE: 0.83)(33).

Un estudio prospectivo que incluyó 397 pacientes, reveló que un puntaje de BISAP >3 se asoció con mayor riesgo de falla orgánica (OR 7,4), falla orgánica persistente (OR 12,7) y necrosis pancreática (OR 3,8), con una especificidad de 83% el valor predictivo negativo de 99% (34)

En otro estudio prospectivo publicado en el 2010 por Papachristou y colaboradores, incluyó 185 pacientes y comparó el puntaje de BISAP vs Ranson,

APACHE y Balthazar (35) reportó que el puntaje de BISAP presenta una sensibilidad de 81% para severidad, con 78% para detectar necrosis y un 82% para predecir mortalidad. Concluyendo que el puntaje de BISAP es confiable para clasificar pacientes con pancreatitis leve o severa, con la ventaja de que es más simple y se puede aplicar en las primeras 24 horas.

TABLA 4. Puntaje de BISAP

Variables	Puntaje
Nitrógeno ureico > 25mg/dl	1
Alteración del estado mental	1
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	1
Edad > 60 años	1
Presencia de derrame pleural	1

12.8.3 APACHE II:

La base para el desarrollo del sistema de puntuación de APACHE, fue la hipótesis de que la severidad de una enfermedad aguda, puede ser medida mediante la cuantificación del grado de anormalidad en múltiples variables fisiológicas. Por esto, en 1985, Knaus y colaboradores (36), realizan una versión revisada del sistema prototipo APACHE (por sus siglas en inglés acute physiology and chronic health evaluation), descrito en 1981 y el cual incluía 34 posibles medidas fisiológicas. El objetivo de realizar esta revisión, era eliminar variables medidas infrecuentemente (como: ácido láctico, osmolaridad, test de piel), y/o medidas redundantes (ejemplo: el nitrógeno ureico se reemplazó por la creatinina sérica y conservó el pH en preferencia del bicarbonato); dejando variables esenciales y evaluando el rol de medidas fisiológicas con impacto en la sobrevida. Finalmente se desarrollo el sistema de puntuación de APACHE II, el cual incluye la medición de doce variables fisiológicas, e integra la edad y las enfermedades crónicas, los cuales disminuyen la reserva fisiológica.

Posterior al desarrollo del APACHE II, éste fue validado en 13 centros hospitalarios, incluyendo 5815 pacientes ingresados a unidades de terapia intensiva, notando que cada aumento de 5 puntos, significaba un aumento significativo en la mortalidad, así mismo, cuando se comparó el APACHE original contra el APACHE II, el segundo fue superior al primero (36).

En cuanto a las aplicación del APACHE II en pancreatitis aguda, según las guías del ACG del 2006 (3), los dos test más útiles en la admisión para distinguir pancreatitis leve de una pancreatitis severa, son el APACHE-II y el hematocrito. Así mismo, se ha reportado la correlación entre un puntaje alto de APACHE II en las primeras 72 horas de admisión, con aumento en la mortalidad; de esta manera un puntaje de APACHE II <8 conlleva mortalidad cercana al 4%, mientras que un puntaje >8 presenta una mortalidad de 11-18%.

Otros estudios encontraron una asociación significativa entre el APACHE II y el aumento de mortalidad; Mofidi y colaboradores evidenciaron que el APACHE II al ingreso es un factor predictor de mortalidad independiente (18), sin embargo, un estudio con análisis multivariado reveló que la mortalidad se asocia con la falla orgánica, no así con el puntaje de APACHE II (37).

Múltiples estudios demuestran la efectividad del sistema APACHE II en la predicción de formas graves de Pancreatitis aguda, siendo actualmente uno de los puntajes más recomendado en el diagnóstico de pancreatitis severa dentro de las 24 horas; con un valor predictivo positivo 40-50%, y negativo de 83-90%, una sensibilidad de 84%, una especificidad de 71; no obstante tiene la limitación de ser complejo y difícil de utilizar (12).

Sin embargo, el sistema de puntuación de APACHE II tiene poca habilidad para distinguir entre pancreatitis intersticial y necrotizante, ya que no hay un punto de corte para distinguirlas, así mismo el puntaje de APACHE II no

es estadísticamente significativo en su poder discriminatorio entre pancreatitis necrotizante infectada versus estéril (23), (38).

TABLA 5. Puntaje de APACHE II

VARIABLES FISIOLÓGICAS	RANGO ELEVADO					RANGO BAJO			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0.5°C)	≥ 41°	39–40,9°		38,5–38,9°	36–38,4°	34–35,9°	32–33,9°	30–31,9°	≤ 29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO2 > 0,5 anotar P A-aO2 b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO2	≥ 500	350–499	200–349		< 200 > 70	61–70		55–60	<55
pH arterial	≥ 7,7	7,6–7,59		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15
HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥ 52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	<15
Sodio Sérico (mEq/l)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110
Potasio Sérico (mEq/l)	≥ 7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥ 3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	≥ 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	≥ 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
Escala de Glasgow Puntuación=15-Glasgow actual									

12.8.4 BALTHAZAR:

En 1985 Balthazar y sus colegas, realizan un estudio con 83 pacientes que ingresaron al New York University Medical Center, con el diagnóstico de pancreatitis aguda. Dichos pacientes fueron sometidos a una tomografía computada, y se clasificaron de acuerdo al tipo de inflamación observada mediante tomografía, en cinco categorías:

- Grado A: páncreas normal
- Grado B: glándula aumentada de volume.
- Grado C: con inflamación peripancreática.
- Grado D: colección única
- Grado E: mas de una colección o presencia de gas.

Las anteriores basadas en tamaño, contorno, densidad de la glándula y alteraciones peripancreáticas, posteriormente se realizó una correlación entre el grado de severidad y la evolución clínica de los pacientes, puntaje de Ranson, complicaciones y muerte. Se observó que ningún paciente con grado de severidad A y B (independientemente de la severidad según Ranson), presentó enfermedad severa o muerte, y los pacientes que fallecieron, presentaron un grado de severidad D y E. Además, se notó que los derrames pleurales se presentaban con más frecuencia (65%) en personas con grado de severidad E, comparado con el desarrollo de los mismos en el grado de severidad A (10%), no obstante, cabe resaltar que los derrames pleurales se presentaron exclusivamente en pacientes con grado E. Se concluyó que una tomografía temprana es útil como indicador pronóstico de severidad y mortalidad (39).

Posteriormente, en un estudio con 88 pacientes, Balthazar y colaboradores introdujeron la administración de medio de contraste en las tomografías para valorar el grado de necrosis (zona de no captación del medio de contraste), dividiéndola en 3 grupos: 1: <30%, 2. entre 30-50% y el 3. >50%. Se observó que los pacientes que desarrollaban necrosis tenían 23% de

mortalidad y 82% de complicaciones, en comparación con pacientes sin datos de necrosis pancreática, que no presentaron mortalidad y apenas 6% de morbilidad. Así mismo, observó que las complicaciones serias se evidenciaron en personas con un área de necrosis $\geq 30\%$. Desarrollando un sistema de puntuación que combina datos de inflamación peripancreática, colecciones y necrosis obtenidos mediante tomografía y el grado de severidad de la pancreatitis aguda, concluyendo que los pacientes con un índice de severidad bajo (<3), presentaron una morbilidad de 2%, sin presentar mortalidad; mientras que un puntaje alto (>7), presentó una morbilidad de 92%, y una mortalidad del 17%) (40).

En un estudio prospectivo, realizado por De Sanctis et al, el puntaje de Balthazar necrosis no correlacionó con sistemas de puntajes clínicos como el APACHE II, no obstante, se demostró que fue mejor predictor de complicaciones locales (39) (41).

Previamente se pensaba que la tomografía y/o resonancia magnética no podían determinar con fiabilidad la gravedad de la pancreatitis aguda al inicio del curso clínico de la misma ya que la necrosis normalmente no está presente en la admisión y se desarrolla típicamente a las 48 horas de evolución (15) (16), sin embargo, De Waele y colaboradores desarrollaron un nuevo sistema de clasificación conocido como EPIC score, que no requiere medio de contraste, y que se basa en la detección mediante tomografía de signos de respuesta inflamatoria sistémica tales como: derrame pleural, ascitis, inflamación retroperitoneal e inflamación mesentérica (17); probando una estimación de severidad dentro de las primeras 24 horas con 100% de sensibilidad y 70.8% de especificidad en predecir una pancreatitis severa y mortalidad con un puntaje ≥ 4 .

TABLA 6. Puntuación de Balthazar necrosis

Grado tomográfico	Puntos	Necrosis (%)	Puntos adicionales
A: páncreas normal	0	0	0
B: edema pancreático	1	0	0
C: edema pancreático y/o grasa peripancreática	2	<30	2
D: una colección líquida peripancreática	3	30-50	4
E: ≥2 colecciones líquidas o aire retroperitoneal	4	>50%	6

TABLA 7. Puntaje de EPIC

Signos de inflamación extrapancreática	Puntos
Derrame pleural	
• Ausente	0
• Unilateral	1
• Bilateral	2
Ascitis: periesplénica, perihepática, inter asa o en pelvis	
• Ausente	0
• En una localización	1
• Mas de una localización	2
Inflamación retroperitoneal	
• Ausente	0
• unilateral	1
• Bilateral	2
Inflamación mesentérica	
• Ausente	0
• Presente	1

12.9 COMPARACIÓN DE SISTEMAS DE PUNTUACIÓN

En un estudio prospectivo que incluyó 153 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda (42), se observó que el APACHE II realizado durante las primeras 24 horas, tenía un valor predictivo positivo para pancreatitis severa de 43%, con un valor predictivo negativo de 86%, comparado con el puntaje de Ranson a las 48 horas, con 48% y 93% respectivamente. Este estudio concluye que la gran ventaja del puntaje de APACHE II es que se puede realizar en las primeras 24 horas y diariamente. Así, un puntaje de APACHE II que aumenta durante las primeras 48 horas es altamente sugestivo de pancreatitis severa, al contrario, un puntaje de APACHE II que disminuye en las primeras 48 horas es sugestivo de pancreatitis leve (3).

Una publicación de revisión realizado por Brisinda y colaboradores (37), concluye que no existe un sistema de detección de severidad idóneo, no obstante señala que los dos test más útiles para distinguir una pancreatitis aguda leve de una severa, es el puntaje de APACHE II y la hemoconcentración al ingreso.

Surco y colaboradores (1), publicaron un estudio prospectivo de cohortes incluyendo 329 pacientes, con el objetivo de identificar el indicador (hemoconcentración, APACHE II, BISAP, Ranson, nitrógeno ureico), que mejor predice la severidad en forma temprana en pacientes con pancreatitis aguda. Concluyendo que los indicadores de severidad APACHE II, BISAP, hemoconcentración (hematocrito $\geq 44\%$), y nitrógeno ureico identificaron las pancreatitis severas con eficacia similar y superior al puntaje de Ranson.

Otro estudio publicado en el 2012 (12), utilizó la información de 2 estudios prospectivos de cohortes en pancreatitis aguda, con el objetivo de valorar la precisión de los puntajes en predecir falla orgánica persistente (falla orgánica por >48 horas), de los puntajes de clasificación de severidad revisados en el

presente estudio, el mejor en predecir falla orgánica persistente fue el APACHE II, seguido por el puntaje de BISAP y finalmente el puntaje de Ranson. No obstante, el estudio recalca que todos los puntajes de severidad en pancreatitis aguda, tienen una precisión moderada en predecir falla orgánica persistente, por lo que recomienda la combinación de los diferentes puntajes para una mejor determinación.

En síntesis, pese a la proliferación de múltiples sistemas de puntuación de severidad en pancreatitis aguda, no hay un indicador que cubra enteramente el rango de problemas a evaluar en la pancreatitis aguda; Y el poder estadístico para una pancreatitis severa sigue siendo moderado con estas escalas de riesgo.

12.10 HIDRATACIÓN:

La hidratación intravenosa es la única intervención terapéutica que es efectiva en el tratamiento de la pancreatitis aguda, y la justificación de su uso deriva de la frecuencia observada de hipovolemia y la hemoconcentración (sospechada por elevación del hematocrito y nitrógeno ureico), entre los pacientes con pancreatitis aguda. Dichos rasgos, tienen una justificación multifactorial: vómitos, ingesta alimentaria reducida, incremento en las pérdidas respiratorias, diaforesis y pérdidas plasmáticas al tercer espacio; siendo esta última secundaria al aumento de permeabilidad vascular, la cual puede llevar a empeoramiento de la hipoperfusión pancreática que conduce a un aumento de la necrosis del parénquima pancreático y la muerte celular (43).

La fisiopatología de la pérdida de volumen en la severidad de la pancreatitis aguda y el rol crucial de la fluidoterapia en el pronóstico de la enfermedad, son evidentes en el hecho de que de los 11 puntos de los criterios de Ranson, 4 son directamente relacionados a la reanimación con fluidos (nitrógeno ureico, secuestro de líquidos, déficit de base y disminución del

hematocrito). Por lo anterior, se ha sugerido una estrategia de reanimación, basada en la monitorización de parámetros simples dinámicos de laboratorio, tales como el hematocrito y el nitrógeno ureico; ambos combinados con monitoreo urinario y parámetros hemodinámicos para realizar una reanimación dirigida por objetivos. No obstante, no existen estudios prospectivos ni recomendaciones firmes con respecto a los números absolutos meta para disminuir el hematocrito (aunque en un estudio experimental se determinó que la entrega máxima de oxígeno a órganos periféricos se logra con una disminución del hematocrito a 30% (44), y nitrógeno ureico (aumentando la perfusión renal), durante el primer día de la hospitalización (45).

Debido a lo anterior algunos autores plantean una reanimación temprana agresiva con soluciones vía intravenosas, disminuyen el desarrollo de SRIS y necrosis pancreática (46) (47), no obstante la mayoría de recomendaciones sobre hidratación se basan en recomendaciones de expertos (46) (48) (3), experimentos de laboratorio (49) y evidencia indirecta clínica (12) (5), con pocos estudios epidemiológicos retrospectivos (8) y prospectivos.

Dentro de los estudios en hidratación, se realizaron dos estudios en la clínica Mayo, que evalúan el impacto de una reanimación agresiva inicial y los resultados con pancreatitis severa. (50)(51)

Los investigadores dividieron los pacientes por porcentaje de reanimación en las primeras 24 horas de estancia en emergencias: el grupo de reanimación agresiva recibió el 33% o más del volumen de líquido que recibiría en total en las primeras 72 horas, y el grupo no agresivo recibió menos del 33% en las primeras 24 horas, sin importar el volumen administrado en el periodo de 72 horas. El promedio de cristaloides infundidos en las primeras 24 horas fue de 3.5 L en el grupo de terapia agresiva y de 2.4 L en el grupo no agresivo. En el estudio se demostró que 28 pacientes del grupo no agresivo experimentaron una mortalidad mayor comparados con los 17 pacientes que recibieron una

reanimación agresiva (17% vs 0%). Además, los pacientes con terapia de volumen no agresiva desarrollaron más falla orgánica (42.9 vs 35.3).

En el segundo estudio prospectivo, se incluyeron 73 pacientes y se distribuyeron 42 pacientes con terapia agresiva y 31 con terapia no agresiva. Se concluye que una terapia menos agresiva en las primeras 24 horas se asociaba a un aumento significativo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, falla orgánica, y prolongación de estancia hospitalaria.

En un estudio retrospectivo Suizo (52), se concluye que los pacientes que reciben 4L o más de líquido en las primeras 24 horas, desarrollan más complicaciones respiratorias (derrame pleural, atelectasias y neumonía). Mao et al (53), en un estudio con 115 pacientes, demostró que una hemodilución rápida, aumentó el riesgo de sepsis dentro de los primeros 28 días y la mortalidad hospitalaria, recomendando mantener un hematocrito entre 30-40%, ya que, una hemodilución masiva lleva a hipoxia, hipoperfusión, y a falla orgánica.

Un estudio realizado por la Clínica Nacional Japonesa (54), concluye que la administración de mas de 4L en las primeras 24horas se asocia a falla orgánica persistente, colecciones abdominales, insuficiencia renal y respiratoria. Además, reporta que menos de 3.1L durante las primeras 24 horas no se asociaron a mayor riesgo de falla orgánica, complicaciones locales o mortalidad. Por lo que plantean la hipótesis de que el desarrollo de necrosis pancreática es un fenómeno temprano que no se puede prevenir. Igualmente, un estudio que concuerda con esta observación, es el realizado con Brown (55), el cual tomando como premisa que la hemoconcentración es un marcador temprano de necrosis (5), quiso determinar si la reanimación con soluciones intravenosas (4L en las primeras 24 horas), podían prevenir la necrosis en pacientes hemoconcentrados, concluyendo que la terapia con volumen intravenoso no previno el desarrollo de pancreatitis necrotizante; así mismo observó, que los

pacientes con pancreatitis necrotizante, consultaban a un centro médico más tempranamente que los pacientes que presentaron una pancreatitis leve.

Así mismo, un estudio prospectivo de cohortes realizado por Madaria et al (56), con un total de 247 pacientes, demostró que los pacientes a los que se les administraba >4.11 litros de soluciones intravenosas en las primeras 24 horas, asociaban mayor desarrollo de falla orgánica persistente, colecciones peripancreáticas, insuficiencia renal y respiratoria; que los pacientes que recibieron <3.11 litros en las primeras 24 horas.

Por lo anterior, los expertos sugieren iniciar con una infusión de 150-300 mL/h o 3mL/kg/hora en las primeras 24 horas, y posteriormente dejar un mantenimiento con solución a 2mL/kg/hora. Solo se recomienda realizar una reanimación más vigorosa, en pacientes con hemoconcentración (hematocrito $\geq 44\%$), y BUN >20mg/dL, o con respuesta inflamatoria sistémica.

Además para monitorizar la hidratación en pancreatitis se sugiere: si se trata de una pancreatitis leve: disminución del hematocrito en 12-24horas con una presión arterial media en 65mmHg, y un gasto urinario de 0.5mL/kg/hora; en casos de pancreatitis severa se recomienda iniciar con 250-300 mL/h y valorar la respuesta a líquidos monitorizando la presión venosa central entre 8 y 12cm de agua (57).

Respecto al tipo de soluciones que idealmente deben administrarse a los pacientes con pancreatitis aguda, un estudio prospectivo aleatorizado, evidencia que la hidratación con solución de lactato de Ringer se asocia a un menor riesgo de desarrollar respuesta inflamatoria sistémica, en comparación con los pacientes que recibieron solución salina (0,9%). La ventaja de emplear la solución de lactato de Ringer, es que provee un mejor balance de electrolítico, con pH balanceado, y aunque ambos (lactato de Ringer y solución salina al 0.9%), son soluciones cristaloides isotónicas, la solución salina dada en grandes

volúmenes puede conducir al desarrollo una acidosis metabólica hiperclorémica sin brecha aniónica (58). Así mismo, experimentalmente, se ha documentado que niveles bajos de pH activan el tripsinógeno y hace a las células acinares más susceptible a las lesiones (59).

12.11 MICROCIRCULACIÓN EN LA PANCREATITIS AGUDA:

El páncreas es irrigado por plexos arteriales derivados de ramas del tronco celiaco y de la arteria mesentérica superior; cada lóbulo pancreático es irrigado por una arteriola terminal que a su vez se continua con una red de capilares que presentan uniones fenestradas (caracterizadas por presentar gran permeabilidad). Además, el flujo sanguíneo pancreático es regulado mediante estímulos hormonales (muy ligado a la secreción exocrina y modulado por somatostatina, secretina y colecistoquinina), y neurales (principalmente sobre las arteriolas distales), con el fin de asegurar la perfusión pancreática continua a pesar de los cambios en condiciones sistémicas. No obstante, el tejido pancreático es sumamente susceptible a la isquemia, ya que en estudios realizados durante autopsias se ha evidenciado pancreatitis subclínica en pacientes con hipovolemia o shock, además, las alteraciones vasculares y de perfusión pueden llevar a isquemia pancreática y posterior desarrollo de pancreatitis, tales como: cirugía cardíaca, vasculitis, insuficiencia arterial secundaria a diabetes mellitus o a la edad. (60)

Durante un episodio de pancreatitis aguda hay presencia de disfunción vascular: inicialmente a nivel de microvasculatura y posteriormente a nivel de la circulación sistémica.

Alteraciones en la microcirculación como la vasoconstricción arteriolar, adhesión leucocitaria (principalmente en las vénulas postcapilares), aumento de la permeabilidad capilar y la falla de perfusión capilar, ocurren tempranamente

en la pancreatitis aguda secundario a: citoquinas proinflamatorias (IL-1, tromboxano A2, bradiquinina, factor de necrosis tumoral alfa), agentes vasoactivos (ácido araquidónico, factor activador de plaquetas), enzimas pancreáticas (tripsina, elastasa y fosfolipasa A2), y neutrófilos activados. Además, la pérdida de la barrera endotelial permite el paso de moléculas grandes (como proteasas) al parénquima pancreático, causando mayor destrucción celular.

La disfunción vascular también se ha demostrado mediante angiografías (43) (que evidencian vasoespasmo en arterias intra y extrahepáticas), y mediante la infusión intravenosa experimental de: tripsina, quimiotripsina, elastasa y fosfolipasa A2 (60) con lo cual, se observan cambios hemodinámicos tales como: hemoconcentración, taquicardia, disminución en la presión arterial media, disminución del gasto cardiaco y de la presión venosa central; así mismo, se ha observado aumento en la resistencia de perfusión pancreática, con estasis capilar y disminución de la perfusión pancreática total, lo anterior, a pesar de la corrección de la función cardiaca y flujo esplácnico con terapia intravenosa agresiva.

Otro factor agravante es que el drenaje de líquido intersticial derivado del tejido pancreático inflamado, asociado a presencia de eritrocitos y detritos celulares; bloquean el flujo linfático y aumenta la presión del ducto torácico, lo cual lleva a aumentar la presión venosa y deterioro en la microcirculación pancreática. Así mismo, el estado de hipercoagulabilidad secundario a la activación de proteasas y la inflamación sistémica, produce microtrombos intravasculares, que igualmente alterarán la microcirculación pancreática, exacerbando la isquemia.

Algunos autores (61) (60) (62) coinciden en que aunado a las alteraciones vasculares antes descritas, la reperfusión es el mecanismo más importante de daño acinar, ya que, la reperfusión, lleva a aumento de radicales libres durante

la conversión de la hipoxantina a xantina oxidasa, aumenta la adherencia leucocitaria que a su vez provoca liberación de más radicales libres por polimorfonucleares, y todo lo anterior, lleva a mayor activación de proteasas intracelulares y pérdida de la homeostasis por calcio, en consecuencia se produce mayor destrucción pancreática y a extravasación de granulocitos dentro del parénquima pancreático.

Finalmente todas las alteraciones vasculares llevan a un aumento en la permeabilidad capilar, que reduce el volumen circulatorio plasmático, con posterior disfunción de la perfusión esplácnica, la cual lleva a alteración en la perfusión renal, isquemia intestinal, hiperemia hepática, necrosis grasa subcutánea, retinopatía, edema, ascitis y derrames pleurales que aumentan la morbi-mortalidad de la pancreatitis aguda.

12.12 HEMOCONCENTRACIÓN COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA

Como se expuso previamente, en la pancreatitis aguda severa existe una considerable extravasación de fluido intravascular hacia un tercer espacio (como consecuencia de mediadores inflamatorios y la respuesta inflamatoria local secundaria a la actividad enzimática pancreática), que puede llevar a una depleción de volumen severa, y una subsecuente hipovolemia en la microcirculación pancreática, resultando en necrosis pancreática . Esta reducción del volumen intravascular, puede ser detectado como un incremento en el nivel sérico del hematocrito, por lo que se ha postulado a la hemoconcentración como un importante marcador de pancreatitis aguda severa, necrosis y falla multiorgánica.

Estas observaciones se realizaron desde 1950, donde Thal et al (63), reportó la presencia de hemoconcentración en pancreatitis agudas fatales;

Roberth et al (64), encontró elevación de niveles de hemoglobina en 36% de los pacientes con pancreatitis aguda necrotizante, y Gray et al (28), reportó una mortalidad de 17.3% en pacientes con niveles de hemoglobina $\geq 16.5\%$ a la admisión, comparado con una mortalidad de 3.4% en el grupo de pacientes que no presentaron este rasgo.

No obstante, cabe resalta que una característica importante de la hemoconcentración como marcador de severidad, es que esta ampliamente disponible, es barato, exacto, fácilmente reproducible y que se puede medir tempranamente. Sin embargo, se han publicado múltiples estudios con resultados conflictivos de si la hemoconcentración es o no, un marcador predictor de severidad en pancreatitis.

CUADRO 2. Resumen de estudios que utilizan la hemoconcentración como variable predictor de necrosis pancreática y/o muerte

Estudio	Tipo de estudio	No. de pacientes	Sensibilidad	Especificidad	VPP %	VPN %	Resultados
Baillargeon et al (1998)	Retrospectivo Casos y controles	32	34% admisión, 81% a las 24 hrs	91% admisión, 88% a las 24hrs	44	87	Hematocrito $\geq 47\%$ a la admisión, o la ausencia de disminución en 24hrs es un predictor fuerte de necrosis pancreática
Brown et al (2000)	Prospectivo Cohorte	53	72% admisión, 94% a las 24 hrs	83% admisión, 69% a las 24hrs	68	85	Hematocrito a la admisión $\geq 44\%$ que no disminuye en las primeras 24hrs es un factor de riesgo para necrosis pancreática y falla orgánica
Lankisch et al (2001)	Prospectivo Cohorte	316	74% admisión	45% admisión	24	88	Hemoconcentración no correlaciona con el falla orgánica o mortalidad . Sin embargo tiene un valor predictivo negativo .
Khan et al (2002)	Prospectivo	58	32%	82%	46	71	El péptido activador del tripsinógeno medido en orina es más preciso que el hematocrito en determinar la severidad en pancreatitis aguda. No hubo relación entre la hemoconcentración o no resolución de ésta y la severidad del cuadro
Gan et al (2004)	Retrospectivo Cohorte	200			37%	97%	El hematocrito inicial es un buen predictor temprano de severidad en pancreatitis aguda. Sin embargo, la no resolución de la hemoconcentración no predijo severidad
Remes-Troche et al (2005)	Retrospectivo Cohorte	336	59% admisión	35% admisión	Severidad: 21 Necrosis: 37 Fala orgánica: 13	Severidad: 74 Necrosis: 66 Fala orgánica: 85	A pesar de su valor predictivo negativo alto, la hemoconcentración no es un marcador útil en predecir el desenlace en la pancreatitis aguda
Gardner et al (2006)	Retrospectivo	230					La hemoconcentración a la admisión es un pobre predictor de necrosis.
Wu et al (2009)	Retrospectivo	388					Hemoconcentración temprana predice el aumento de mortalidad solo en pacientes trasladados
Wu et al (2010)	Prospectivo	339					Los pacientes trasladados es un confusor en la relación entre hemoconcentración y necrosis pancreática
Chavarría et al (2011)	Retrospectivo	151					La hemoconcentración y Ranson no son buenos predictores de severidad cuando se compara con APACHEII
Kapoor et al (2013)	Retrospectivo Cohorte	318					En pacientes con clínica de dolor abdominal con <12 hrs de evolución y un Hematocrito $\geq 44\%$, se observó mayor severidad de pancreatitis y desarrollo de necrosis pancreática.

12.13 ESTUDIOS A FAVOR DE LA HEMOCONCENTRACIÓN COMO MARCADOR DE SEVERIDAD

Baillargeon (6) et al, realizó un estudio de casos y controles con el objetivo de determinar si el hematocrito $>47\%$ al ingreso y su no descenso en las primeras 24 horas, distingue la pancreatitis necrotizante (definida mediante el uso de tomografía con contraste), de la pancreatitis leve (ausencia de falla orgánica y/ o necrosis).

Se excluyeron pacientes con anemia, VIH, colagenopatías, neoplasias, pacientes transferidos de otros centros, pacientes con episodios previos de pancreatitis para minimizar el riesgo de incluir pacientes con pancreatitis crónica. No hubo diferencias significativas en la edad, el género, o la etiología entre los pacientes con pancreatitis necrotizante y la pancreatitis leve . Además, no hubo diferencia significativa en el intervalo de tiempo entre el inicio del dolor y la admisión, entre el primer y segundo valor de hematocrito, o entre la primera y la segunda puntuación APACHE II entre los pacientes con pancreatitis necrotizante y leve. Posterior a aplicar los criterios de exclusión se incluyeron 32 pacientes, los cuales se compararon con otros 32 pacientes con pancreatitis leve.

El hematocrito en la admisión fue significativamente mayor en pacientes con pancreatitis necrotizante (11/32), versus los pacientes con pancreatitis leve (3/32)

A las 24 horas, 15 pacientes más con pancreatitis severa y 1 paciente con pancreatitis aguda leve no presentaron descenso en el hematocrito. De esta manera, a las 24 horas: 26 pacientes de los 32 pacientes con pancreatitis necrotizante; y 4 de los 32 pacientes con pancreatitis leve, presentaron hemoconcentración.

Cuando se aplicó el puntaje de APACHE II, este no tuvo una diferencia significativa entre ambos grupos, así mismo, no hubo una diferencia significativa en cuanto a los valores de nitrógeno ureico y creatinina entre grupos. Además, se observó que los pacientes que desarrollaban pancreatitis necrotizante con falla orgánica tenían un valor de hematocrito mayor que los que solo desarrollaban pancreatitis necrotizante sin falla orgánica. La mortalidad fue de 6.2% en pacientes con pancreatitis necrotizante y de 0% en pacientes con pancreatitis leve.

Brown et al, (5) realizó un estudio prospectivo de cohorte, con una población homogénea de 128 pacientes, cuyo objetivo era determinar si la hemoconcentración definida por hematocrito al ingreso $\geq 44\%$ y /o el no descenso del hematocrito en 24 horas se asociaba al desarrollo de pancreatitis necrotizante (definida mediante tomografía), o falla orgánica. Concluyendo que la hemoconcentración y/o el no descenso del hematocrito en las primeras 24 horas era el mejor predictor binario de pancreatitis necrotizante o falla orgánica.

Este estudio se diseñó basado en estudios previos donde se observó que los fallecimientos por pancreatitis aguda se debían principalmente a falla orgánica. Se excluyeron pacientes con neoplasias, inmunodeficiencias, enfermedades colágenas, anemia y pacientes trasladados. No hubo diferencias significativas en: edad, sexo, intervalo de tiempo entre el inicio del dolor y el hematocrito de admisión, el intervalo de tiempo entre la primera y la segunda medición de hematocrito, la presencia de insuficiencia orgánica (9), el momento de la falla orgánica, y la muerte.

Se incluyó un total de 128 pacientes con pancreatitis aguda, de estos, 53 fueron sometidos a tomografía o a resonancia magnética, 18 de estos pacientes presentaron pancreatitis severa y de éstos 78% presentaron falla orgánica, y de los 35 pacientes con pancreatitis leve 14% desarrollo falla orgánica. En el

estudio fallecieron 6 personas, 5 con pancreatitis necrotizante y uno con pancreatitis intersticial.

La sensibilidad del hematocrito como marcador de necrosis fue de 72% en la admisión y 94% a las 24 horas y la especificidad de 83% al ingreso y 69% a las 24 horas respectivamente, así mismo, el valor predictivo positivo a la admisión fue de 26% y de 27% a las 24 horas y el valor predictivo negativo fue de 93% y 97% respectivamente, así mismo no se encontró alguna ventaja del APACHE II cuando se comparó con el hematocrito a la admisión como predictor de necrosis pancreática.

El estudio realizado por Gan et al(65), que fue un estudio retrospectivo de cohorte con una población homogénea de 200 personas, cuyas principales etiologías de pancreatitis aguda fueron patología biliar en 37%, alcohol en 21% y post CPRE 13%. Este estudio se realizó con el objetivo de determinar si existen cocientes de probabilidad útiles, para la predicción de la pancreatitis severa correspondiente a diferentes rangos de hematocrito a la admisión, llevando a cabo el análisis con aquellos pacientes que presentaban hematocrito >50%

La severidad fue definida como la presencia de complicaciones locales (necrosis, pseudoquiste y absceso), y/o sistémicas (tales como: shock, insuficiencia renal, falla respiratoria, coagulación intravascular diseminada, y sangrado gastrointestinal). Como resultado: 14 (7%) pacientes presentaron pancreatitis severa, 6 de ellos presentaron complicaciones locales, solo 1 complicaciones sistémicas y 7 de ellos presentó ambas condiciones. Ninguno de ellos falleció. El 9.5% de los pacientes presentaron hematocrito >50% por lo que se determinó que el hematocrito >50% tenía un valor predictivo positivo del 37% y un valor predictivo negativo del 97%. Los autores concluyen que la baja prevalencia de pancreatitis aguda severa hace que el test más preciso, presente un valor predictivo positivo bajo o moderado.

Wu et al (66), realizó un estudio de cohorte con información obtenida de 177 hospitales de Estados Unidos, entre enero del 2004 y setiembre del 2005, incluyendo en total 17 286 pacientes con el diagnóstico de pancreatitis aguda; el objetivo del estudio era evaluar la utilidad pronóstica de la hemoconcentración (definida por hemoglobina ≥ 14.6 mg/dl, correspondiendo a un hematocrito de 44%), durante las primeras 24 horas de ingreso hospitalario. Cabe destacar que en este estudio se incluyeron pacientes trasladados de otros centros y se utilizaron los datos obtenidos en dichos hospitales. Cuando se estudió la población total, la hemoconcentración temprana no se asoció a aumento en mortalidad en la población general, no obstante, se analizó un subgrupo de pacientes que fueron trasladados de otros centros hospitalarios; identificando en total 388 (2.2%) pacientes trasladados de un hospital de atención primaria, de éstos, solo se obtuvo la información completa en 198 pacientes. De los 198 pacientes trasladados, todos fueron referidos de hospitales no docentes, notando que en este grupo de pacientes la mortalidad fue significativamente mas alta cuando se comparaba con la población promedio, por lo que se concluye que la hemoconcentración temprana fue asociada a aumento de mortalidad solo en pacientes trasladados, no así en pacientes no trasladados o autóctonos.

Kapoor et al (67), realizó un estudio retrospectivo cohorte en el que se quería determinar si la duración del dolor abdominal previo a admisión, influye sobre la severidad en pancreatitis aguda, comparando un grupo de pacientes con historia de menos de 12 horas de inicio de dolor abdominal, contra otro grupo con más de 12 horas de dolor abdominal. En total se incluyeron 318 pacientes con el primer episodio de pancreatitis aguda, y no se encontró diferencia en la prevalencia de pancreatitis necrotizante. Sin embargo, durante el estudio, se realizó un análisis separado que determinó que la hemoconcentración (definida por hematocrito $>44\%$), cuando el dolor abdominal manifestado por el paciente se presentó en menos de 12 horas previas a la consulta hospitalaria, aumenta la severidad radiológica (determinada mediante una tomografía a las 48horas) en pancreatitis aguda (21%), en comparación con

los que presentan hemoconcentración con historia de dolor de más de 12 horas de evolución (2.3%). En conclusión: la duración del dolor abdominal previo a la admisión tiene un impacto en la severidad de la pancreatitis aguda solo en pacientes hemoconcentrados. La explicación a dichos hallazgos fue que una inflamación peripancreática mas severa y generalizada puede aumentar la intensidad de dolor abdominal, lo que puede incurrir en una consulta mas temprana al hospital. Además, una respuesta inflamatoria peripancreatica mas robusta puede resultar en una acelerada depleción intravascular, produciendo así un severo deterioro de la microcirculación pancreática. (67).

12.14 ESTUDIOS EN CONTRA DE LA HEMOCONCENTRACIÓN COMO MARCADOR DE SEVERIDAD

Lankisch et al (23), desarrolló un estudio prospectivo de cohorte, realizado en la Clínica Municipal de Luneburg, incluyendo 316 pacientes con el primer ataque de pancreatitis aguda, con el objetivo de reevaluar la hemoconcentración (definida por hematocrito $\geq 43\%$ en hombres y ≥ 39.6 en mujeres), como marcador temprano de severidad y/o pancreatitis necrotizante. Todos lo pacientes fueron sometidos a una tomografía dentro de las primeras 72hrs después de la admisión. Para evaluar severidad se utilizó el diagnóstico de falla multiorgánica de acuerdo a la clasificación de Atlanta, necesidad de diálisis o ventilación mecánica, puntaje de Ranson ajustado a etiología, puntaje de Imrie, Balthazar, días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, estancia hospitalaria, desarrollo de pseudoquiste, cirugía (necrosectomía), y mortalidad.

Dentro de los resultados se describió que el hematocrito como parámetro simple a la admisión, tuvo la misma sensibilidad y valor predictivo negativo que escalas mas complicadas como Ranson e Imrie, las cuales se obtienen después

de 48hrs. Así mismo, correlacionó con el puntaje de Balthazar estancia en la unidad de terapia intensiva y estancia hospitalaria total.

Sin embargo, la hemoconcentración presentó un valor predictivo positivo bajo del 24% y el negativo fue del 88%; con una sensibilidad y especificidad para detectar pancreatitis necrotizante de 74% y 45% respectivamente. Además, en dicho estudio la hemoconcentración no correlacionó con la mortalidad.

Del estudio anterior se concluye que la hemoconcentración no correlaciona significativamente con variables clínicas tales como falla orgánica y mortalidad, aunque su valor pronóstico es comparable con los puntajes de Ranson e Imrie.

Khan et al (68), utilizó 58 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda en un estudio prospectivo; y registró el valor del hematocrito y el tripsinógeno urinario al ingreso y a las 24 horas, con el objetivo de determinar cual marcador era más sensible para determinar severidad en pancreatitis aguda. La severidad se definió según los criterios de Atlanta, presencia de falla orgánica y/o necrosis pancreática; 39 pacientes desarrollaron una pancreatitis leve y 19 presentaron una pancreatitis severa. Todos los pacientes con pancreatitis severa presentaron elevación del tripsinógeno urinario con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 77%, por otro lado el hematocrito fue mayor a 47% solo en 3 pacientes y todos ellos desarrollaron una pancreatitis leve, por lo anterior se concluye que no hay relación entre la elevación del hematocrito y la pancreatitis severa.

Remes et al (8), desarrolló un estudio retrospectivo de cohorte, con 336 pacientes que presentaron su primer episodio de pancreatitis aguda, todos los anteriores admitidos en hospitales de referencia. El objetivo del estudio era determinar si la hemoconcentración definida por hematocrito $\geq 44\%$ en varones y $\geq 40\%$ en mujeres a la admisión o 24hrs posterior al mismo estaba asociado al desarrollo pancreatitis aguda severa (según criterios de Atlanta), falla orgánica o

pancreatitis necrotizante. De la totalidad de pacientes incluidos en el estudio: 258 (77%), pacientes presentaron una pancreatitis aguda leve, mientras que 78 (23%), desarrollaron una pancreatitis severa, la falla orgánica se presentó en 45 (13%) de pacientes, y 150 personas (36%), presentaron necrosis determinado mediante tomografía. El hematocrito a las 24 horas fue determinado en 233 (77%) pacientes, de ellos 183 (79%) presentaron una Pancreatitis leve y 50 (21%) una pancreatitis severa. Un descenso en el hematocrito se observó en todos los pacientes, sin diferencias entre pancreatitis necrotizante e intersticial.

Se analizaron varios cortes de hematocrito a la admisión y no hubo ningún valor que combinara una buena sensibilidad, especificidad, un buen valor predictivo positivo y negativo. De lo anterior se concluyó que ni el hematocrito a la admisión o a las 24hrs se asociaron con severidad, necrosis o falla orgánica.

Gardner et al (69), realizó un estudio de cohorte con 230 pacientes admitidos de enero de 1990 a diciembre del 2003, que presentaron el primer episodio de pancreatitis aguda y un hematocrito al ingreso $>44\%$, que no disminuyó en las primeras 24 horas. Se evaluó el curso clínico y la presencia de necrosis (definido por un área $\geq 3\text{cm}$ de tejido pancreático que no capta medio de contraste en la tomografía con medio de contraste IV), determinada mediante la tomografía computada. El objetivo del estudio era validar el uso de hemoconcentración como predictor de necrosis pancreática. De los 230 pacientes incluidos en el estudio, 17 (7.4%), pacientes presentaron necrosis, no obstante, no hubo diferencia significativa en cuanto a sexo, etnia, y puntaje de APACHE II entre los que desarrollaron necrosis y los que no.

La sensibilidad de la hemoconcentración fue de 52.9%, con un el valor predictivo positivo de apenas 13.8%, sin embargo, la ausencia de hemoconcentración fue un predictor fiable para los pacientes que no desarrollaron necrosis con un valor predictivo negativo de 93.5-94.7%.

En conclusión se determinó que la hemoconcentración (hematocrito $\geq 44\%$), fue un pobre predictor de necrosis subsecuente, no obstante, la ausencia de hemoconcentración en la admisión o la caída del hematocrito en las primeras 24 horas, fue confiable en predecir que los pacientes no desarrollaran necrosis con un valor predictivo negativo del 94.7%.

Wu et al (70), realizó un estudio prospectivo de cohorte, en una población 339 pacientes, incluyendo pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda trasladados de otros hospitales; el objetivo era determinar el impacto del estado de transferencia o traslado en la precisión de la hemoconcentración (definida como hematocrito $>44\%$), como predictor de pancreatitis necrotizante (definida mediante la realización de tomografías con contraste), comparando los pacientes trasladados con los pacientes diagnosticados en el hospital de referencia.

Se observó que la hemoconcentración se asoció a un aumento en el riesgo de pancreatitis necrotizante solo en los pacientes trasladados, notando que éstos pacientes presentaban mayor severidad al ingreso (definido por el puntaje de BISAP al ingreso), asociaban con mayor frecuencia hemoconcentración (44% en pacientes trasladados versus 18% en pacientes autóctonos), y experimentaron mayor incidencia de pancreatitis necrotizante (37% versus 3.6%), que los pacientes autóctonos o diagnosticados en el hospital de transferencia. Sin embargo, cuando se realizaron ajustes por sexo, severidad de enfermedad, cantidad de soluciones intravenosas y en estado de transferencia, la hemoconcentración no se asoció con el desarrollo de necrosis.

Chavarría et al (71), realizó un estudio retrospectivo con 151 pacientes que ingresaron al Hospital Nacional Cayetano Heredia en Perú con diagnóstico de pancreatitis aguda; el objetivo del estudio era comparar la hemoconcentración y sistemas de puntuación APACHE II y Ranson como predictores tempranos de severidad determinada por criterios de Atlanta de 1992.

En base a los criterios de falla orgánica y complicaciones locales según el Simposio de Atlanta de 1992, 112 pacientes fueron catalogados como leves al no presentar ninguno de los criterios descritos (74.2%), mientras que 39 pacientes presentaron al menos uno de los anteriores (25.8%). En cuanto a la comparación de las puntuaciones APACHE II entre ambos grupos, el puntaje promedio en el grupo leve es $4 (3.76) \pm 2.83$, mientras que el puntaje promedio en el grupo de severidad es $9 (9.02) \pm 3.77$ con un valor de p menor a 0.01. Además de mostrar una sensibilidad y especificidad de 76.92% y 91.96% respectivamente. Por otro lado, el puntaje Ranson promedio en el grupo de pacientes leves es $2 (2.07) \pm 0.96$ mientras que en el grupo de pacientes severos es $3 (3.28) \pm 2.02$ con un p menor a 0.01. Si bien existe una diferencia significativa, el valor de sensibilidad y especificidad es 58.97% y 68.75% respectivamente.

El valor de hematocrito promedio en el grupo catalogado como leve fue de $38.40 \pm 4.77\%$ mientras que en el grupo de pacientes severos el promedio obtenido es $39.78 \pm 7.35\%$ con un valor de p igual a 0.182 siendo por tanto una diferencia no significativa, sin embargo, se realizó el análisis del hematocrito excluyendo a los 8 casos que cursaron con shock del grupo de pacientes severos por observarse cifras considerablemente bajas de hematocrito al ingreso, obteniéndose un valor promedio de $40.44 \pm 6.29\%$ con un valor de p igual a 0.051 al ser comparado con el grupo de cuadros leves, no obstante al construirse una curva de ROC se obtiene un área bajo la curva de 0.6 (valores superiores a 0.8 muestran gran capacidad discriminativa).

De lo anterior se concluye que la hemoconcentración y Ranson no son buenos predictores de severidad comparados con el APACHE II en pancreatitis aguda.

12.15 OTROS ESTUDIOS REALIZADOS QUE INCLUYEN AL HEMATOCRITO

Cote et al (38), realizaron un estudio de casos y controles en pacientes que se someten a CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica), más manometría por sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, comparando pacientes que desarrollan pancreatitis post CPRE y los que se someten a dicho procedimiento pero no presentan pancreatitis. El estudio incluyó a 450 pacientes, recolectados de enero del 2005 a setiembre del 2010 en la escuela de medicina de Indianapolis; el objetivo del estudio era evaluar si la hemoconcentración (medida por hematocrito y/o el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), era un predictor de severidad (medido por días de estancia hospitalaria: pancreatitis leve <10 días y pancreatitis severa >10 días de hospitalización), en pancreatitis aguda post CPRE.

La justificación para este estudio es que los pacientes que desarrollan pancreatitis post CPRE, son la única población que cuenta con laboratorios previos al desarrollo de pancreatitis y que por lo tanto puede evaluar la verdadera importancia de la hemoconcentración en la severidad de la pancreatitis post CPRE. Se tomaron niveles de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y hematocrito a todos los pacientes previo a CPRE. En total 149 pacientes desarrollaron pancreatitis aguda, de éstos: 18 (12.1%) presentaron una pancreatitis aguda severa; dentro de este grupo se notó que cuando el BUN permanecía igual o aumentaba respecto al valor obtenido de BUN pre CPRE, tenía una sensibilidad de 71% y una especificidad del 79% para diferenciar una pancreatitis post CPRE severa de una leve, no así el hematocrito que permaneció sin cambios. La conclusión de este estudio es que la elevación o la falla en disminuir el BUN en las primeras 24 a 48 horas de hospitalización, se asocia con mayor estancia hospitalaria.

Surco et al(71), desarrolló un estudio cohorte prospectivo, en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, Perú, de diciembre del 2009 a diciembre del 2011, incluyendo 329 pacientes, con el objetivo de identificar el indicador que mejor

predice la severidad (definida por complicaciones locales y sistémicas y/o falla orgánica), en forma temprana en pacientes con pancreatitis aguda, utilizando como indicadores el puntaje de BISAP, APACHE II, Ranson, hemoconcentración y el nitrógeno ureico sanguíneo. Concluyendo que el puntaje de BISAP presentó la mayor sensibilidad y el mejor valor predictivo positivo.

13. RESULTADOS

La población de estudio se compuso por los pacientes ingresados en el Hospital México, con diagnóstico de pancreatitis aguda, entre enero de 2003 y diciembre de 2013.

Primero se solicitó al servicio de estadística del Hospital México, la lista de pacientes egresados con el diagnóstico de pancreatitis aguda (de cualquier etiología), en el periodo comprendido de enero del 2003 a diciembre del 2013, obteniendo en total 745 pacientes.

Se procedió a solicitar los expedientes al servicio de archivo, no obstante, no fue posible acceder a 114 expedientes, ya que algunos no se encontraban en archivo debido a citas médicas del paciente, otros se localizaron en jefaturas de servicios para diversos trámites, otros se reportaron en condición de extravío o pérdida de algunos tomos del expediente del paciente. Así mismo, durante la revisión de estos archivos, se encontró que 124 pacientes presentaba ingresos para la realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, posterior a un episodio previo de pancreatitis (sin registros de internamientos con dicho diagnóstico); otros correspondieron a un registro erróneo (nunca estuvieron hospitalizados con diagnóstico de pancreatitis aguda); y otros correspondían a ingresos para colecistectomía.

Finalmente, se estudiaron los casos de un total de 507 pacientes; sin embargo, 9 fueron excluidos debido a la falta de exámenes de laboratorio a las

48 horas, 90 por diagnóstico realizado en otros centros, 91 por presentar síntomas de más de 24 horas de evolución, 58 por presentar anemia al ingreso, 10 por ser personas embarazadas o brindando lactancia, 1 paciente con neoplasias pancreáticas, 15 con pancreatitis crónica, 20 con pancreatitis recurrente y 10 por ser menores de edad. Asimismo, se excluyeron 43 sujetos por presentar más de una de las condiciones anteriores y 51 por a causa de que su expediente se encontraba incompleto, resultando como casos válidos solamente 109 de los sujetos examinados, por lo que a estos últimos se refieren los resultados aquí presentados. De ellos 47 (43,12%) eran hombres y 62 (56,88%) mujeres (cuadro 1).

En promedio, los sujetos tenían 55,69 años de edad, sin ser éste estadísticamente distinto entre hombres y mujeres. Además, al analizar los grupos de edad, se observa que más del 60% de los casos correspondían a personas de más de 50 años. El promedio de días de internamiento fue de 9,64 días; y el 54,13% de los pacientes estuvo hospitalizado(a) entre 5 y 10 días. Se observaron solamente 3 casos con más de 30 días de internamiento.

Cuadro 3

Sexo, edad y días de internamiento de la población de estudio

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Total	109	100
Sexo		
Hombre	47	43,12
Mujer	62	56,88
Edad		
Menores de 20	2	1,83
De 20 a menos de 30	9	8,26
De 30 a menos de 40	12	11,01
De 40 a menos de 50	18	16,51
De 50 a menos de 60	39	35,78
De 60 a menos de 70	29	26,61
Días de internamiento		
Menos de 5	17	15,60
De 5 a 10	59	54,13
De 11 a 20	26	23,85
De 21 a 30	4	3,67
De 31 a 50	3	2,75

Respecto a la etiología de pancreatitis, se encontró que 34,86% de los pacientes presentaron una pancreatitis aguda de etiología biliar. Para los 71 pacientes restantes, se indagó la posible causa (cuadro 2). En la mayoría de estos casos (73,24%), no se pudo determinar la etiología; sin embargo, de aquellas causas identificables, la mayor incidencia la tuvo el consumo de alcohol (8 casos), seguido por pancreatitis post cirugía (7 casos).

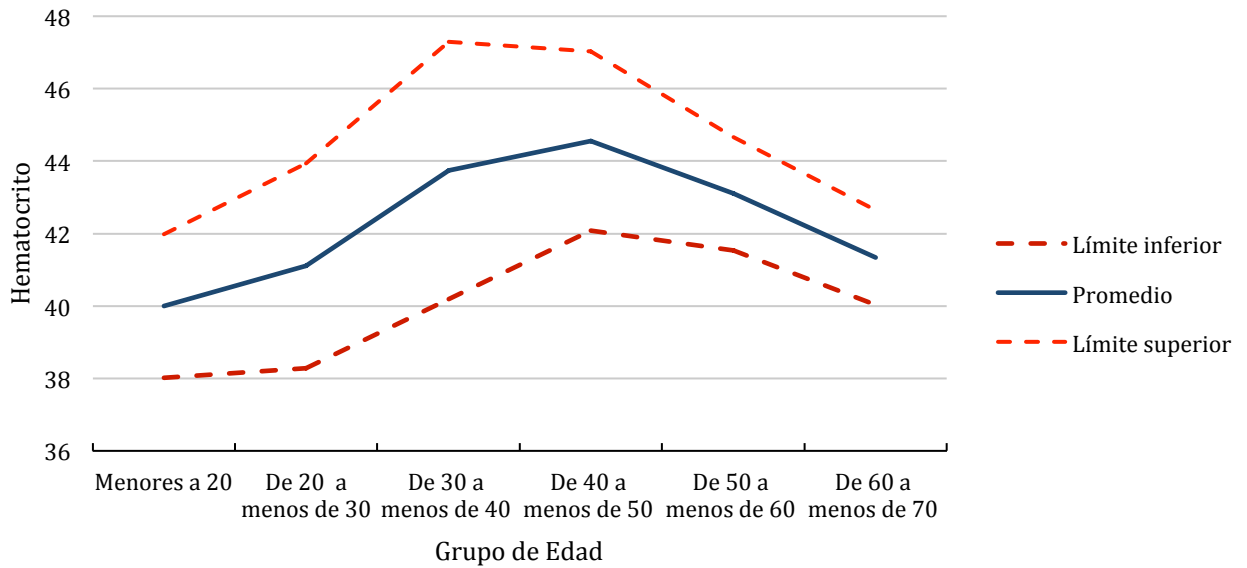
Cuadro 4

Incidencia de etiologías en los pacientes con pancreatitis no biliar

Etiología	Frecuencia	Porcentaje
Total	71	100
CPRE		
Sí	1	1,41
No	70	98,59
Cirugía		
Sí	7	9,86
No	64	90,14
Alcoholismo		
Sí	8	11,27
No	63	88,73
Medicamentos		
Sí	1	1,41
No	70	98,59
Hipertrigliceridemia		
Sí	3	4,23
No	68	95,77
Criptogénica		
Sí	52	73,24
No	19	26,76

El promedio general de hematocrito al ingreso fue de 42,72%, siendo mayor en hombres (45,08%), que en mujeres (40,94%). Por edad, este promedio fue mayor en los pacientes entre 40 y 49 años, y menor entre aquellos menores a 20 años (gráfico 2).

Gráfico 1
Hematocrito promedio según grupo de edad



Con base en el hematocrito, se definió como hemoconcentración aquellos valores superiores o iguales a 44% para los hombres y 40% para las mujeres. Del total de pacientes: 57,80% estuvieron hemoconcentrados al ingreso hospitalario. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de personas hemoconcentradas entre hombres y mujeres (Chi-cuadrado= 0,5163, p-value=0,472), aunque existió una tendencia de mayor hemoconcentración entre los hombres (61,70% versus 54,84%).

Cuadro 5
Proporción de hemoconcentración al ingreso hospitalario según sexo

Hemoconcentración al ingreso	Sexo		
	Hombre	Mujer	Total
Hemoconcentrado	61,70	54,84	57,80
No hemoconcentrado	38,30	45,15	42,20
Total	100	100	100

La hemoconcentración de los pacientes fue examinada a las 48 horas del ingreso hospitalario. En el cuadro 4, se muestra la evolución de la hemoconcentración de los pacientes en el estudio. Se observó que 35,78% presentó hemoconcentración solamente al ingreso, 22,02% presentó hemoconcentración tanto al ingreso como a las 48 horas (persistente); y 34,86% no presentaron hemoconcentración en los dos momentos de medición.

Cuadro 6
Distribución de frecuencias y porcentual de la evolución de la hemoconcentración

Hemoconcentración	Frecuencia	Porcentaje
Ni al ingreso, ni a las 48 horas	38	34,86
Sólo al ingreso	39	35,78
Sólo a las 48 horas	8	7,34
Al ingreso y a las 48horas	24	22,02
Total	109	100

Se analizó nuevamente el efecto del sexo sobre la hemoconcentración del paciente. Se encontró que el sexo no influye en la evolución de la misma a las 48 horas (Chi-Cuadrado=5,33, p-value=0,26). Se observó que 33,87% de las mujeres no presentó hemoconcentración ni al ingreso hospitalario ni a las 48 horas, en comparación a 36,17% de hombres en la misma condición.

Cuadro 7

Distribución porcentual de la evolución de la hemoconcentración según sexo

Hemoconcentración	Sexo	
	Hombre	Mujer
Ni al ingreso, ni a las 48 horas	36,17	33,87
Sólo al ingreso	40,43	32,26
Sólo a las 48 horas	2,13	11,29
Al ingreso y a las 48 horas	21,28	22,58
Total	100	100

Con el objetivo de determinar la capacidad de la hemoconcentración de reproducir los resultados de indicadores de pancreatitis, como el RANSON, BISAP, APACHE II y BALTHAZAR, se examinó la relación entre la hemoconcentración al ingreso del paciente y la severidad de la pancreatitis de acuerdo a estos indicadores.

El criterio utilizado para definir severidad en el caso de la clasificación de RANSON, fue un puntaje mayor o igual a tres. No se encontró dependencia entre la hemoconcentración al ingreso hospitalario y la severidad de la pancreatitis de acuerdo a dicho criterio (Chi-cuadrado=0,11, p-value=0,74), es decir, la hemoconcentración al ingreso no se asocia con la definición de pancreatitis severa de acuerdo a los criterios de RANSON.

Cuadro 8

Distribución porcentual de la hemoconcentración al ingreso según la severidad de la pancreatitis (RANSON)

Hemoconcentración al ingreso	RANSON al ingreso		Total
	No severa	Severa	
Hemoconcentrado	58,70	41,30	100
No hemoconcentrado	55,56	44,44	100

Para el caso del puntaje de BISAP, un puntaje mayor o igual a tres fue utilizado para identificar los casos con pancreatitis severa. Al ingreso hospitalario, no se encontró una asociación entre la clasificación de pancreatitis severa según esta clasificación y la hemoconcentración (Chi-Cuadrado=0,20, p-value=0,65). No obstante, el cuadro 7, muestra que la proporción de pacientes con pancreatitis severa según el puntaje de BISAP, fue mayor en aquellos hemoconcentrados que en los que no presentaron dicha condición (Chi-Cuadrado=1,72, p-value=0,19).

Cuadro 9

Distribución porcentual de la hemoconcentración al ingreso según la severidad de la pancreatitis (BISAP al ingreso y 48 horas)

Hemoconcentración al ingreso	BISAP al ingreso			BISAP 48 horas		
	No severa	Severa	Total	No severa	Severa	Total
Hemoconcentrado	93,65	6,35	100	82,54	17,46	100
No hemoconcentrado	95,65	4,35	100	91,30	8,70	100

La condición de severidad para la clasificación de APACHE II, se obtuvo mediante un puntaje mayor o igual 8. Al ingreso, se encontró que los pacientes con hemoconcentración presentaron un porcentaje de clasificación de severidad mayor, con una diferencia de 18,07 puntos porcentuales (pp); aunque esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa (Chi-Cuadrado=2,17, p-value=0,14). A las 48 horas del ingreso se mantuvo la misma tendencia: el

39,53% de los pacientes hemoconcentrados se clasificaron con pancreatitis severa mediante el criterio APACHE II, versus un 25% de los que presentaron hematocrito normal al ingreso hospitalario (Chi-Cuadrado=1,60, p-value=0,21).

Cuadro 10

Distribución porcentual de la hemoconcentración al ingreso según la severidad de la pancreatitis (APACHE II al ingreso y 48 horas)

Hemoconcentración al ingreso	APACHE II al ingreso			APACHE II 48 horas		
	No severa	Severa	Total	No severa	Severa	Total
Hemoconcentrado	51,16	48,84	100	60,47	39,53	100
No hemoconcentrado	69,23	30,77	100	75,00	25,00	100

Asimismo, se examinó la relación entre la hemoconcentración al ingreso y el marcador de severidad BALTHAZAR. La referencia de severidad fue la categoría “alta” (definido por un puntaje $\geq 7-10$), de este indicador. Se observó que los pacientes con hemoconcentración al ingreso hospitalario, presentaron un porcentaje mayor de severidad “alta” que sus pares no hemoconcentrados (cuadro 9), esta relación fue estadísticamente significativa (Chi-cuadrado=8,03, p-value=0,02).

Cuadro 11

Distribución porcentual de la hemoconcentración al ingreso según la severidad de la pancreatitis (BALTHAZAR)

Hemoconcentración al ingreso	BALTHAZAR			Total
	Baja	Media	Alta	
Hemoconcentrado	76,19	19,05	4,76	100
No hemoconcentrado	95,65	2,17	2,17	100

Anteriormente se mostró que la hemoconcentración al ingreso hospitalario se asocia con algunos marcadores de severidad, siendo este un primer indicio de su utilidad como indicador del desarrollo de pancreatitis severa. Sin embargo,

no se ha definido un criterio estándar bajo el cual se puedan comparar cada uno de los marcadores ya examinados y el hematocrito al ingreso.

Por lo tanto, se establece como criterio de severidad el presentar al menos una de las siguientes condiciones: índice Balthazar-necrosis severo (definido por un puntaje $\geq 7-10$), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) persistente (como proxy de falla multiorgánica) o muerte causada por la pancreatitis. Cabe recalcar, que no se utilizó la falla multiorgánica como criterio de severidad, ya que, según el puntaje de Marshall (consenso de Atlanta del 2012), requiere de unas mediciones objetivas, que en la mayoría de expedientes no estaban todos consignados, por lo que limitaba aún más el número de personas participantes en el estudio.

De los pacientes de estudio, 4 (3,67%) obtuvieron un puntaje BALTHAZAR alto, 26 (23,85%) presentaron SRIS persistente y 11(10,09%) fallecieron. Bajo la definición dada, 33 sujetos (30,28%) desarrollaron pancreatitis severa (cuadro 10). Asimismo, se observó que los pacientes que evolucionaron a pancreatitis severa, en promedio estuvieron internados 3,12 días más que sus pares con evolución satisfactoria.

Cuadro 12

Distribución de frecuencias y porcentual de la severidad de la pancreatitis y días de internamiento promedio

Pancreatitis severa	Frecuencia	Porcentaje	Días de internamiento
No	76	69,72	8,70
Sí	33	30,28	11,82
Total	109	100	

Bajo este criterio, se examinó la incidencia de la pancreatitis severa de acuerdo al sexo del paciente. Se obtuvo una tasa de incidencia mayor para hombres que para las mujeres (42,55% versus 20,97% respectivamente), con una diferencia de 21,58 puntos porcentuales (Chi-Cuadrado=5,90, p-value=0,015).

Cuadro 13

Distribución porcentual de la severidad de la pancreatitis según sexo

Severidad de la pancreatitis	Sexo		Total
	Hombre	Mujer	
No severa	57,45	79,03	69,72
Severa	42,55	20,97	30,28
Total	100	100	100

La severidad de la pancreatitis fue también evaluada de acuerdo a la evolución de la hemoconcentración de los sujetos. En el grupo en que se presentó hemoconcentración solamente al ingreso hospitalario, se encontró la mayor proporción de pacientes con pancreatitis severa (43,59%), seguido por aquellos con hemoconcentración tanto al ingreso como a las 48 horas (33,33%).

Cuadro 14

Distribución porcentual de la severidad de la pancreatitis según evolución de la hemoconcentración

Evolución de la hemoconcentración	Severidad de pancreatitis		Total
	No severa	Severa	
Ni al ingreso, ni a las 48 horas	84,21	15,79	100
Sólo al ingreso	56,41	43,59	100
Sólo a las 48 horas	75,00	25,00	100
Al ingreso y a las 48horas	66,67	33,33	100

La hidratación del paciente se ha identificado como un factor asociado a la evolución de la pancreatitis. En promedio, a los 109 sujetos de estudio se administraron 6,60 litros de suero fisiológico. Este promedio varió según la evolución de la pancreatitis, cerca de un litro más de suero se administró a pacientes que presentaron una pancreatitis aguda severa (cuadro 13).

Cuadro 15

Promedio de litros de suero administrados al paciente al ingreso

Población de referencia	Promedio
Total	6,60
Sin pancreatitis severa	6,25*
Con pancreatitis severa	7,42*

*Promedios estadísticamente distintos con un nivel de confianza de 95%

Asimismo, se evaluó inicialmente la calidad de predicción de cada uno de los marcadores de severidad examinados anteriormente: RANSON, BISAP, APACHE II, hemoconcentración al ingreso (cuadro 14). Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la severidad de la pancreatitis y los marcadores de severidad: RANSON, BISAP al ingreso y a las 48 horas y la hemoconcentración.

De estos indicadores, el BISAP al ingreso y la hemoconcentración al ingreso, identificaron como severos el mayor porcentaje de pacientes que desarrollaron pancreatitis severa (87,88% y 75,76%). No obstante, para aquellos pacientes con evolución satisfactoria, el marcador BISAP al ingreso fue más efectivo que la hemoconcentración. En este sentido, de los pacientes con pancreatitis no severa, 50% estuvieron hemoconcentrados al ingreso y 50% no lo estuvieron. En síntesis, los pacientes que desarrollaron pancreatitis aguda severa estaban hemoconcentrados, sin embargo, los pacientes que presentaron

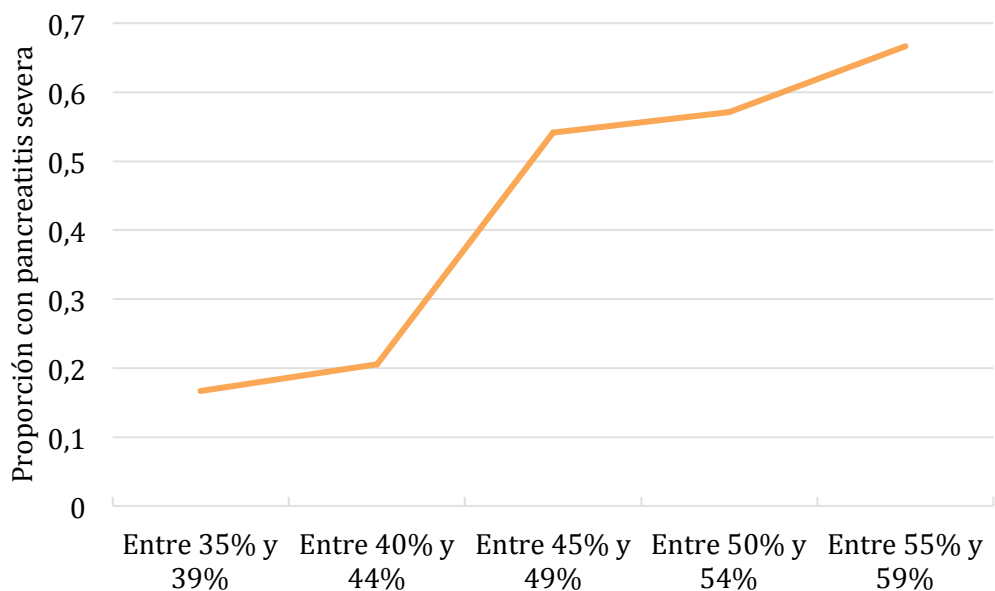
una pancreatitis leve el 50% presentó hemoconcentración al ingreso y el otro 50% no presentó este rasgo.

Cuadro 16
Distribución porcentual de la severidad de la pancreatitis según
marcadores de severidad: RANSON, BISAP y hemoconcentración

Marcador de severidad	Severidad de la Pancreatitis		P-value
	No severa	Severa	
RANSON			
Severa	32,89	66,67	0,01
No severa	67,11	33,33	
Total	100	100	
BISAP al ingreso			
Severa	2,63	87,88	0,046
No severa	97,37	12,12	
Total	100	100	
BISAP 48 horas			
Severa	7,89	27,27	0,007
No severa	92,11	72,73	
Total	100	100	
APACHE II al ingreso			
Severa	36,36	52,00	0,210
No severa	63,64	48,00	
Total	100	100	
APACHE II 48 horas			
Severa	28,26	44,00	0,180
No severa	71,74	56,00	
Total	100	100	
Hemoconcentración			
Hemoconcentrado	50,00	75,76	0,012
No hemoconcentrado	50,00	24,24	
Total	100	100	

En consecuencia, se examinó gráficamente la relación entre la evolución a pancreatitis severa y los niveles del hematocrito al ingreso. El gráfico 2 muestra que la proporción de pacientes que desarrollan pancreatitis severa aumenta conforme incrementa el hematocrito al ingreso. Se observa además que los aumentos son más graduales en los extremos del hematocrito, describiendo una forma similar a una función logística, por lo que se propone a continuación un análisis utilizando dicha función.

Gráfico 2.
Proporción de sujetos con pancreatitis severa según nivel del hematocrito al ingreso hospitalario



El análisis de la relación entre la evolución del paciente a pancreatitis severa y la hemoconcentración al ingreso, se realizó mediante un modelo logístico binomial, en el que se designó como variable dependiente el desarrollo o no de pancreatitis severa, y como factores predictores la hemoconcentración al ingreso, el número de litros de suero fisiológico administrados, el sexo y la edad del paciente.

El cuadro 15 presenta los resultados de este primer modelo. Las categorías señaladas entre paréntesis corresponden a las usadas como referencia en el análisis. Utilizando un 5% de significancia, se identificó solamente el sexo como un factor influyente en la evolución de la pancreatitis.

Cuadro 17
Resumen del modelo de regresión logística inicial para la severidad de la pancreatitis

Variable	Odds Ratio	Error Estándar	P- value
Hemoconcentración(Hemoconcentrados)	2,32	1,18	0,10
Hidratación	1,24	0,18	0,13
Sexo (Mujer)	0,41	0,19	0,05
Edad	0,99	0,01	0,44
Intercepto	0,17	0,24	0,22

Con base en estos resultados, se desarrolla un segundo modelo en el que se eliminan como factores predictivos aquellos que no resultaron significativos en el primer análisis, exceptuando la hemoconcentración, bajo el supuesto que su coeficiente es afectado por la presencia de estas variables en el modelo. Los resultados se muestran en el cuadro 16.

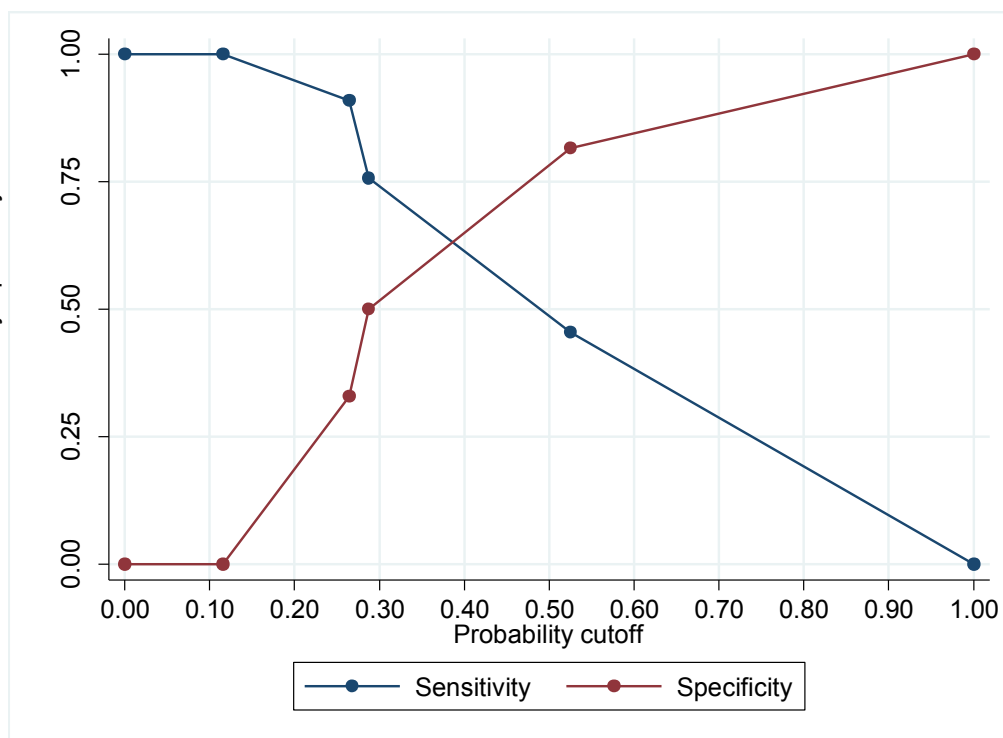
En este caso, tanto el sexo de la persona como la hemoconcentración al ingreso hospitalario se identifican como factores influyentes en la evolución de la pancreatitis. De modo que los odds de presentar pancreatitis severa entre las mujeres son 64% menores que los odds de desarrollar esta condición entre los hombres, o dicho en otra forma, la propensión al riesgo de desarrollar pancreatitis severa es 64% menor en las mujeres que en los varones. Asimismo, se obtuvo que la propensión a desarrollar pancreatitis severa se triplica cuando el paciente se encontró hemoconcentrado al ingreso hospitalario.

Cuadro 18. Resumen del modelo de regresión logística final para la severidad de la pancreatitis

Variable	Odds Ratio	Error Estándar	P-value
Hemoconcentración (Hemoconcentrados)	3,08	1,47	0,02
Sexo (Mujer)	0,36	0,16	0,02
Intercepto	0,36	0,16	0,02

La capacidad predictiva de la hemoconcentración se mide mediante una tabla de clasificación. Para ello se define mediante la intersección de las curvas de sensibilidad y especificidad el punto de corte de clasificación. En el gráfico 3, se muestra que dichas curvas se intersecan cerca de 0,38, por lo que aquellos casos con una probabilidad predicha por el modelo menor a este valor se clasificarán como paciente sin evolución a pancreatitis severa.

Gráfico 3. Curvas de sensibilidad y especificidad para el modelo de regresión logística final



La tabla de clasificación del cuadro 17 muestra que el modelo descrito tiene una capacidad predictiva de 70,64%. La sensibilidad, es decir el porcentaje de pacientes de aquellos con pancreatitis severa que fueron identificados como tales fue un 45,45%, mientras que la especificidad (porcentaje de pacientes de aquellos sin pancreatitis severa identificados como tales) fue de 81,58%.

No obstante, de acuerdo al objetivo del presente estudio, los valores predictivos, tanto positivo como negativo, resultan de mayor interés. Se obtuvo un valor predictivo negativo aceptable (77,50%); sin embargo, el valor predictivo positivo resultó deficiente, ya que de los casos clasificados como severos por el modelo, solamente cerca del 50% resultó presentar dicha condición.

Cuadro 19.
Características predictivas del modelo logístico final

Característica del modelo	Porcentaje
Sensibilidad	45,45
Especificidad	81,58
Valor predictivo positivo	51,72
Valor predictivo negativo	77,50
Porcentaje general de clasificación	70,64

El marcador de severidad BISAP al ingreso se utiliza como referencia para la comparación de los resultados obtenidos mediante el modelo logístico que asocia la pancreatitis severa y la hemoconcentración al ingreso. Para ello, se construyó un modelo logístico igual al descrito anteriormente, solamente cambiando el marcador de severidad, es decir se reemplaza la hemoconcentración por la severidad según BISAP al ingreso hospitalario. Los resultados de este modelo se presentan en el cuadro 18. Tanto el criterio de severidad como el sexo resultan como factores influyentes en la evolución de la

pancreatitis. En el caso del sexo, se obtienen resultados consistentes con el modelo anterior; obteniendo que los odds de desarrollar pancreatitis severa entre las mujeres son 64% menores que los odds de presentar la condición entre los hombres.

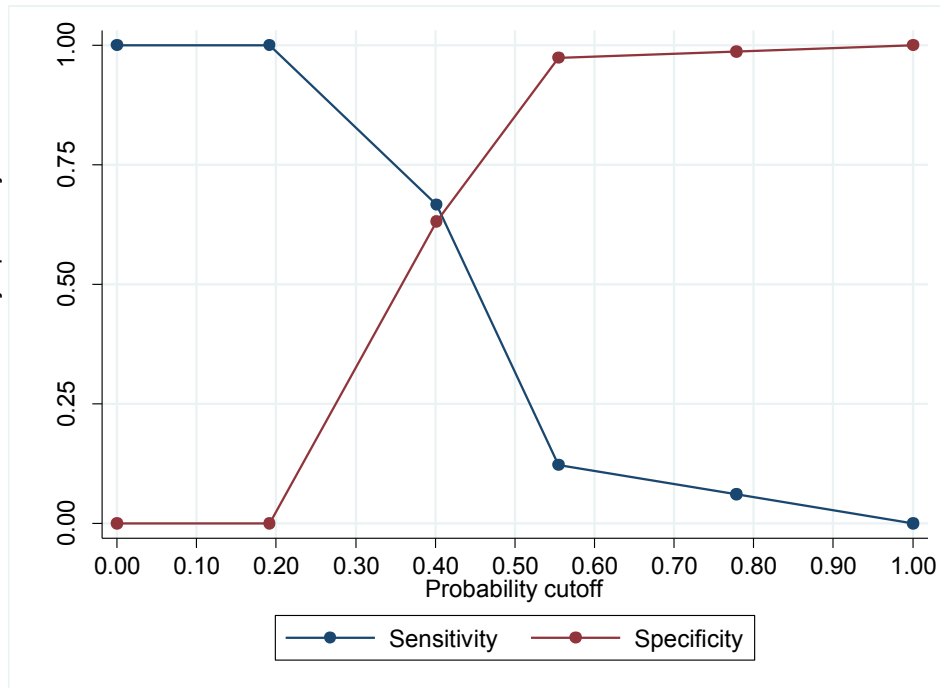
En cuanto al marcador de severidad propiamente, se obtiene un OR más alto que el obtenido en el caso de la hemoconcentración. En este sentido, los pacientes con un puntaje de BISAP ≥ 3 , son 5 veces más propensos a desarrollar una pancreatitis severa que los pacientes ingresados con puntajes ≤ 2 .

Cuadro 20
Resumen del modelo de regresión logística para la severidad de la pancreatitis utilizando el criterio BISAP

Variable	Odds Ratio	Error Estándar	P-value
BISAP ingreso (severa)	5,24	4,83	0,07
Sexo (Mujer)	0,36	0,16	0,02
Intercepto	0,67	0,20	0,19

De la misma forma que se evaluó la capacidad predictiva de la hemoconcentración al ingreso, se examinó la del criterio de severidad BISAP. El gráfico 4, muestra que el punto de corte para el desarrollo de la tabla de clasificación se encuentra en 0,40. Es decir, aquellos casos para los que el modelo estimó una probabilidad de presentar pancreatitis severa de 0,40 o más fueron clasificados como severos.

Gráfico 4.
**Curvas de sensibilidad y especificidad para el modelo de regresión
logística utilizando el criterio BISAP**



La medición de la capacidad de predicción para este modelo se encuentra en el cuadro 19. En comparación con el uso de la hemoconcentración como predictor de la pancreatitis severa el uso del marcador BISAP produjo un porcentaje global de clasificación de cerca de 6 puntos porcentuales menor. La sensibilidad de este indicador resultó mayor que la de la hemoconcentración; sin embargo, el valor predictivo positivo se encontró por debajo del obtenido anteriormente.

Cuadro 21

Características predictivas del modelo logístico final

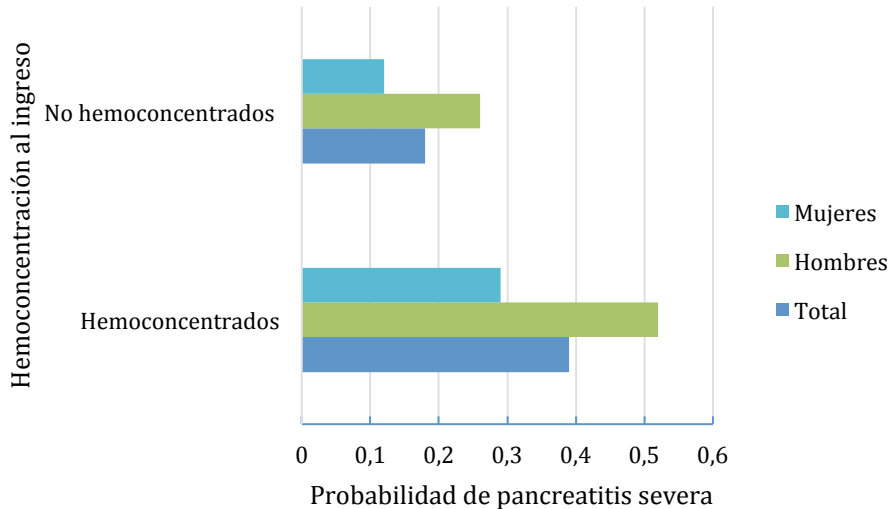
Característica del modelo	Porcentaje
Sensibilidad	66,67
Especificidad	63,16
Valor predictivo positivo	44,00
Valor predictivo negativo	81,36
Porcentaje general de clasificación	64,22

Finalmente, se calcularon probabilidades predichas para diferentes perfiles de los pacientes, utilizando el modelo de regresión logística que incluye la hemoconcentración como marcador de severidad (gráfico 5). Se estimó que la probabilidad de evolucionar a pancreatitis severa se duplica cuando el paciente se ingresa con hemoconcentración.

De acuerdo al sexo, se obtuvo que tanto para los pacientes hemoconcentrados como para aquellos que no presentaron esta condición, la probabilidad de padecer de pancreatitis severa aumenta cuando el paciente es hombre, alcanzando un valor de 0,52 para aquellos con hemoconcentración al ingreso.

Gráfico 5

Probabilidades predichas de evolucionar a pancreatitis severa



14. DISCUSIÓN

La pancreatitis aguda es una patología con un gran espectro de características clínicas y de severidad, por esto se han realizado múltiples estudios con el objetivo de demostrar un marcador de severidad temprano, con el fin de poder instaurar medidas de reanimación tempranas, ingreso a cuidados intensivos, y de esta manera impactar positivamente en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. No obstante, algunos autores caracterizan al indicador ideal como: asequible, barato, ampliamente distribuido y utilizado, rápidamente determinable, fácilmente interpretable, con una sensibilidad y especificidad alta.

Con base en lo anterior, se planteó el objetivo específico de este trabajo, el cual es determinar si la hemoconcentración es un predictor de severidad temprana en pancreatitis aguda. Según los resultados obtenidos en el presente estudio, el hematocrito presentó una sensibilidad de 45%, una especificidad de

81.58%, con un valor predictivo positivo de 51.72% y un valor predictivo negativo de 77.50%, con un porcentaje general del 70%; lo anterior revela que en números absolutos, el hematocrito no es “el marcador ideal” de severidad en pancreatitis aguda, no obstante, cabe resaltar que si se compara al hematocrito con el resto de marcadores de severidad ya validados, y utilizando los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, reportados en estudios previos, el hematocrito es un marcador de severidad comparable a puntajes más complejos y tediosos, tales como el puntaje de Ranson, APACHE II, BISAP y Balthazar necrosis.

Además, cuando se examinó la relación entre la hemoconcentración al ingreso del paciente y la severidad de la pancreatitis de acuerdo a los criterios establecidos para cada uno de los indicadores: Ranson, APACHE II, BISAP y Balthazar necrosis; se determinó que la hemoconcentración al ingreso no se asocia con la definición de pancreatitis severa de los criterios de RANSON, BISAP Y APACHE II; no obstante, para estos 2 últimos se encontró que los pacientes con hemoconcentración presentaron un porcentaje de clasificación de severidad mayor, aunque no significativo. Sin embargo, se determinó que la hemoconcentración al ingreso hospitalario, si correlacionó significativamente (Chi-cuadrado=8,03, p-value=0,02), con un puntaje de Balthazar necrosis severo, dicho en otras palabras, la hemoconcentración si correlacionó con la severidad en pancreatitis aguda dada por tomografía computada.

Con relación a la evolución de los pacientes, se encontró que 33 sujetos (30,28%), de los pacientes desarrollaron pancreatitis severa, la cual es una cifra mayor que el 20% de pancreatitis severa descrita en la literatura internacional .

De los pacientes que desarrollaron pancreatitis severa: un 43,59% presentó hemoconcentración solo al ingreso, y un 33,33% desarrolló hemoconcentración persistente; notando además que los pacientes que no presentaron hemoconcentración desarrollaron pancreatitis severa en un 15,79%.

De esta manera, los pacientes que presentaron hemoconcentración al ingreso y los que persistieron hemoconcentrados durante las primeras 48 horas, evolucionaron con mayor frecuencia a pancreatitis severa; en contraparte, los pacientes que no presentaron hemoconcentración durante las primeras 48 horas, desarrollaron pancreatitis severa en un 15,79%. No obstante, según la literatura revisada previamente, se esperaría que los pacientes con hemoconcentración persistente evolucionen con mayor frecuencia hacia pancreatitis severa que los pacientes que presentaron hemoconcentración al ingreso y que posteriormente disminuyeron el hematocrito en las primeras 24-48 horas (“resolución de la hemoconcentración”); sin embargo, se han publicado teorías (antes expuestas en el marco teórico), que afirman que la necrosis pancreática se instaura tempranamente en el curso de la pancreatitis aguda, y que la terapia de reanimación con soluciones intravenosas (y por lo tanto la disminución del hematocrito), no puede prevenir el curso de esta enfermedad; lo anterior, podría explicar el hecho de que los pacientes hemoconcentrados al ingreso, pese a que presentaron disminución del hematocrito en las primeras 48 horas, desarrollaron con mayor frecuencia pancreatitis severa.

Otro hallazgo que podría explicar el porqué los pacientes que “resolvieron la hemoconcentración” en las primeras 24 horas evolucionaran con mayor frecuencia hacia una pancreatitis severa, es el hecho de que los pacientes con pancreatitis severa recibieron al menos un litro más de soluciones intravenosas en las primeras 48 horas (7.42 L en promedio), que los pacientes con pancreatitis leve (6.25L). Lo anterior coincide con las recientes observaciones que afirman que una terapia agresiva con soluciones intravenosas se relaciona con aumento en el riesgo sepsis y mortalidad; atribuido a que una hemodilución masiva lleva a hipoxia y mayor hipoperfusión del páncreas.

Asimismo, se evaluó la capacidad de predicción de severidad en pancreatitis aguda, de cada uno de los marcadores de severidad examinados anteriormente: RANSON, BISAP, APACHE II, hemoconcentración al ingreso

(cuadro 14). Encontrando una asociación estadísticamente significativa entre la severidad de la pancreatitis y los marcadores de severidad: RANSON, BISAP al ingreso y a las 48 horas y la hemoconcentración. De estos indicadores, el BISAP al ingreso y la hemoconcentración al ingreso, identificaron como severos el mayor porcentaje de pacientes que desarrollaron pancreatitis severa (87,88% y 75,76%).

Consecuentemente, se examinó gráficamente la relación entre la evolución a pancreatitis severa y los niveles del hematocrito al ingreso (gráfico 2), observando que la proporción de pacientes que desarrollan pancreatitis severa aumenta conforme incrementa el hematocrito al ingreso. De esta manera, los pacientes que presentaron un hematocrito al ingreso entre 35 y 39%, menos del 20% desarrolló una pancreatitis severa; sin embargo, en los pacientes que presentaron un hematocrito al ingreso entre 55 y 59%, el 70% de los pacientes desarrollaron una pancreatitis severa.

Así mismo, se identificó que tanto el sexo de la persona como la hemoconcentración al ingreso hospitalario son factores influyentes en la evolución de la pancreatitis, por lo que la propensión al riesgo de desarrollar pancreatitis severa es 64% menor en las mujeres que en los varones. Asimismo, se obtuvo que la propensión a desarrollar pancreatitis severa se triplica cuando el paciente se encontró hemoconcentrado al ingreso hospitalario.

Finalmente, mediante el cálculo de probabilidades predichas se estimó que la probabilidad de evolucionar a pancreatitis severa se duplica cuando el paciente se ingresa con hemoconcentración, y que los pacientes masculinos hemoconcentrados tienen más probabilidad de desarrollar pancreatitis severa que una mujer con hemoconcentración.

15. CONCLUSIONES

1. La hemoconcentración definida por un hematocrito $\geq 44\%$ en varones y $\geq 40\%$ en mujeres, fue el mejor predictor de pancreatitis aguda severa en el presente estudio, siendo superior a los sistemas de puntuación ya validados (Ranson, BISAP, APACHE II Y Balthazar necrosis); presentando una sensibilidad de 45%, una especificidad de 81.58%, con un valor predictivo positivo de 51.72% y un valor predictivo negativo de 77.50%, para el diagnóstico de pancreatitis aguda severa en el presente estudio. Si bien es cierto, no posee valores elevados en cuanto a los parámetros antes mencionados, dichos números son comparables a los obtenidos por sistemas de puntuación complejos ya validados en estudios previos.
2. Los pacientes con hemoconcentración al ingreso y los pacientes que persistieron con la misma, evolucionaron más frecuentemente a pancreatitis severa, que los pacientes que no presentaron nunca este rasgo.
3. Los pacientes con pancreatitis aguda severa recibieron en promedio 1 litro más de soluciones intravenosas, en comparación con los pacientes con pancreatitis aguda leve (pacientes con pancreatitis severa recibieron en promedio 7.42 litros de soluciones intravenosas en las primeras 48 horas, en comparación a los pacientes con pancreatitis leve, a los cuales se administró 6.25 litros en promedio); lo cual pudo influenciar en la evolución clínica de los pacientes con pancreatitis aguda.
4. En el presente estudio la hemoconcentración fue superior a los sistemas de puntuación: Ranson, BISAP, APACHE II Y Balthazar necrosis, en identificar a los pacientes con pancreatitis aguda severa.
5. La hemoconcentración es un parámetro simple, accesible, rápido y fácil de interpretar; que puede identificar al ingreso los pacientes con mayor riesgo de evolucionar a una pancreatitis aguda severa.

16. LIMITACIONES

La principal limitación del presente trabajo, es ser un estudio retrospectivo, ya que, como se observó, muchos de los pacientes con el diagnóstico de pancreatitis aguda fueron excluidos por falta de datos en el expediente de salud. Así mismo, la carencia de un expediente electrónico y bases de datos que faciliten el acceso a los estudios realizados a los pacientes. Otras limitaciones son los posibles sesgos son de confusión por que minimiza la importancia o exagera la supuesta contribución de un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad.

17. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar un estudio prospectivo, con una hoja de recolección de datos preestablecida, ya que, como se observó en la información estadística, se cuenta con una gran población adscrita con la que se podrían realizar futuras investigaciones.
2. En la evaluación de pacientes con pancreatitis aguda se deben contemplar varios indicadores de severidad, tanto individuales como sistemas de puntuación; esto con el objetivo de reconocer tempranamente los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una pancreatitis aguda severa, y brindar una terapia oportuna y cuidados intensivos, con el objetivo de reducir el desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica persistente, falla orgánica persistente y muerte.
3. Se debe ser cauteloso con la cantidad de volumen infundida a los pacientes con pancreatitis aguda, e intentar mantener una hidratación con objetivos claros, con el fin de no aumentar la morbilidad y mortalidad de los pacientes con pancreatitis aguda.

18. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PANCREATITIS AGUDA

HOSPITAL MEXICO

NOMBRE:

SEXO:

IMC:

NUMERO DE EXPEDIENTE:

EDAD:

FECHA DE INGRESO:

PANCREATITIS AGUDA

DIAS DE EVOLUCION DE DOLOR			
AMILASA AL INGRESO (U/L)			
RESULTADO DE ULTRASONIDO	VESICULA	VIA BILIAR	PANCREAS

EXAMENES DE LABORATORIO AL INGRESO:

AST/ALT		LEUCOCITOS	
FA/ GGT		HTCO	
BILIRRUBINA		HTCO A LAS 24 H	
GLICEMIA		BUN	
APACHE INGRESO		CREATININA	
APACHE 48 HORAS		DHL	

COMORBILIDAD:

DIABETES MELLITUS		HEPATOPATIA	
OBESIDAD (INDICAR IMC)		INSUFICIENCIA RENAL	
HIPERTENSION		ENFERMEDAD NEOPLASICA	
DISLIPIDEMIA		AUTOINMUNES (INDICAR CUAL)	
CARDIOPATIA ISQUEMICA		OTRO	

MANEJO INICIAL:

TRATAMIENTO	DOSIS			VIA
HIDRATACION (INDICAR TIPO)	VOLUMEN 24HORAS			
ANALGESICO (INDICAR TIPO)				
IBP				
SONDA NASOGASTRICA	SI		NO	
ANTIBIOTICOS (INDICAR TIPO Y RAZON DE USO)				

ETIOLOGIA: (INDICAR ESTUDIOS PARA SUSTENTAR EL DIAGNOSTICO, SI APLICA)

BILIAR		PANCREAS DIVISUM	
ALCOHOL		PANCREATITIS AUTOINMUNE	
PANCREATITIS CRONICA RECURRENTE		MEDICAMENTOSA	
HIPERCALCEMIA		NEOPLASIA DE PANCREAS	
HIPERTRIGLICERIDEMIA		OTRA	

CLASIFICACION DE PANCREATITIS:

LEVE ----- SEVERA (SI ES SEVERA EXPLICAR EN QUE SE BASA DX)

SHOCK (PAS < 90)		NECROSIS	
PaO2 (60 MMHG)		ABSCESO	
CREATININA > 2		PSEUDOQUISTE	
SDA >500 CC 24H			

TOMOGRAFIA:

	AL INGRESO	2-15 DIAS POST INGRESO	4-6 SEMANAS POST PANCREATITIS
RAZON DE SOLICITUD			
RESULTADO (PANCREAS)			

CPRE:

	COLANGITIS ASCENDENTE	ICTERICIA EN ASCENSO
INDICACION		
RESULTADO		

EVOLUCION:

DIAS DE INTERNAMIENTO

19. BIBLIOGRAFÍA

1. Surco Y, Mercado JH, Pinto J, Piscocoya A, Prochazka R, Zegarra A, et al. ARTÍCULOS ORIGINALES Predicción Precoz de Severidad en Pancreatitis Aguda. :241–50.
2. Triester SL, Kowdley K V. Prognostic Factors in Acute Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2002 Feb;34(2):167. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004836-200202000-00014>
3. Banks P a, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2014 Jul 10];101(10):2379–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032204>
4. Pavlidis TE, Pavlidis ET, Sakantamis AK. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. 2010;9(5):482–6.
5. Brown A, Orav J, Banks P a. Hemoconcentration Is an Early Marker for Organ Failure and Necrotizing Pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2000 May;20(4):367–72. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006676-200005000-00005>
6. Baillargeon J, Orav J, Ph D, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an Early Risk Factor for Necrotizing Pancreatitis. 1998;93(11).
7. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns a, Bruns D, Maisonneuve P, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 Jul;96(7):2081–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11467635>
8. Remes-troche JM, Duarte-rojo A, Morales G, Robles-díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. 2005;11(44):7018–23.
9. Harris NS, Fagenholz PJ, Ferna C, Pelletier AJ, Jr CAC, Drph B. Direct Medical Costs of Acute Pancreatitis Hospitalizations in the United States. 2007;35(4):302–7.
10. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Fushimi K, et al. Japanese severity score for acute pancreatitis well predicts in-hospital mortality: a nationwide survey of 17,901 cases. *J Gastroenterol* [Internet].

- 2013 Dec [cited 2014 Dec 14];48(12):1384–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23420576>
11. Banks P a, 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* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 10];62(1):102–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23100216>
 12. 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* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Dec 15];142(7):1476–82; quiz e15–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425589>
 13. Papachristou GI, Whitcomb DC. Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin Lab Med* [Internet]. 2005 Mar [cited 2014 Dec 19];25(1):17–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15749230>
 14. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Jul 11];108(9):1400–15; 1416. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896955>
 15. Balthazar, Emil J. MD, Robinson, David. MD, Megibow, Alec. MD, Ranson JM. Acute Pancreatitis: Value of CT in Establishing Prognosis. *Abdom Gastrointest Radiol*. 1990;174:331–6.
 16. Stimac D, Miletić D, Radić M, Krznarić I, Mazur-Grbac M, Perković D, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 May [cited 2014 Dec 19];102(5):997–1004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17378903>
 17. De Waele JJ, Delrue L, Hoste E a, De Vos M, Duyck P, Colardyn F a. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas* [Internet]. 2007 Mar;34(2):185–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312456>
 18. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Dec 19];93(6):738–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16671062>

19. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* [Internet]. 2004 Sep [cited 2014 Dec 7];53(9):1340–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1774183&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C. Persistent Early Organ Failure. *2008*;36(3):3–5.
21. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 May [cited 2014 Nov 8];132(5):2022–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17484894>
22. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 1997 Sep;113(3):899–903. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508597701859>
23. Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD, Hughes MD, Sica GT, et al. Is Severity of Necrotizing Pancreatitis Increased in Extended Necrosis and Infected Necrosis ? *2002*;25(3):229–33.
24. Garg PK, Madan K, Pande GK, Khanna S, Sathyanarayan G, Bohidar NP, et al. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2005 Feb;3(2):159–66. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356504006652>
25. Neoptolemos J, Kemppainen E, Mayer J, Fitzpatrick J, Raraty M, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* [Internet]. 2000 Jun;355(9219):1955–60. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673600023278>
26. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta a, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 2002 Feb;89(2):163–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11856128>
27. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obs.* 1974;139:69–81.

28. Gray Samuel H, MD, Rosenman Leonard M. Acute pancreatitis. The significance of hemoconcentration at admission to the hospital. *Arch Surg.* 1965;91:485–9.
29. Larvin M. *The Pancreas: Assessment of clinical severity and prognosis.* Oxford Blackwell Sci. 1998;489–502.
30. Bernardinis D, Adamo S. Discriminant power and information content of Ranson ' s prognostic signs in acute pancreatitis : A meta-analytic study *Selection of Studies.* 1999;27(October):2272–83.
31. Mee, J Le, MD. Paye, F M. Incidence and Reversibility of Organ Failure in the Course of Sterile or Infected Necrotizing Pancreatitis. 2014;136:1386–90.
32. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg [Internet].* 1999 Aug;86(8):1020–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10460637>
33. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks P a. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut [Internet].* 2008 Dec [cited 2014 Dec 5];57(12):1698–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519429>
34. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol [Internet].* 2009 Apr [cited 2014 Dec 14];104(4):966–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19293787>
35. 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 [Internet].* 2010 Feb [cited 2014 Dec 14];105(2):435–41; quiz 442. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861954>
36. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP ZJAI a severity of disease classification system. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818–29.
37. Brisinda G, Vanella S, Crocco A, Mazzari A, Tomaiuolo P, Santullo F, et al. Severe acute pancreatitis: advances and insights in assessment of severity and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2011 Jul [cited

- 2014 Nov 9];23(7):541–51. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21659951>
38. Cote GA, Sagi S V, Schmidt SE, Lehman GA, Mchenry L, Fogel E, et al. Early Measures of Hemoconcentration and Inflammation Are Predictive of Prolonged Hospitalization From Post Y Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. 2013;42(5):850–4.
 39. Alsfasser G, Rau BM, Klar E. Scoring of human acute pancreatitis: state of the art. *Langenbecks Arch Surg* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Dec 14];398(6):789–97. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680979>
 40. Balthazar, Emil J. MD, Ranson, John. MD. Naidich, David. MD. Megibow AM. Acute Pancreatitis: Prognostic Value of CT. *Radiology*. 1985;156:767–72.
 41. De Sanctis JT, Lee MJ, Gazelle GS, Boland GW, Halpern EF, Saini S, et al. Prognostic indicators in acute pancreatitis: CT vs APACHE II. *Clin Radiol* [Internet]. 1997 Nov;52(11):842–8. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009926097800797>
 42. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vlachonikolis IG, Notas G, Mouzas I, Samonakis D, et al. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III Scoring Systems in Acute Pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2002 Nov;25(4):331–5. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006676-200211000-00002>
 43. Phase E, Necrotizing A, Takeda K, Mikami Y, Fukuyama S, Egawa S. Pancreatic Ischemia Associated With Vasospasm in the. 2004;40–9.
 44. Klar Ernst, M.D, Thomas Foitzik, M.D, Heinz Buhr M. Isovolemic Hemodilution with Dextran 60 as Treatment of Pancreatic Ischemia in Acute Pancreatitis. *Ann Surg*. 1993;217(4):369–74.
 45. Trikudanathan Guru, MBBS, Udayakumar Navaneethan M. Current Controversies in Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. A Systematic Review. *Pancreas*. 2012;41(6):827–34.
 46. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Dec 19];6(10):1070–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18619920>

47. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* [Internet]. IAP and EPC. Published by Elsevier India, a division of Reed Elsevier India Pvt. Ltd.; 2009 Jan [cited 2014 Dec 14];9(6):770–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110744>
48. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2014 Dec 14];99(12):2489–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15571599>
49. Toouli J, Bassi C, Telford J, Freeny P. WORKING PARTY REPORT Guidelines for the management of acute pancreatitis. 2002;17.
50. Wall I, Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li JJ, Tenner S. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas* [Internet]. 2011 May;40(4):547–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499208>
51. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Dec 14];9(6):770–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110744>
52. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* [Internet]. 2006 Jun;25(3):497–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337067>
53. Mao En-quiang, Fei Jian PY. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(13):1639–44.
54. Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, Ishikawa KB, Horiguchi H, Fujimori K. Early crystalloid fluid volume management in acute pancreatitis: association with mortality and organ failure. *Pancreatology* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Dec 13];11(3):351–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757973>
55. Brown A, Baillargeon J-D, Hughes MD, Banks P a. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology* [Internet]. IAP and EPC. Published by Elsevier India, a division of Reed Elsevier India Pvt. Ltd.; 2002 Jan [cited 2014 Dec 20];2(2):104–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123089>

56. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, Lopez-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Dec 19];106(10):1843–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876561>
57. Bortolotti P, Saulnier F, Colling D, Redheuil A, Preau S. New tools for optimizing fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Nov 21 [cited 2014 Dec 13];20(43):16113–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4239497&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
58. Cho YS, Lim H, Kim SH. Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J* [Internet]. 2007 Apr [cited 2014 Dec 19];24(4):276–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2658235&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
59. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Dec 19];9(8):710–7.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21645639>
60. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 2006 May [cited 2014 Dec 11];93(5):518–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607683>
61. Vollmar B, Menger MD. Microcirculatory dysfunction in acute pancreatitis. A new concept of pathogenesis involving vasomotion-associated arteriolar constriction and dilation. *Pancreatology* [Internet]. 2003 Jan [cited 2014 Dec 14];3(3):181–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12817573>
62. Kusterer K, Enghofer M, Poschmann T, Friedemann A, Zendler S, Usadel KH. Arterial constriction , and leukocyte adherence in acute pancreatitis. 1993;
63. Thal AP, Perry JF Jr, Egner W. A clinical and morphologic study of forty-two cases of fatal acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1957;105:191–202). 1957;1957.

64. Roberts NJ, Baggenstoss AH CM. Acute pancreatic necrosis; a clinicopathologic study. *Arch Surg*. 1950;20(8):742–64.
65. Gan SIAN, Romagnuolo J. Admission Hematocrit : A Simple , Useful and Early Predictor of Severe Pancreatitis. 2004;49(December):1946–52.
66. Wu BU, Johannes RS, Conwell DL, Banks P a. Early hemoconcentration predicts increased mortality only among transferred patients with acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Dec 14];9(5):639–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657219>
67. Kapoor K, Repas K, Singh VK, Conwell DL, Morteale KJ, Wu BU, et al. Does the Duration of Abdominal Pain Prior to Admission Influence the Severity of Acute Pancreatitis ? 2013;14(2):171–5.
68. Khan Z, Vlody J, Horovitz J, Jose RM, Iswara K, Smotkin J, et al. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2002 Aug;97(8):1973–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12190163>
69. Gardner TB, Olenec C a, Chertoff JD, Mackenzie T a, Robertson DJ. Hemoconcentration and pancreatic necrosis: further defining the relationship. *Pancreas* [Internet]. 2006 Aug;33(2):169–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868483>
70. Wu BU, Conwell DL, Singh VK, Repas K, Maurer R, Bollen TL, et al. Early hemoconcentration is associated with pancreatic necrosis only among transferred patients. *Pancreas* [Internet]. 2010 Jul;39(5):572–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20182394>
71. Miguel C, Herbozo C, Luis J, Ríos E, Kawano DA, Surco Y, et al. Hemoconcentración, Apache II y Ranson como Predictores Tempranos de Severidad en Pacientes con Diagnóstico de Pancreatitis Aguda en un Hospital de Lima – Perú. :26–31.