

**TESIS DOCTORAL
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIAGNOSTICO PRECOZ DE LA PANCREATITIS
AGUDA GRAVE Y DE LAS COLECCIONES LIQUIDAS.
PREDICTIVIDAD DE LA PANCREATITIS LETAL.**

DOCTORANDO: JUAN ROBLES FORNIELES

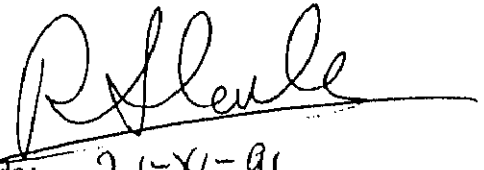
MADRID 1991

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Examinada la redaccion final de la Tesis Doctoral de D. Juan Robles Fornieles la cobsideramos apta para ser defendida publicamente.
Lo que me complace hacer constar en Madrid a Veintiuno de Noviembre de mil novecientos noventa y uno.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



Fdo.: _____
(fecha y firma)

Fdo.: 21-XI-91
(fecha y firma)

N.I.F.:

N.I.F.: 162162

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

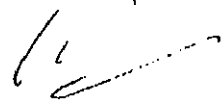
R. D. CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO
E MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA. U.C.M.

INFORMA: Que una vez examinado el Trabajo presentado por D. JUAN ROBLES FORNIELES, titulado: "DIAGNOSTICO PRECOZ DE LA PANCREATITIS AGUDA GRAVE Y DE LAS COLECCIONES LIQUIDAS. PREDICTIVIDAD DE LA PANCREATITIS LETAL.", dirigido por el Prof. Dr. D. Rafael Alcala-Santaella Nuñez, este Departamento dá su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

28-11-1991

El Director del Departamento



Fdo.: Prof. D. Carlos Perezagua
(fecha y firma)
28-11-1991

AGRADECIMIENTOS

Al Director de esta Tesis, Profesor Alcalá-Santaella Núñez, por su obsesiva inculcación a los miembros de su Servicio, de que la realización de una Tesis es una de las metas a conseguir por todo médico que, trabajando en un Hospital, se precie de investigador.

Al Dr. Bañares Cañizares, que confeccionó la base de datos precisa y me inició en los conocimientos estadísticos necesarios para la realización de esta Tesis.

Al Dr. Cos Arregui y restantes miembros del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Gregorio Marañón, por su inestimable colaboración en el seguimiento del protocolo diseñado para la realización de este trabajo y por eximirme durante un tiempo de mis obligaciones asistenciales, para poderlo dedicar a esta Tesis.

A los Residentes, Becarios y Master, que durante estos años han colaborado conmigo y con su ayuda he podido disponer de más tiempo.

Al Departamento de Laboratorio del Hospital Gregorio Marañón, por su silenciosa colaboración, realizando todas las unidades analíticas diseñadas en el protocolo y especialmente por el montaje de las técnicas para determinar Isoamilasas, Amilasa pancreática y A2 Macroglobulina.

Por último cronológicamente, pero no por su importancia, a mi mujer, Carmen, por su ayuda física en la confección burocrática de este trabajo y por su imprescindible apoyo en los momentos de cansancio físico y de desilusión que toda investigación conlleva.

DEDICATORIA

A mi mujer y a mis hijos
por el precioso tiempo
que no les he dedicado.

CAPITULO I

1.-INTRODUCCION	9
1.1.-DEFINICION	11
1.2.-CLASIFICACION	11
1.2.1.-PANCREATITIS AGUDA LEVE.....	13
1.2.2.-PANCREATITIS AGUDA GRAVE.....	13
1.2.3.-PANCREATITIS AGUDA EDEMATOSA INTERSTICIAL.....	14
1.2.4.-PANCREATITIS AGUDA RECIDIVANTE.....	14
1.2.5.-PANCREATITIS AGUDA PROLONGADA.....	16
1.2.6.-PANCREATITIS AGUDA FULMINANTE.....	16
1.3.-INCIDENCIA	17
1.4.-DIAGNOSTICO	17
1.4.1.-PANCREATITIS AGUDA CON NORMOAMILASEMIA.....	18
1.4.2.-HIPERAMILASEMIA CRONICA SIN PANCREATITIS AGUDA.....	19
1.4.3.-ISOAMILASAS.....	19
1.4.4.-LIPASA.....	25
1.4.5.-ELASTASA PANCREATICA.....	26
1.4.6.-PROTEINA ESPECIFICA PANCREATICA.....	26
1.4.7.-IMAGEN (US/TC).....	27
1.4.8.-NIVEL DE CORTE DE LA AMILASA.....	28
1.5.-GRAVEDAD	29
1.6.-MORTALIDAD	31
1.7.-SISTEMAS PRONOSTICOS MULTIPLES	35
1.7.1.-RAMSON.....	37
1.7.2.-IMRIE.....	40
1.7.3.-OSBORNE.....	40
1.7.4.-BLAMEY.....	41

1.7.5.-FAN.....	42
1.7.6.-CORFIELD.....	42
1.7.7.-ROMERO.....	43
1.7.8.-CASSEY.....	43
1.7.9.-JACOBS.....	44
1.7.10.-DAMMAMM.....	45
1.7.11.-BANK.....	47
1.7.12.-AMOROTTI.....	48
1.7.13.-AGARWAL.....	48
1.7.14.-GLASGOW.....	50
1.8.-REACTANTES DE FASE AGUDA.....	51
1.9.-SISTEMAS PRONOSTICOS UNICOS.....	53
1.9.1.-A1 ANTIPROTEASA.....	54
1.9.2.-A2 MACROGLOBULINA.....	56
1.9.3.-SISTEMA DE COMPLEMENTO.....	57
1.9.4.-FIBRINOGENO.....	58
1.9.5.-ELASTASA PANCREATICA.....	59
1.9.6.-ELASTASA POLIMORFONUCLEAR.....	60
1.9.7.-FOSFOLIPASA A2.....	61
1.9.8.-LAVADO PERITONEAL.....	63
1.9.9.-METAHEMALBUMINA.....	63
1.9.10.-PCR.....	65
1.9.11.-RIBONUCLEASA.....	67
1.9.12.-PRODUCTOS ACTIVACION TRIPSINOGENO.....	68
1.9.13.-LDH.....	68

CAPITULO II

2.-JUSTIFICACION. HIPOTESIS.....	70
2.1.-PROPOSITO.....	72

CAPITULO III

3.-ENFERMOS Y METODICA.....	75
3.1.-NUMERO DE ENFERMOS.....	76
3.2.-CRITERIOS DE INCLUSION.....	76
3.3.-CRITERIO DE GRAVEDAD.....	77
3.4.-CALCULO ESTADISTICO.....	78

CAPITULO IV

4.-RESULTADOS.....	79
4.1.-EDAD Y SEXO.....	80
4.2.-ETIOLOGIA.....	82
4.3.-INCIDENCIA DE GRAVEDAD Y MORTALIDAD.....	83
4.4.-PARAMETROS CON PREDICTIVIDAD INDEPENDIENTE.....	83
4.5.-PARAMETROS SIN PREDICTIVIDAD.....	85
4.6.-REGRESION LOGISTICA MULTIPLE.....	86
4.7.-ANALISIS DISCRIMINANTE.....	89
4.8.-NIVEL DE CORTE DE LOS PARAMETROS PREDICTIVOS.....	89
4.9.-NUEVO SISTEMA MULTIPLE DE DIAGNOSTICO PRECOZ DE LAS PANCREATITIS AGUDAS GRAVES.....	93
4.10.-VALORACION DE LOS CASOS CON TEST FALSO NEGATIVO.....	95
4.11.-PANCREATITIS AGUDA LETAL.....	97
4.11.1.-CASUISTICA.....	98
4.11.2.-ESTUDIO PREDICTIVO UNI Y MULTIVARIADO.....	98
4.11.3.-SISTEMA PRONOSTICO DE LETALIDAD.....	100
4.12.-DIAGNOSTICO BIOQUIMICO DE COLECCIONES LIQUIDAS.....	101
4.12.1.-ANALISIS UNI Y MULTIVARIADO.....	101
4.12.2.-NIVEL DE CORTE DE LOS PARAMETROS DIAGNOSTICOS.....	102
4.12.3.-RENDIMIENTO DIAGNOSTICO.....	103

CAPITULO V

5.-DISCUSION.....105

CAPITULO VI

6.-CONCLUSIONES.....122

CAPITULO VII

7.-BIBLIOGRAFIA.....124

CAPITULO I

INTRODUCCION

INTRODUCCION

La pancreatitis aguda plantea importantes incógnitas en todos sus aspectos, algunas de ellas transcendentales.

La clasificación de las pancreatitis agudas, acordada en sendos symposia, en los años 1983 y 1984, actualmente es insatisfactoria; no recoge los conceptos pancreatitis aguda edematosa-intersticial, recidivante o recurrente, prolongada ni fulminante

Las investigaciones realizadas hasta la actualidad no han determinado aún la patogenia, en todos sus aspectos, de la pancreatitis aguda.

En cuanto a la etiología, no está resuelto el importante problema que plantean las pancreatitis agudas idiopáticas y sería conveniente definir los criterios a exigir para el diagnóstico de esta etiología.

No hay acuerdo unánime en los criterios exigidos para incluir a un enfermo en un protocolo de estudio de las pancreatitis agudas.

En la literatura se observa que el concepto clínico y anatómico de las pancreatitis agudas leves, está bien definido y aceptado por los diferentes grupos de trabajo, pero no ocurre lo mismo con las pancreatitis agudas graves.

Las pancreatitis agudas graves, es obvio que, exigen un diagnóstico precoz y para ello se han publicado numerosos sistemas pronósticos, cuyos resultados son muy dispares y no reproducibles.

La terapéutica es otro importante capítulo no resuelto y es

consecuencia del desconocimiento de todos los aspectos de la patogenia, tanto de la enfermedad en sí como de algunas de sus complicaciones.

La revisión de la literatura nos muestra estos aspectos con mayor detalle.

En 1889, Fitz R.(1) "reunió casos de pancreatitis hemorrágica, supurativa y gangrenosa".

Short,A.R.,(2) en 1917, no define la pancreatitis aguda y sólo cita las formas supuradas, hemorrágicas y gangrenosas. Tras revisar la literatura, encuentra una mortalidad del 60% y refiere que el diagnóstico de la enfermedad se hace únicamente con la cirugía o necropsia.

En 1957, Mallet-Guy,P.(3) bajo el título Síndromes de Autodigestión del Páncreas escribe: "con el término impropio de Pancreatitis Aguda se estudian clásicamente lesiones que no tienen nada infeccioso en su patogenia..." y describe dos tipos anatomoclínicos: la pancreatitis hemorrágica en la que las alteraciones pancreáticas sobrepasan su territorio anatómico y la forma edematosa, en la que los desórdenes se limitan a la propia glándula.

Hasta la década de los 60 no se dispone de una clasificación y definición de las pancreatitis. En 1963, tuvo lugar en Marsella un Symposium patrocinado por Sarles H. (4) con la finalidad de unificar criterios en cuanto a los aspectos mencionados y así se llegó a aceptar la siguiente clasificación de las pancreatitis:

Aguda y Aguda Recidivante

Crónica Recidivante y Crónica

En las formas agudas hay una restitución clínica y biológica de la glándula si la causa o factor primario es eliminado, si bien puede ocurrir, es infrecuente que una forma aguda evolucione hacia la cronicidad. En las pancreatitis crónicas persiste un daño pancreático residual con alteración anatómica y funcional aunque se eliminen los factores etiológicos.

Es difícil clasificar un enfermo en una de las formas recidivantes y en especial durante los primeros brotes de pancreatitis crónica, sin manifiestas alteraciones morfológicas. Otros inconvenientes de dicha clasificación es no tener en cuenta la etiología, ni la severidad ni el pronóstico de las pancreatitis. A pesar de ello la clasificación de Marsella ha persistido durante 20 años. Por estos motivos, por no haber una referencia a la correlación entre cambios anatómicos y funcionales y por las aportaciones de las nuevas técnicas exploratorias, en los años 1983 y 1984 se hicieron sendos Symposia para unificar criterios en dichos aspectos.

En el año 1983, 23-25 de Marzo, tuvo lugar, en el King's College, el International Workshop para definir y clasificar las pancreatitis, auspiciado por Pancreatis Society of Great Britain and Ireland (5).

Se definió la pancreatitis aguda como un proceso típicamente agudo que se presenta con dolor abdominal y habitualmente se asocia con elevación en sangre y orina de los enzimas pancreáticos, debido a la enfermedad inflamatoria del páncreas.

Quiero resaltar que el término AUTODIGESTION no es citado en las definiciones de pancreatitis desde hace tres décadas.

La pancreatitis crónica se definió como una enfermedad

inflamatoria continuada del páncreas, caracterizada por daño morfológico irreversible y habitualmente causa dolor y/o pérdida permanente de la función.

La pancreatitis aguda puede recurrir. Algunos enfermos con pancreatitis crónica pueden tener exacerbaciones agudas aunque también puede cursar sin dolor.

Desde el punto de vista clínico se definieron dos formas de pancreatitis aguda; la forma leve caracterizada por la no existencia de fallo multisistémico y recuperación sin complicaciones, y la forma severa que evoluciona con fallo multisistémico y complicaciones locales o sistémicas. Las complicaciones locales descritas fueron: a) flemón o masa inflamatoria en o alrededor del páncreas; b) pseudoquiste y colección o colección fluida conteniendo altas concentraciones de enzimas pancreáticos, adyacente o lejos del páncreas; c) absceso o pus en y alrededor del páncreas.

Un año más tarde, 28-30 de Marzo de 1984, tiene lugar en Marsella el Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis e igualmente se omite el término recidivante. Se describe en este Symposium que, morfológicamente, hay una graduación de lesiones en las pancreatitis agudas. En la forma leve se reconoce necrosis grasa peripancreática y edema intersticial, y es la norma que la necrosis esté ausente; puede evolucionar a la forma severa, que se caracteriza por extensa necrosis grasa, intra y peripancreática, con necrosis del parénquima y hemorragia. Las lesiones pueden ser difusas o localizadas. Ocasionalmente puede haber escasa correlación entre la severidad de la evolución clínica y las alteraciones

morfológicas (6).

Se puede concluir que la pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo pancreático cuya expresión clínica inicial es dolor, habitualmente intenso, localizado en hemiabdomen superior, más frecuentemente en epigastrio, con manifestaciones funcionales del tracto digestivo, tipo náuseas, vómitos, parésia intestinal, diarrea, etc. Este cuadro clínico agudo suele evolucionar autolimitadamente con rápida resolución de las manifestaciones clínicas, bioquímicas e histológicas, o producirse una cascada de eventos histo y bioquímicos que conllevan a la destrucción parcial o total de la glándula. En esta forma evolutiva natural de la enfermedad, las alteraciones histológicas no se limitan a la propia glándula pancreática sino que se lesionan otras estructuras u órganos, y del grado de afectación extrapancreática depende la intensidad de la gravedad del proceso. Es decir, el clínico se encuentra ante una pancreatitis aguda autolimitada, edematosa-leve, o progresiva, necrótica-severa.

En los últimos años se lee en diferentes artículos el término Pancreatitis Aguda Edematosa Intersticial. Es definida como un cuadro histológico caracterizado por ductitis o ductulitis difusa con ruptura y tapones mucoides e infiltración difusa intersticial por leucocitos polimorfonucleares con escasa necrosis grasa o parenquimatosa (7). Otros términos vertidos en la literatura y que no han sido definidos "oficialmente" son Pancreatitis Aguda Recurrente, Pancreatitis Aguda Prolongada y Pancreatitis Aguda Fulminante.

Las causas más frecuentes de pancreatitis aguda recurrente se enumeran en la Tabla 1

TABLA 1 CAUSAS MAS FRECUENTES DE PANCREATITIS AGUDA RECURRENTE

1	LITIASIS	7	DIVERTICULO DUODENAL
2	PANCREATITIS IDIOPATICA	8	HIPERTRIGLICERIDEMIA
3	PANCREAS DIVISUM	9	HIPERCALCEMIA
4	HIPERTONIA E. ODDI	10	COLEDOCOCOLE
5	ESTENOSIS BENIGNA DE LA PAPILA	11	DROGAS
6	TUMORES DE LA PAPILA	12	ASCARIS

La frecuencia de presentación de la pancreatitis aguda recurrente oscila entre las cifras extremas del 5 y 52% (8-10), si bien lo habitual es que incida en el 15-20% de los brotes agudos de pancreatitis (11-13). La pancreatitis aguda de origen biliar recidiva, si no es corregida la causa, en el 21 al 63% y en caso de erradicación del factor etiológico, lo hace en el cero al 9.3% (14,15).

Venu (16) estudia 116 enfermos diagnosticados inicialmente de pancreatitis aguda recurrente idiopática mediante ERCP y manometría del esfínter de Oddi. En 44 casos (38%) identifica la causa. En 17 enfermos existía alteración funcional del esfínter con aumento de la presión basal que retardaba el vaciamiento del contenido biliar y pancreático. Los hallazgos de los 27 casos restantes fueron páncreas divisum, coledococole, colelitiasis, tumores papilares y estenosis maligna del conducto pancreático.

La pancreatitis recurrente a partir del segundo brote tiene menos complicaciones que un primer brote (11,17,18). Para Ranson(18) no influye la etiología en la gravedad; sin embargo Corfield (11) encuentra que las pancreatitis recurrentes de origen etílico son menos graves y, sin valorar la etiología, detecta menor porcentaje de muertes, 12.1%.

La pancreatitis aguda prolongada es definida por Mayer y McMahon (10) como la pancreatitis aguda en la que persiste elevada la amilasa y/o lipasa durante más de dos semanas sin la presencia de colecciones líquidas. Ranson encuentra que esta forma constituye el 1-2% de todas las pancreatitis agudas y la define como aquélla en la que durante tres o más semanas persiste la amilasa elevada y/o la clínica, especialmente al iniciar la dieta oral (14). El estudio de estos casos con US, TC y/o ERCP suele demostrar pequeños cálculos en colédoco, pequeños pseudoquistes pancreáticos u obstrucción del Wirsung; otra causa menos frecuente es la hipertrigliceridemia.

PANCREATITIS AGUDA FULMINANTE

Mayer (10) considera que una pancreatitis aguda es fulminante cuando evoluciona a la muerte, en menos de siete días, por shock. Para Bank (19) se caracteriza por shock, evidencia de enfermedad hemorrágica e íleo, alcanzando una mortalidad del 50%. Otros autores la definen como la pancreatitis aguda que desarrolla fallos orgánicos en las primeras doce horas de ingreso. Damman refiere que el 5-15% de las pancreatitis agudas evolucionan como fulminantes y de ellas mueren el 20-60%.

INCIDENCIA

Existen pocos trabajos publicados sobre la incidencia de la pancreatitis aguda. En 1975 Trapnell refiere que en Gran Bretaña no es conocida y hace una revisión de las pancreatitis ocurridas durante un periodo de 20 años en el área de Bristol encontrando una incidencia anual de 53.8 por millón de habitantes (21). Esta cifra ha ido en aumento y varía según las zonas estudiadas (22-24). Thomson, en el año 1987, cita una cifra de 242 casos por millón de habitantes para una región de Escocia (8).

En España, según Valderrama (25), la incidencia oscila entre 50 y 457 casos al año por millón de habitantes. De las Heras cita la cifra de 440 y Domínguez de 560 en Cantabria y Guadalajara respectivamente (26-27).

DIAGNOSTICO

Clásicamente se piensa en la posibilidad de una pancreatitis aguda ante un enfermo con dolor epigástrico que irradia a uno o a los dos hipocondrios, así como a dorso de forma transfixiante o en cinturón y se acompaña de náuseas, vómitos y paresia intestinal, y menos frecuentemente de diarrea. El dolor no mejora con los vómitos y suele aliviarse con la flexión ventral y la ingesta de ácido acetil salicílico. Ante este cuadro clínico y para confirmar el diagnóstico de sospecha, como scrining en una urgencia hospitalaria, se solicita la determinación de amilasa total en suero y orina. Aunque esta actitud se puede considerar válida, son muchas las críticas a la amilasa como test

diagnóstico de pancreatitis aguda, ya que hay casos con normoamilasemia e hiperamilasemias sin pancreatitis.

PANCREATITIS AGUDA CON NORMOAMILASEMIA

Las causas más frecuentes de esta disociación son la coexistencia de hipertrigliceridemia, la etiología alcohólica, un amplio intervalo de tiempo, no establecido, entre el comienzo del proceso y la determinación analítica, algunas pancreatitis fulminantes y la pancreatitis aguda recurrente.

Es un hecho conocido de todos que un enfermo con pancreatitis aguda e hipertrigliceridemia, con suero latescente, suele tener normal o poco elevada la amilasemia (28). McMahon sugiere que en el suero de estos enfermos no existe un factor inhibidor de la amilasa ya que si se hacen diluciones, se detecta la hiperamilasemia (29). Por el contrario, Warshaw comprueba que la remoción del exceso de lípidos por ultrafiltración no elimina la inhibición de la actividad de la amilasa, que esta acción inhibidora existe en la orina de estos enfermos, que en sueros lipémicos de enfermos sin pancreatitis no hay tal inhibición de la amilasa y que si se añade exceso de lípidos a un suero de enfermo con pancreatitis aguda no aparece tal efecto inhibidor. Todo ello le hace hipotizar la presencia de un inhibidor circulante de la amilasa en el suero y orina de enfermos con pancreatitis aguda asociada a hipertrigliceridemia (30).

Se han descrito diferencias significativas entre las cifras de amilasa de las pancreatitis agudas de origen etílico y las de origen biliar y otras etiologías, en el sentido de ser menor en

aquellas (31,32). Clavien detecta en su serie de 352 episodios de pancreatitis aguda diagnosticadas por TC con realce en 348 y mediante cirugía en cuatro casos, que el 19% tenían una amilasa normal y en ellos predominaba la etiología alcohólica con significación estadística. La sensibilidad de la amilasa en el diagnóstico fue del 81%, pero se elevó al 94% al determinar lipasa conjuntamente (33). Spechler, en 68 episodios de pancreatitis aguda alcohólica observó un 32% de casos con cifra normal de amilasa (34). Con independencia de la etiología, Nordestgaard encuentra un 10% de pancreatitis aguda con amilasa normal (35). En parte debido a esta falta de sensibilidad de la amilasa, el diagnóstico correcto premortem oscila entre el 58 y 87% según los autores (11,36-38).

Si la determinación de la amilasa es posterior a las 48 horas de inicio del proceso, la cifra de amilasa puede ser normal o discretamente elevada (28,33,39), fundamentalmente en pancreatitis leve y especialmente si es de origen etílico.

HIPERAMILASEMIA CRONICA SIN PANCREATITIS AGUDA

La molécula de amilasa está constituida fundamentalmente por dos fracciones: la amilasa S2 o amilasa salivar, que constituye el 50-70% y la amilasa P2 o pancreática que le corresponde el 30-50%. (40,41); esta proporción se da en sangre y se invierte en orina (42). En determinadas ocasiones, en la electroforesis, pueden aparecer las fracciones S1, P1 y P3. La amilasa sérica tiene una vida media de 130 minutos; el 75% es aclarada por el sistema reticuloendotelial y el 25% por el riñón. La amilasa

filtrada por el glomérulo es reabsorbida en parte por el túbulo proximal. Alteraciones del aclaramiento de la amilasa a los niveles indicados o anormalidades de su configuración molecular pueden originar hiperamilasemias sin enfermedad pancreática. Un ejemplo clásico de esta última alteración es la macroamilasemia; término descrito en 1967 (43), si bien dicha molécula fue descubierta por Wilding et al. anteriormente (44). Es una situación en la que la molécula de amilasa se une a proteínas, tipo IgA e IgG, constituyendo un complejo cuyo peso molecular es mayor de tres veces el de la amilasa, por lo que no es filtrada por el riñón y condiciona una cifra normal en orina y elevada en suero, donde la proporción de la amilasa S2 y P2 es la misma que en sujetos normoamilasémicos (45). La macroamilasa es detectada por electroforesis y su incidencia es del 0.5-1.5% en la población general (46,47) y del 2.7-20% en los sueros con hiperamilasemia (48,49).

Las causas de hiperamilasemia crónica sin pancreatitis aguda se refieren en la tabla 2.

Cuando una hiperamilasemia dura más de 5-10 días debe considerarse la posibilidad de una complicación, pseudoquiste, flemón, absceso, colección líquida, pancreatitis crónica u origen extrapancreático; esta última sospecha debe ser más firme si persiste más de cuatro semanas. Si una hiperamilasemia se asocia a colecistitis aguda, en el 40-80% de los casos suele no ser debido a pancreatitis aguda (50).

TABLA 2. HIPERAMILASEMIAS DE ORIGEN NO PANCREATICO

CAUSA	ISOAMILASA
OBSTRUCCION INTESTINAL	P
ISQUEMIA INTESTINAL	P
TRAUMATISMOS ABDOMINALES	P
ULCERA PEPTICA PERFORADA	P
COLECISTITIS AGUDA	P
INSUFICIENCIA RENAL	P Y S
GRANDES QUEMADOS	P Y S
PATOLOGIA SALIVAR	S
TIPO SALIVAR ORIGEN DESCONOCIDO	S
ROTURA EMBARAZO ECTOPICO	S
QUISTES OVARIO	S
NEUMONIA	S
CETOACIDOSIS DIABETICA	S
MACROAMILASEMIA	M
TUMORES MALIGNOS	
PULMON	S
OVARIO	S
PROSTATA	S
CEREBRO ?	S

Con la determinación de las isoamilasas se pretende excluir las hiperamilasemias provocadas por aquellos órganos o procesos capaces de producir amilasa del tipo S. Los métodos utilizados para ello son la electroforesis en agar o acetato de celulosa y

la inhibición selectiva de la isoamilasa salivar por germen de trigo o por inmunoinhibición, que utiliza una mezcla de dos anticuerpos monoclonales específicos para la isoamilasa S. El inconveniente de la electroforesis es precisar un mayor tiempo en su determinación, por lo que no es realizable en una urgencia hospitalaria, y su ventaja es poder detectar la isoamilasa P3 y la macroamilasa.

Los métodos de inhibición de la isoamilasa salivar son rápidos de realizar. El test del germen de trigo también inmoviliza pequeñas cantidades de isoamilasa P (51) y la inhibición de la isoamilasa S no es completa. El análisis por inmunoinhibición tiene las ventajas de ser una determinación rápida que puede automatizarse en un laboratorio de urgencias, tarda 7 minutos, inhibe alrededor del 97% de la amilasa S y sólo al 1% de la amilasa P (52). Ventrucchi (53) publica un trabajo comparativo de estos métodos y encuentra que tienen igual utilidad diagnóstica en las pancreatitis agudas.

El cistoadenocarcinoma de ovario, productor de amilasa tipo S, es excepcional que se acompañe de aumento de la amilasa sérica (54). Desórdenes de la ingesta con hiperemesis provocada puede elevar la amilasa tipo S y es secundaria a daño parotídeo (55), al igual que ocurre en algunos casos de intoxicación etílica aguda (56). Hay descritos casos de hiperamilasemia con distribución normal de sus dos componentes y se sospecha que es debido a una falta de correlación entre la producción de amilasa y su aclaramiento, sin que se haya comprobado insuficiencia renal (57).

Los estudios realizados de la sensibilidad y especificidad

de la amilasa dan resultados muy dispares probablemente debido a los diferentes métodos utilizados para el diagnóstico de la enfermedad. Uhl (58) encuentra una sensibilidad de la amilasa al ingreso del 51% que contrasta con la de Clavien (33) del 81%. Agarwal (59) refiere una sensibilidad entre el 95-100% con baja especificidad, 70%, dependiendo del nivel de corte.

Para obviar estos inconvenientes de la amilasa como patrón diagnóstico de la pancreatitis aguda, se han realizado numerosos trabajos para obtener un mejor rendimiento diagnóstico, y así se han hecho estudios comparativos de la sensibilidad-especificidad de los diferentes fermentos pancreáticos, amilasa, amilasa pancreática, lipasa, elastasa pancreática, tripsinógeno, tripsina y proteína específica pancreática, individualmente o asociados; se ha recurrido a elevar el nivel de corte de la amilasa y también se ha utilizado la imagen, US/TC, para el diagnóstico de la enfermedad.

Según la metodología utilizada, la isoamilasa P puede alcanzar una sensibilidad del 100% y especificidad del 96.5% (39,60,62). Para Koehler (41) el 95% de las hiperamilasemias iso-son de origen pancreático. Sacchetti et al. (63) encuentran una mayor sensibilidad para la amilasa P determinada por electroforesis o inmunoanálisis que para la amilasa total pero con la misma especificidad. Sin embargo, Moossa (64) refiere que la isoamilasa P2 aumenta ligeramente la sensibilidad y de forma muy importante la especificidad de la amilasa total en el diagnóstico de pancreatitis aguda.

Si bien la isoamilasa P excluye otros orígenes de elevación de la amilasa total, pulmón, próstata, ovario, glándulas

salivares, hay otros procesos abdominales agudos que la elevan como las colecistitis agudas, colangitis, úlcera péptica perforada, obstrucción intestinal, infarto mesentérico, ruptura de aneurisma abdominal y peritonitis, con una cifra de falsos positivos del 28% (60).

Melzi d'Eril et al. (65) encuentran que en el 67% de treinta procesos de abdomen agudo, diferentes de pancreatitis aguda, está elevada la amilasa total pero en ninguno de ellos se elevó la amilasa pancreática. Por el contrario, Pace (60) detecta en 100 episodios de abdomen agudo un 28% de enfermos con elevación de la amilasa P mayor del 75% de la total. Weaver DW et al (66) comparan la amilasa total con las isoamilasas en una serie de 57 enfermos diagnosticados de pancreatitis aguda por cuadro de dolor en abdomen superior, náuseas, vómitos e hiperamilasemia y el 32% tenían un nivel normal de amilasa P; la hiperamilasemia era secundaria a la elevación del tipo S o presencia deacroamilasemia. Kolars (67) al comparar el comportamiento de la amilasa sérica total, isoamilasa P y lipasa, observa que las dos últimas se elevan más frecuentemente y persisten elevadas más tiempo.

Borgström (68) recomienda que en casos de pancreatitis aguda con normoamilasemia inexplicable por otras razones, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un déficit de isoamilasa P.

La isoamilasa P₃, isoenzima de rápida movilidad electroforética, es específica del páncreas pero tiene baja sensibilidad y su eficacia diagnóstica para Masey (69) es del 98%. Su presencia en los primeros días de la enfermedad no tiene significación alguna, pero su persistencia mayor de siete días

suele indicar existencia de pseudoquiste (70) o riesgo para posteriores complicaciones (71). Warshaw observó que en el suero de sujetos normales o con pancreatitis aguda la proporción de las isoamilasas P1/P2 era siempre <0.25 y sin embargo en los casos de pseudoquiste esta proporción aumentó, con una media de 0.43 que diferenciaba a los dos grupos significativamente en el 87.5% de los casos (72).

LIPASA

La lipasa al igual que la amilasa no es específica del páncreas y también se encuentra en hígado, glándulas linguales y estómago. Solamente puede determinarse en sangre ya que se reabsorbe totalmente en el túbulo renal. Diferentes trabajos demuestran que la sensibilidad y especificidad de la lipasa oscila entre el 86.5 y 100% (73)

Büchler et al. (77) comprobaron que la lipasa y elastasa 1 eran los enzimas más específicos de pancreatitis aguda. Ventrucci (39) sugiere tras sus resultados, que el enzima pancreático de elección para el diagnóstico inicial de pancreatitis aguda es la lipasa y para estadíos posteriores, es más idónea la elastasa 1. Clavien et al. (74) concluyen que la determinación de la amilasa total junto con la lipasa es el método más práctico y seguro para el diagnóstico. El mismo autor, en otro trabajo sobre el comportamiento de la amilasa en pancreatitis aguda (33) encontró que el 68% de las normoamilasemias tenían elevado el nivel de lipasa y que la sensibilidad de la amilasa junto con la lipasa era del 94%, superior al del TC que fue de un 92%. También

McMahon (29) encuentra que la lipasa aumenta la especificidad de la amilasa total y afirma que cuando un caso de hiperamilasemia se acompaña de elevación de lipasa, aquélla es de origen pancreático.

Varios autores (62,64,75) han comprobado que el límite superior normal, es el mejor nivel de corte para el diagnóstico de pancreatitis aguda.

Bode CH et al (76) describen un caso de hiperlipasemia persistente por la presencia de una molécula de macrolipasa.

ELASTASA PANCREATICA

Liberada por las células acinares pancreáticas, tiene acción elastolítica y proteolítica. Para Büchler et al.(77) la determinación de elastasa 1 es un método altamente sensible para el diagnóstico de pancreatitis aguda, especialmente cuando el diagnóstico se hace algún tiempo después del comienzo del proceso para diferenciar otras causas de hiperamilasemia; el mejor nivel de corte es dos veces el límite superior normal. Estos autores encontraron una sensibilidad al ingreso del 97%, frente a un 88% de la lipasa y un 67% de la amilasa P; a los cuatro días la sensibilidad era del 93, 78 y 29% respectivamente. La normalización de los enzimas sigue el siguiente orden:amilasa, amilasa P, lipasa y elastasa 1.

ROTEINA ESPECIFICA PANCREATICA

Aislada y parcialmente descrita por Fernstad et al.,

observan estos autores que se eleva y desciende a la vez que la amilasa total, pero persiste más tiempo elevada en las pancreatitis graves y no se eleva en otras hiperamilasemias (78). Schmiegel observa que la proteína litiásica pancreática tiene igual comportamiento (79).

IMAGEN (US/TC)

Ya se ha señalado que algunos autores basan el diagnóstico de pancreatitis aguda en los métodos de imagen, dada la disparidad de resultados en cuanto a la sensibilidad de los diferentes enzimas pancreáticos. Los US tienen la ventaja de su reducido costo, no emitir radiaciones ionizantes y no precisar instalaciones especiales para su ubicación; tienen el inconveniente de no visualizar el páncreas en personas con abundante panículo adiposo abdominal y cuando existe interposición de aire. Esta última circunstancia es poco relevante ya que la presencia de íleo es muy poco frecuente. En nuestro medio, expertos ecografistas visualizan el páncreas en casi el 100% de las exploraciones.

La TC, con su alto costo y emisión de radiaciones, no es fácil de realizar al ingreso del enfermo o en las primeras 24 horas, y especialmente en aquellos centros donde la incidencia de procesos abdominales agudos es elevada. Ranson en su estudio sobre la predicción de absceso pancreático con TC realiza esta prueba dentro de los tres primeros días en menos del 50% de los enfermos (80) y Clavien, gran defensor de la TC para el diagnóstico de pancreatitis aguda, la realiza dentro de las

primeras 36 horas (81), tiempo inadmisibile para hacer el diagnóstico de esta enfermedad. Se han descrito sensibilidades del 78.4 al 92% (35,80,81,121) y especificidad del 100%.

Con lo referido se plantea la gran incógnita: ¿cuál es el criterio y metodología diagnóstica de pancreatitis aguda a aplicar a un enfermo determinado para incluirlo en un grupo de estudio?.

La lectura de la literatura nos demuestra que no existe unidad de criterio y cada autor define el suyo. Esta es una de las causas más importante de la disparidad de resultados de un mismo ensayo entre diferentes grupos de trabajo.

TABLA 3. NIVEL DE CORTE DIAGNOSTICO DE LA AMILASA

>N	>2v	>3v	>4v	>5v	>200u	>600	>700	>1000	>2000
82*	88	32	167	101	81	107	108	10	106
83	28	92	155	102	105			109	165
84	89	93	94	115	106			34	
64	25		95	103				111	
86	90		96	104				112	
87	91		97					113	
213			88					114	
			98						
			99						
			100						

N=valor normal. v=veces normal. u=unidades. *los números de la tabla son referencias bibliográficas.

Todos los autores exigen un cuadro clínico inicial compatible con la sospecha de pancreatitis aguda, dolor en hemiabdomen superior con o sin irradiación, náuseas y/o vómitos y una evolución igualmente compatible con el proceso y que excluya otras enfermedades. Como test biológico todos exigen un determinado nivel de elevación de la amilasa sérica total, desde por encima del nivel superior normal a mayor de 2000 UI (Tabla 3) junto o no a la elevación de la amilasuria (40,82,84-87,98,104). Kivisaari et al.(116) exigen para el diagnóstico de pancreatitis aguda "elevada concentración de amilasa en orina" junto con la clínica. La isoamilasa P y/o la lipasa son utilizadas conjuntamente con la amilasa total por pocos autores (25,34,81,82,84,93). El nivel de corte de la amilasemia más utilizado es el de mayor a cuatro veces su valor superior normal.

En lo que se refiere al diagnóstico por imagen, pocos autores lo utilizan como método único y la mayoría, utilizando la amilasa, se apoyan en ella para llegar al diagnóstico de pancreatitis (20,32,34,84,86,92,102). Igual consideración hay que hacer respecto a la cirugía y necropsia como test diagnósticos de esta enfermedad (83,84,86,92,94,102,106,108,117,155,167).

GRAVEDAD

Otro concepto de máxima importancia, no sólo desde el punto de vista clínico para aplicar el tratamiento adecuado a un enfermo determinado, sino para poder valorar correctamente cualquier sistema pronóstico múltiple o único, es el de gravedad. En la Tabla 4 se enumeran los diferentes términos publicados en

la literatura cuya presencia, combinados en mayor o menor número por los diferentes autores, definen a una pancreatitis aguda como grave.

TABLA 4. TERMINOS UTILIZADOS COMO CRITERIO DE GRAVEDAD

MUERTE	ENCEFALOPATIA
FALLO ORGANICO	SEPSIS
FALLO MULTIORGANICO	ILEO
COMPLICACIONES	PERITONITIS
COMPLICACIONES SEVERAS	FLEMON
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	NECROSIS
COMPLICACIONES RESPIRATORIAS	PSEUDOQUISTE
INSUFICIENCIA RENAL	COLECCION LIQUIDA
INSUFICIENCIA CARDIACA	ASCITIS
SHOCK	ABCESO
C.I.D.	LAVADO PERITONEAL (+)
H.D.A.	ESTANCIAS EN UVI
DIABETES	ESTANCIAS HOSPITAL

Damman et al.(118) consideran graves las pancreatitis que desarrollaron "complicaciones serias o muerte"

Leese et al.(12) añaden a los términos anteriores, una estancia hospitalaria mayor de 20 días debido a las complicaciones.

Sin embargo McMahon (119) exige más de 14 días de hospitalización.

Blamey et al.(120) clasifican como severa la pancreatitis

si el paciente muere, o sufre cirugía porque la enfermedad no cura, o sobrevienen complicaciones manifiestas.

Ranson (15) cataloga la severidad por muerte del enfermo o por precisar éste una estancia en UVI mayor de siete días.

Demmy (92) utiliza los mismos criterios de Ranson pero exige un día menos de estancia en UVI.

Para Imrie (98) la pancreatitis es severa si se presentan muerte, o insuficiencia respiratoria, o insuficiencia renal, o pseudoquiste, o absceso.

Las complicaciones más frecuentemente descritas como condición de gravedad, por orden decreciente son: muerte, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, sepsis, shock, pseudoquiste, absceso, necrosis pancreática demostrada por TC con realce e insuficiencia cardíaca.

En cuanto a la insuficiencia respiratoria también existen criterios diferentes; Lankisch (86) la condiciona a una PO₂ inferior a 70 mm de Hg; para Block (121), Neoptolemos (112) y Christophy (109), así como la mayoría de los autores, si es menor de 60; Clark (110) exige un límite inferior, 50 mm de Hg.

Estas referencias justifican que la incidencia de pancreatitis grave referida en la literatura sea muy discrepante (Tabla 5) y oscila del 13.4 (84) al 54.7% (32), con una media del 24.5% entre 40 trabajos. La mortalidad global varía entre el 2.3% de Puolakkainen (9) y el 23% de Sauven (13) y la media para 46 trabajos es del 10.5%.

TABLA 5. INCIDENCIA DE PANCREATITIS AGUDA GRAVE

AUTOR	P.A.GRAVE%	MORTAL.GLOBAL%	MORTAL.P.A.GRAVE%
THOMSON (8)*	36.5	6.1	17.5
POULAKKAINEN (9)	32	2.3	22
" (122)	32	7.5	23.5
MAYER (94)	37	9.3	26.3
McMAHON (123)	20		29
DAMMAN (118)	18	11	60
RANSON (106)	31	15	48
BÜCHLER (73)	37		14.3
" (88)	41		8.6
CLAVIEN (33)	37.5	8.8	23.5
LEESE (113)	17.2	9.9	50
" (12)	31.1		
FAN (124)	14.6	9.7	18.4
MARRUECOS (84)	13.4	4.1	30.4
DOMINGUEZ (27)	20.2	5.6	29.4
VALDERRAMA (25)			60
GOMEZ (107)	18.2	9.1	50
SAEZ (126)	19.8	7.5	
OLLER (125)	19.1	2.8	
SAUVEN (13)	32	23	
IMRIE (98)	37	8.7	
CORFIELD (99)	25.5	9.4	
BLAMEY (120)	15.8	10.6	

* Los números entre paréntesis son referencias bibliográficas.

La mortalidad de las pancreatitis graves está menos recogida en la literatura y la media para 18 series es del 33.9%, con un porcentaje mínimo del 8.6% (88) y máximo del 50% (107,118). En la serie de Valderrama es del 60%, pero es una serie seleccionada, ya que son enfermos ingresados en una UVI.

La mortalidad es mayor en el hombre que en la mujer (9,11,36,37,127,128) y a una edad más temprana en aquéllos (9,36,127). En el hombre la media oscila entre los 47 y 61 años y en la mujer entre los 61 y 80 años. La etiología también influye en la mortalidad (Tabla 6).

TABLA 6. MORTALIDAD SEGUN LA ETIOLOGIA

<u>AUTOR</u>	<u>BILIAR%</u>	<u>ETILICA%</u>	<u>IDIOPATICA%</u>	<u>POSTOPERATORIA%</u>
DOMINGUEZ (31)*	4.9	21.4		
RANSON (129)	8	3	16	41
PUOLAKKAINEN (9)	16	48	19	
BUGGY (37)	25	19	19	12.5
JACOBS (127)	10	8	17	

* Los números entre paréntesis son referencias bibliográficas.

Como vemos en la Tabla 6, para Domínguez y Puolakkainen la mortalidad es más frecuente en las pancreatitis etílicas, así como para Satiani (83) y Bradley (131); no obstante para Ranson, Buggy y Jacobs tienen mayor mortalidad las de origen biliar. Es de destacar que el grupo de pancreatitis idiopáticas tiene una mortalidad muy uniforme entre los diferentes autores. En todas las series prevalecen los jóvenes en la mortalidad por

pancreatitis de etiología etílica y los viejos en la mortalidad de etiología biliar.

Igualmente ha sido motivo de estudio la incidencia de mortalidad en la pancreatitis aguda recurrente. Trapnel (21) en la revisión realizada en el área de Bristol de 1950 a 1967 encontró una mortalidad global del 20.5% y para las pancreatitis agudas recurrentes del 1.5%. Corfield (11), con una mortalidad global del 19.6%, las formas recurrentes fallecieron en el 12.1% con una $p < 0.08$.

La mortalidad es más frecuente durante la primera semana. Renner, en una revisión de 50.227 autopsias encontró 405 pancreatitis agudas, de las que el 60% falleció en la primera semana y en ellas prevalecía la patología pulmonar; el 40% restante falleció después de siete días y en ellos fue más frecuente la infección por procesos sépticos locales o extrapancreáticos. La etiología prevalente fue la etílica (128). En la experiencia de Dammann (118) un tercio fallece en las primeras 48 horas, el 50% en los tres primeros días y el 70% en la primera semana; la complicación más frecuente en este tiempo fue la insuficiencia respiratoria.

Trapnell, en 1967, no tuvo diferencias en el porcentaje de mortalidad entre las pancreatitis agudas operadas y no operadas (130). Sin embargo, Imrie, en 1974, detectó un 36% de mortalidad en las intervenidas precozmente y un 10.5% en las no operadas (104).

Esta situación de las pancreatitis agudas, su morbimortalidad con tratamiento quirúrgico o conservador, motivó que Ranson llevara a cabo su pionero y valioso estudio para obtener

unos parámetros que identificaran a las pancreatitis agudas graves y posteriormente valorar la posibilidad de un tratamiento quirúrgico (17). En 1978, cuatro años más tarde, Imrie(98) hace una modificación de los criterios de Ranson, elimina el descenso del hematocrito, el déficit de bases y el secuestro de líquidos y añade el descenso de albúmina, reduciendo los 11 parámetros originales a nueve (Tabla 7).

TABLA 7. CRITERIOS PRONOSTICOS

<u>RANSON</u>	<u>IMRIE</u>
<u>AL INGRESO</u>	<u>DURANTE LAS PRIMERAS 48 HORAS</u>
Edad > de 55 años	Edad > de 55 años
Leucocitosis > 16000	Leucocitosis > 15000
Glucemia > 200 mg/dl	Glucemia 10 mmol/l
LDH sérica > 350 U/l	LDH sérica > 600 U/l
GOT > 250 U/dl (S.Frankel)	GOT/GPT > 100 U/l
<u>DURANTE LAS PRIMERAS 48 HORAS</u>	Urea sérica > 16 mmol/l
Hematocrito con descenso > 10 puntos.	Calcio sérico < 2 mmol/l
BUN con elevación > 5mg/dl	PO2 arterial < 8 kPa
Calcio sérico < de 8 mg/dl	Albúmina sérica < 32 g/l
PO2 arterial < de 60 mm Hg	
Déficit de bases > 4 mEq/l	
Secuestro de líquidos > 6 l.	

A partir de esta fecha se inicia la carrera en la investigación para conseguir el sistema más idóneo para identificar lo más precozmente posible las pancreatitis agudas graves, no con la filosofía quirúrgica de Ranson, sino para monitorizar a estos enfermos y tratar precozmente las complicaciones que surjan. En la tabla 8 se enumeran algunos de los sistemas múltiples publicados y en la tabla 9 sistemas únicos.

TABLA 8. SISTEMAS PRONOSTICOS MULTIPLES

RANSON JHC	1974	(17)*	CORFIELD AP	1985	(99)
JACOBS ML	1977	(127)	AGARWAL N	1986	(149)
IMRIE CW	1978	(98)	CASSEY JG	1986	(111)
BANK S	1981	(148)	LEESE T	1988	(113)
DAMMANN HG	1981	(118)	AMOROTTI C	1988	(147)
OSBORNE DH	1981	(142)	USCANGA	1988	
BLAMEY SL	1984	(120)	FAN ST	1989	(101)

* N° entre paréntesis=referencia bibliográfica.

TABLA 9. SISTEMAS PRONOSTICOS UNICOS

A2 MACROGLOBULINA	LAVADO PERITONEAL
AMPc	METAHEMALBUMINA
C3 C4 C5	PCR
ELASTASA P	PROTEINURIA
ELASTASA PMN	RECUESTO ABS. LINFOCITOS
ENDOTOXEMIA	RIBONUCLEASA
FIBRINOGENO	SECUESTRO LIQUIDOS
FOSFOLIPASA A2	TC

CRITERIOS PRONOSTICOS DE RANSON

Ranson en su primera serie de 100 enfermos de pancreatitis aguda, obtuvo con sus criterios (17) una sensibilidad del 64.5% y valor predictivo positivo del 95%, con eficacia diagnóstica del 88%. Dos años más tarde publica una nueva serie de 200 pancreatitis agudas (129) y la sensibilidad, VPP y eficacia diagnóstica fue de 96, 63 y 92%, respectivamente. Es llamativo que el mismo autor con los mismos criterios pronósticos, los suyos, encuentre una sensibilidad y VPP tan dispares en dos series diferentes de enfermos. Esta discrepancia va a ser la norma en la literatura.

Los signos pronósticos de Ranson son los más utilizados en la literatura médica y también los más criticados. Su forma de

utilizarlos varía ampliamente. La mayoría de los autores no determinan el valor predictivo independiente de los parámetros de Ranson, que a su vez utilizan para clasificar a sus enfermos o para conocer su capacidad predictiva (25,33,36,71,73,82,92,95,132-136). Marruecos (84), encuentra sin valor predictivo independiente la edad, LDH, GOT y secuestro de líquidos, y a pesar de ello utiliza el sistema Ranson, obteniendo una sensibilidad del 87% con eficacia diagnóstica del 69%, lo que hace intuir un VPP muy bajo. Para Navarro (71) la sensibilidad es del 46%. Larvin, en dos series distintas (132,133), encuentra una eficacia diagnóstica del 79 y 69% respectivamente, y en la segunda serie, la sensibilidad es del 75% y el VPP del 37%. Gener (137) comprueba que de entre los 11 criterios de Ranson y los 9 de Imrie sólo tienen valor predictivo independiente 7 parámetros y con ellos obtiene una eficacia diagnóstica del 71%. López Benito (138) elimina la GOT de los criterios de Ranson sin justificarlo y utilizando los 10 restantes parámetros, encuentra que no tienen predictividad independiente, en cuanto a mortalidad, los leucocitos, calcio y caída del hematocrito; al clasificar sus pancreatitis en moderada y grave, no especifica cuántos criterios utiliza, y en la forma moderada tiene un 14.2% de mortalidad.

TABLA 10. RENDIMIENTO DE LOS CRITERIOS PRONOSTICOS DE RANSON
EN LA EXPERIENCIA DE DIVERSOS AUTORES

AUTOR	SS%	ESP%	VPP%	VPN%	EF. DIAGN%
RANSON (17)	64.5	98.5	95	86	88
RANSON (129)	96	92	63	99	92
BANK (19)	74	71	59	83	72
LARVIN (132)	75	68	37	91	69
LARVIN (133)					79
McMAHON (119)	82	79	52	94	
BÜCHLER (139)	83	74	76	82	
DEMMY (92)	69	93	48	86	
GROSS (32)			80	68	
WILSON (95)	88	79			82
MAYER (96)	62	43	30		
NORDESTGAARD (140)	62	70	28	91	
MARRUECOS (84)	87	66			69
NAVARRO (71)	46				
GENER (137)					71

SS=sensibilidad. ESP=especificidad. VPP=valor predictivo positivo. VPN=valor predictivo negativo. EF.DIAGN=eficacia diagnóstica. ()=bibliografía. NUMEROS=porcentajes.

CRITERIOS PRONOSTICOS DE IMRIE

Imrie, en 1978, con motivo de un estudio doble ciego sobre el tratamiento con Trasylol de las pancreatitis agudas, publica un sistema múltiple pronóstico de esta enfermedad, basándose en los signos pronósticos de Ranson y elimina de ellos la caída del hematocrito, déficit de bases y secuestro de líquidos, y añade la albúmina, basándose en un trabajo propio previo (141); modifica también el nivel de corte de algunos parámetros. Estas modificaciones no son justificadas estadísticamente y tampoco hace referencia a la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del nuevo sistema (98).

CRITERIOS PRONOSTICOS DE OSBORNE

Osborne et al., en 1981, partiendo de los criterios de Imrie, suprimen la edad y aumentan el nivel de corte de la GOT a 200 u. sin justificarlo estadísticamente (142) y obtienen una sensibilidad del 100% con valor predictivo positivo del 77%. Lees (113) al utilizar los criterios de Osborne consigue una sensibilidad del 73.5%, especificidad del 85.4% y eficacia diagnóstica de un 83.3%.

En la Tabla 11 se refiere el rendimiento de estos criterios al ser utilizados por otros autores

TABLA 11. RENDIMIENTO DE LOS CRITERIOS PRONOSTICOS DE OSBORNE EN DIVERSAS SERIES.

AUTOR	SS%	ESP%	VPP%	VPN%	EFIC. DIAGN. %
OSBORNE (142)	100	92	77	100	
FAN (124)	64	66	24.3	91.5	
MAYER (94)	64	85	61	87	
LEES (113)	73.5	85.4			83.3
DEMMY (92)	72	81	42	94	

Demmy y Choi no valoran la predictividad independiente de cada criterio. Robertson (143) cita la utilización de estos criterios para clasificar sus enfermos.

CRITERIOS PRONOSTICOS DE BLAMEY

Blamey et al., en 1983, al realizar el valor predictivo independiente de los criterios de Imrie, encuentran que no lo tienen las transaminasas y la edad (144) y con los siete criterios restantes encuentran una sensibilidad del 61% y especificidad del 94%. Un año más tarde (120) reintroducen la edad y siguen sin utilizar la GOT. Con estos ocho criterios, la sensibilidad es del 75%, especificidad de 76%, VPP del 40%, VPN 94% y eficacia diagnóstica del 76.6%. Comentan que la etiología se interrelaciona con la edad y la GOT, lo que hace necesario confirmar el valor predictivo independiente de los parámetros que conforman un sistema pronóstico.

CRITERIOS PRONOSTICOS DE FAN

Fan et al. (101) mediante análisis discriminante, analizan diversos parámetros conocidos como predictores de la pancreatitis aguda y encuentran que no tienen significación pronóstica independiente los leucocitos, GOT, GPT, LDH, Creatinina, Calcio, albúmina y PO₂ al ingreso del enfermo. Tenían poder discriminante la urea y glucosa, con las que confeccionan un score y, si un enfermo, al ingreso, tiene la glucosa superior a 11.0 mmol/l y/o la urea >7.4 mmol/l, se le considera como portador de pancreatitis grave. Con estos criterios obtienen un VPP del 47.7%, VPN del 93.1%, sensibilidad el 75% y especificidad del 80.3%. La eficacia diagnóstica es del 79.3%.

Heath y Imrie comprueban en un grupo de 122 pacientes con pancreatitis aguda la sensibilidad y especificidad de los criterios de Fan y obtienen los porcentajes de 33 y 83% respectivamente (145)

Algunos autores hacen sistemas pronósticos en los que se mezclan parámetros bioquímicos con aspectos clínicos .

CRITERIOS PRONOSTICOS DE CORFIELD

Este autor compara tres índices pronósticos: bioquímico, clínico y lavado peritoneal. Los índices bioquímicos son los utilizados por Osborne; los clínicos son la presencia de peritonitis, shock o distres respiratorio; el lavado peritoneal se considera test positivo si se da alguno de los siguientes criterios: más de 20 ml. de líquido intraperitoneal libre,

Líquido intraperitoneal libre de color oscuro o líquido de lavado más oscuro que el color pajizo claro. En su grupo de enfermos con pancreatitis aguda, encuentra que la sensibilidad para los criterios clínicos, bioquímicos y lavado peritoneal es del 34, 1 y 53% respectivamente y la eficacia diagnóstica de los criterios bioquímicos es del 79%. Cuando utiliza los tres índices conjuntamente, la sensibilidad asciende al 82% (99).

RITERIOS PRONOSTICOS DE ROMERO

Romero et al (146) utilizan la función discriminante lineal de Fisher para separar las pancreatitis graves de las leves. Analizan veinticuatro parámetros clínicos a la admisión del enfermo y obtienen siete parámetros con valor predictivo: distensión abdominal, masa abdominal, ascitis, fallo respiratorio, BUN, hematocrito y hallazgos patológicos en la radiografía de tórax. El valor predictivo positivo es del 94%.

RITERIOS PRONOSTICOS DE CASSEY

Cassey (111) confecciona un sistema pronóstico con parámetros bioquímicos y clínicos: edad >55 años, leucocitos >16000, urea > 16 mmol, Ca <2 mmol, GOT >120 u., LDH >350 U., glucosa >11 mmol, pH <7.36, PO₂ <60 mmHg y presión sanguínea <80/60. A cada criterio le da un punto, excepto a la presión sanguínea, que si está por debajo del nivel citado, le da el valor de tres puntos. Si suprime la edad, que no tiene valor predictivo independiente, la sensibilidad desciende del 83 al 75%

y el valor predictivo independiente aumenta del 53 al 90%, mejorando también la eficacia diagnóstica, del 89 al 96%.

CRITERIOS PRONOSTICOS DE JACOBS

Jacobs (127), en 1977, realiza un trabajo sobre los factores que influyen en la mortalidad de las pancreatitis agudas y encuentra que tienen poder discriminatorio individual varios aspectos clínicos: hipotensión, taquicardia, fiebre, masa abdominal y examen anormal de los pulmones. Con tres o más de estos parámetros clínicos se incrementa la mortalidad, alcanzando la cifra del 71%, y si tenían dos o más criterios, la mortalidad fue del 49%.

Al ingreso, tenían correlación con la mortalidad los siguientes parámetros bioquímicos: protrombina > 14 seg., leucocitos > 20000, hematocrito < 30%, creatinina > 2 mgr, BUN > 30, bilirrubina > 4 mg y albúmina < 3 gr. A las 48 horas tuvo también predictividad independiente el calcio < 8 mg. Los parámetros que tuvieron valor significativo en cuanto a las estancias hospitalarias fueron albúmina < 3 gr%, hematocrito < 30%, creatinina > 2 mg., calcio < 8 mg y BUN > 30 mg. No hace referencia a la LDH y refiere que la PO2 no fue valorable por haberse determinado en pocos enfermos. Tampoco describe la sensibilidad, especificidad ni predictividad del sistema.

CRITERIOS PRONOSTICOS DE DAMMANN

Dammann et al. (118) basándose en los resultados descritos en la literatura, en el concepto de gravedad, en la incidencia de las distintas etiologías y en que la población de enfermos de pancreatitis aguda difiere de unos centros a otros, afirman que cada grupo de estudio debe establecer sus propios criterios pronósticos en base a sus enfermos y a sus posibilidades de utilización del laboratorio, lavado peritoneal, US Y TC. Estos autores estudian, retrospectiva y prospectivamente, 598 enfermos con pancreatitis aguda y utilizan una serie de seis signos pronósticos, para valorar la severidad de un ataque de pancreatitis aguda. La LDH, glucemia, BUN, creatinina y calcio, a un nivel alto y bajo, tuvieron valor pronóstico significativo, dentro de las primeras 24 horas de ingreso; la edad se ajustó a la etiología, Tabla 12.

Utilizando los parámetros de laboratorio, la presencia de dos o más de ellos, a un nivel alto, test positivo, tuvo un valor predictivo positivo, respecto a la mortalidad, de alrededor del 70%, pero con una sensibilidad del 46%. Si se utiliza el nivel bajo, la predictividad positiva es del 40% y la sensibilidad del 75%. Si a estos parámetros bioquímicos se añaden los clínicos y de imagen, puede predecirse la mayoría de los casos fatales, 90%.

Demmy (92) utiliza los criterios de Damman sin hacer el valor predictivo independiente de los parámetros utilizados y obtiene una sensibilidad del 53%, especificidad de un 87%, VPP del 44% y VPN de 91%.

TABLA 12. CRITERIOS PRONOSTICOS DE DAMMANN

EDAD

pancreatitis etílica	> 40 años
pancreatitis biliar	> 70 años
pancreatitis idiopática	> 58 años

PARAMETROS CLINICOS

Ileo

PARAMETROS DE LABORATORIO		<u>Nivel Bajo</u>	<u>Nivel Alto</u>
Calcio	mmol/l	< 2.2	< 1.6
BUN	mg/dl	> 25	> 40
LDH	U/l	> 450	> 600
Glucemia	mg/dl	> 160	> 240
Creatinina	mg/dl	> 1.5	> 2

PARAMETROS DE TC

Aumento del espacio retroperitoneal

Niveles líquidos

Ascitis

PARAMETROS CLINICOSIleo

CRITERIOS PRONOSTICOS DE BANK

Bank y Wise, en 1981, publicaron unos criterios clínicos pronósticos (148) reflejados en la siguiente tabla.

TABLA 13. CRITERIOS CLINICOS PRONOSTICOS DE BANK Y WISE

CARDIACOS	Shock, taquicardia >130, arritmia, cambios ECG
PULMONARES	Disnea, PO ₂ <60 mm Hg, SDRA
RENALES	Diuresis <50 ml/h., elevación del BUN y/o creatinina.
METABOLICOS	Descenso del Ca, pH, albúmina.
HEMATOLOGICOS	Descenso del hematocrito, CID.
NEUROLOGICOS	Irritabilidad, confusión, signos focales.
ENF. HEMORRAG.	
DISTENS. ABDOM.	Ileo, ascitis.

Interpretación: 1 o más signos=enfermedad severa, potencialmente letal.

Bank (19) obtiene en una serie de 75 pancreatitis agudas una sensibilidad del 55.5%, especificidad del 98; VPP del 94%, VPN del 80% y eficacia diagnóstica del 83%.

CRITERIOS PRONOSTICOS DE AMOROTTI

Amorotti (147) utilizando coeficientes discriminantes y regresión logística por pasos, en un estudio retrospectivo, obtiene una fórmula por la que, al ingreso del enfermo, puede ser clasificada su gravedad; los parámetros que integran dicha fórmula son: shock persistente tras 12 horas de tratamiento intensivo, líquido peritoneal hemorrágico y taquipnea. Con estos criterios obtiene una eficacia diagnóstica del 90%.

CRITERIOS PRONOSTICOS SIMPLIFICADOS DE AGARWAL

Agarwal et al. (149) estudian en sus enfermos con pancreatitis aguda, el valor predictivo independiente de los criterios de Ranson y observan que sólo tienen este poder discriminante el descenso del hematocrito, el calcio y la PO₂, así como el secuestro de líquidos. Simplifican los criterios clínicos de Bank, tabla 14

TABLA 14. CRITERIOS PRONOSTICOS SIMPLIFICADOS DE AGARWAL

CARDIACOS	Presión sanguínea <90, taquicardia > 130
PULMONARES	Disnea, PO ₂ < 60 mm Hg
RENALES	Diuresis < 50 cc/h.
METABOLICOS	Calcio < 8 mg/dl, Albúmina < 3.2 gr/dl.

La lectura de estos criterios se hace durante las primeras 48 horas de ingreso del enfermo y la existencia de uno o más se

Consideró como predictivo de gravedad. La sensibilidad conseguida con este sistema fue del 73%, la especificidad del 80%, el VPP de un 48% y el VPN del 92%. Todos los criterios utilizados tuvieron valor predictivo independiente significativo para diferenciar las pancreatitis leves de las graves.

Si observamos la Tabla 15, vemos que los criterios de Imrie, a igual que los de Ranson, tienen un rendimiento muy dispar, según los autores que los utilizan, y dentro de cada autor, según la serie de enfermos valorados. La sensibilidad oscila entre 44 y 100%, la especificidad entre el 54 y 92%, el VPP de un 31.3 a 59% el VPN desde el 24 al 100% y la eficacia diagnóstica varía entre el 72.1 y 84%. Llama la atención el bajo porcentaje del valor predictivo positivo del test.

TABLA 15. RENDIMIENTO DE LOS CRITERIOS PRONOSTICOS DE IMRIE EN LA EXPERIENCIA DE OTROS AUTORES

AUTOR	SS%	ESP%	VPP%	VPN%	EFIC. DIAGN.%
LEES (113)*	85.3	73.8			75.6
LEES (150)	79	74	41.7	93.7	
LARVIN (133)					83
LARVIN (132)	61	89	59	90	84
McMAHON (119)	71	83	54.5	90.5	
OSBORNE (142)	100	54	37	100	
MAYER (96)	44	76	39	24	
DAMMANN (118)	81	92			
BLAMEY (120)	64	74	31.3	92	72.1

* Número entre paréntesis = referencia bibliográfica.

El grupo de trabajo de Glasgow, tras hacer modificaciones excluyendo la GOT y/o la edad, se decidió por adoptar los llamados 8 Criterios de Glasgow, que se refieren en la tabla 16.

TABLA 16. CRITERIOS PRONOSTICOS DE GLASGOW

Edad > 55 años	LDH > 600 U/l
Leucocitos > 15000	Calcio < 2 mmol/L
Urea > 16 mmol/L	PO2 < 60 mm Hg
Glucemia > 10 mmol/L	Albúmina < 3.2 gr/dl

Lectura dentro de las primeras 48 horas de ingreso.

Tres o más criterios constituyen test positivo.

Su utilización por varios autores proporciona igualmente resultados muy dispares, Tabla 17. En ella se nos muestra que la sensibilidad del sistema varía entre los porcentajes 60 y 79.4%, con una media del 71.8%. La especificidad oscila entre el 66 y 93%. El VPP, es bajo, entre 40 y 58% con media del 46.2%. El VPN es más uniforme con variaciones del 88 al 95%. La eficacia diagnóstica es del 71.7 al 84%.

TABLA 17. RENDIMIENTO DE LOS CRITERIOS PRONOSTICOS DE GLASGOW
PARA DIFERENTES AUTORES.

AUTOR	SS%	ESP%	VPP%	VPN%	EFIC. DIAGN. %
FAN (101)	75	76.9	43.8	92.8	76.6
GENER (137)					71.7
NEOPTOLEMOS (151)	74	66	43	88	
WILSON (95)	76	83			81
GUDGEON (108)	60	93			84
IMRIE (152)	61				
BLAMEY (120)	75	76	40	94	77
LEESE (113)	79.4	80			79.8
DEMMY (92)	75	90	58	95	

* Números entre paréntesis = referencias bibliográficas.

Wilson, Gudgeon y Demmy no comprueban si en su grupo de enfermos, los parámetros de Glasgow tienen predictividad independiente.

REACTANTES DE FASE AGUDA

Ante un daño tisular se produce una respuesta biológica sistémica para delimitar dicho daño. Estos cambios o "respuesta" constituyen la fase aguda de la inflamación, y a las proteínas "inducidas" se las denomina proteínas o reactantes de fase aguda. La mayoría de los reactantes de fase aguda son alfa 1 y alfa 2 glicoproteínas, por lo que en la electroforesis suele haber un

aumento de alfa 1 y alfa 2 globulinas. Los reactantes de fase aguda que se elevan, positivos, lo hacen generalmente con mayor rapidez que el descenso de los negativos, pero éste no suele ser precoz y difiere para cada unos de ellos. La síntesis de la mayoría de estas proteínas tiene lugar en el hígado y su concentración depende de la síntesis, degradación, aclaramiento y anormal distribución. Tabla 18.

El descenso de los reactantes negativos, pre-albúmina, transferrina y albúmina tiene lugar por malnutrición y como consecuencia del balance negativo del nitrógeno, que se produce en el estado catabólico asociado a la situación "traumática". Otro factor, importante, que hace decrecer el nivel de la albúmina es la distribución de ésta en el tercer espacio debido a los trastornos de la permeabilidad que se dan en la pancreatitis aguda (157).

La secuencia de eventos que conduce al incremento sérico de las proteínas de fase aguda es que ante el daño tisular se produce la respuesta tisular inflamatoria con la liberación de mediadores humorales que a su vez estimula a las células hepáticas incrementando la síntesis de los reactantes (153). Los mediadores o agentes humorales son la Interleuquina 1, el Factor de necrosis tumoral o caquectina y los glucocorticoides, que tienen acción independiente o interrelacionada por la Interleuquina 6, llamada antes Interferon beta 2, o factor estimulante hepatocitario.

TABLA 18. REACTANTES DE FASE AGUDA

<u>POSITIVOS</u>	<u>NEGATIVOS</u>
A1 Antiproteasa	Albúmina
A1 Antiquimotripsina	Retinol
PCR	Pre Albúmina
C3, C4, Factor B	Transferrina
Fibrinógeno	Hierro
Ceruloplasmina	Zinc
A1 Glicoproteína ácida	
Haptoglobina	

SISTEMAS PRONOSTICOS UNICOS

En la pancreatitis aguda se produce un daño tisular de cuya intensidad depende la gravedad del proceso y es lógico hipotizar que la alteración de los reactantes de fase aguda sea proporcional al daño pancreático y por lo tanto estos reactantes pueden tener poder discriminante pronóstico de la gravedad de las pancreatitis agudas. Bajo esa hipótesis se han realizado numerosos trabajos, a la búsqueda de un único parámetro capaz de pronosticar la gravedad de las pancreatitis agudas en el menor tiempo posible, compitiendo con la complejidad y costo de los sistemas que utilizan varios parámetros. Los sistemas pronóstico únicos no sólo utilizan reactantes de fase aguda.

La A1 antiproteasa, A1 antiquimotripsina y A2 Macroglobulina son las más importante antiproteasas; las dos primeras son

reactantes de fase aguda, positivos. La A2 Macroglobulina no es un reactante de fase aguda.

A1 ANTIPROTEASA

Es sintetizada por el hígado, leucocitos y macrófagos y tiene una vida media de 4-7 días. Migra con las alfa 1 globulinas y una proteasas formando complejos y las transfiere a la A2 macroglobulina (una molécula de A2 Macroglobulina capta dos de Tripsina) teniendo el nuevo complejo proteasa-antiproteasa una vida media de 9 minutos, lo que sugiere un solo paso a través de los órganos ricos en SRE, hígado y bazo (154), sistema junto con el riñón encargados de aclarar los complejos de A2 macroglobulina, que mantiene su actividad proteolítica. El aclaramiento de estos complejos está alterado en las pancreatitis graves, posiblemente por hundimiento del SRE, como ocurre en sepsis severas (196,197). El descenso de esta antiproteasa es por consumo, y proporcional a la liberación de proteasas (95). Goodman et al. (154) no encuentran esta relación al estudiar el comportamiento de la tripsina inmunorreactiva y comprueban que al administrar a 5 enfermos tres unidades de plasma fresco congelado durante tres días, la A2 macroglobulina no se eleva; sin embargo Wilson (95) comprueba la restauración de los niveles de A2 macroglobulina tras la administración de plasma fresco congelado. Para McMahon (155) permanece incierto el valor clínico del comportamiento de esta antiproteasa aunque debe tener cierto papel en la patogenia (156).

TABLA 19. RENDIMIENTO DE LA A1 ANTIPROTEASA EN EL PRONOSTICO
DE LAS PANCREATITIS AGUDAS

AUTOR	PREDICT.SIGN.	DIA VALORADO	VPP%	VPN%
GROSS (32)	SI	4	59	50
LEESE (157)	NO	1, 3 Y 7		
UHL (158)	?	1-5	69	
WILSON (95,159)	SI	4-8		
DOMINGUEZ (160)	?	1	30.2	85
McMAHON (155)	SI	4		
IMRIE (152)	?		77	
CRAVO (161)	SI	2		
BÜCHLER (139)	SI	?		
RIDZEWSKA (162)	NO			

PREDICT.SIGN. = PREDICTIVIDAD SIGNIFICATIVA. VPP = VALOR PREDICTIVO POSITIVO. VPN = VALOR PREDICTIVO NEGATIVO.

La Tabla 19 muestra los trabajos de 10 autores, difícilmente comparables unos con otros; hay trabajos en los que se ha valorado el valor predictivo de la antiproteasa, con resultado positivo o negativo; y sin embargo, otros autores no han valorado este aspecto. En cuanto a resultados, son muy dispares; dentro del grupo de autores que encontró significación pronóstica, para Gross y McMahon el día de mayor diferencia es el día 4 de ingreso, para Wilson son los días 4 a 8 y para Cravo es el día 2. La sensibilidad, sólo la valora Büchler y para sus

enfermos, es del 75%; el VPP oscila del 30.2 al 77%, el VPN es del 50 y del 85% y la eficacia diagnóstica, para Uhl es del 69%, si bien en otro trabajo obtiene un 83% (188).

La A1 antiproteasa no solamente tiene escasa relevancia en la patofisiología de la pancreatitis aguda, sino que tampoco parece ser un parámetro pronóstico idóneo.

A2 MACROGLOBULINA

Gross et al. (32) observaron que la A2-Macroglobulina, en las pancreatitis leves, permaneció constante, alrededor de 2 g/l, durante la evolución de la enfermedad y en los casos graves, descendieron los niveles por debajo de 1.5 g/l, con cifra mínima el día 5; El VPP y VPN, para pancreatitis graves, fue del 82 y 67% respectivamente. Imrie (188), en 1983, encontró una tendencia a bajar las concentraciones de A2 Macroglobulina, que en trece enfermos era inferior a 150 mg%, pero no se correlacionó con la severidad de la pancreatitis aguda; sin embargo, cinco años más tarde (152) obtuvo un VPP del 85%. Büchler, con un nivel de corte de 1.5 g/l tuvo una sensibilidad del 82%. La eficacia diagnóstica para pancreatitis aguda grave en la experiencia de Uhl (158,188) fue de un 72 y 82%, valorando la A2- Macroglobulina durante cinco días. McMahon (156) en una serie de 55 pancreatitis agudas, encontró los niveles más bajos el día 6 de ingreso y la anormalidad persistió hasta 44 días después; los niveles más bajos correspondieron a las formas graves y especialmente a las letales. Para Leese (157), el día que esta antiproteasa diferenció las pancreatitis graves de las leves fue el séptimo

(159), los días 3 a 8. Por el contrario, Cravo (161) no pudo comprobar que la A2-Macroglobulina diferenciase pancreatitis agudas leves de graves. Mero et al (163) obtuvieron los niveles más bajos el quinto día de admisión. Banks et al obtuvieron unos resultados similares, diferenciando las pancreatitis graves de las leves los días 4 y 6, dándose en este último día el nivel más bajo, 0.89 g/l; la normalización de la A2-Macroglobulina se inició los días 7 y 8 (164).

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Whicher et al (165), estudian el complemento en 26 pancreatitis agudas y comprueban que el C3 desciende en el 73% y se detectan sus productos de excisión (C3c); el C4 no desciende ni se observan productos de degradación del FB. Estos hechos le hacen suponer que el consumo del C3 es por acción trípica de la tripsina e independiente de la activación de la vía clásica o alternativa. No existía correlación entre la presencia de descenso del C3 y el grado de la enfermedad. Lankisch et al (166), determinan el C3 y C4 en 35 pancreatitis agudas y observan que de los que sobrevivieron, 23 tuvieron niveles normales o elevados y, en 3 el nivel descendió pero se recuperó durante la evolución del proceso; de los 9 que fallecieron, 8 tuvieron niveles bajos o descendieron durante la evolución y sólo en uno se mantuvo normal; por ello sugiere que un nivel bajo de los niveles de los factores del complemento puede ser un signo pronóstico desfavorable. Estos autores no encontraron que el sistema del complemento diferenciara las pancreatitis leves de

las graves significativamente. Tampoco Wilson et al. (95) encontraron que el Complemento tuviera significación pronóstica, si bien C3 y FB descendieron. Roxwal (85) encontró correlación entre los niveles de C3 y la gravedad. Sin embargo Foulis (167), encuentra que la media de C3 y C4 en las pancreatitis agudas, diferencia las formas leves de las graves a las 24 horas de ingreso, con $p < 0.05$ y refiere que el aumento del catabolismo se acompaña de aumento de C3d. Imrie (152), observa para el C3 un valor predictivo positivo del 74% con nivel de corte superior a 70 mg. Por otra parte, Domínguez et al. sin referir si tiene valor predictivo, ni el nivel de corte, encuentran un VPP del 37.5% y VPN del 90% para C3. Büchler et al. encontraron una respuesta similar a Lankhisch, y en las pancreatitis leves, los valores de C3 y C4 fueron normales y en las necróticas estuvieron disminuidos con una sensibilidad diagnóstica del 66% para el C3 y del 78% para el C4. Balldin (168) comprobó que el plasma de 32 pancreatitis agudas graves contenía productos de degradación de C3 y los niveles de C3 eran más bajos que en plasmas controles. Interpreta que cuando hay imbalance proteasa-antiproteasa y la A2-Macroglobulina está totalmente formando complejos, tiene lugar el catabolismo del complemento con degradación de C3.

FIBRINOGENO

El fibrinógeno como índice pronóstico de las pancreatitis agudas ha sido estudiado por pocos autores. Se le ha relacionado con la hipoxemia (118) y en la experiencia de Dammann se eleva

desde el ingreso. Corfield (99) refiere que carece de sensibilidad. Ranson (169), detecta diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los niveles de fibrinógeno de las pancreatitis agudas leves y graves. Moossa (64) comprueba que niveles superiores a 600 mg. predican complicaciones. Gómez (107) con un nivel de corte de 850 mg., normal < 400 mg., diferencia significativamente las pancreatitis leves de las graves, con sensibilidad del 55.5%, VPP del 50% y un 91 y 89% para la especificidad y VPN, respectivamente.

ELASTASA PANCREÁTICA

Es una endopeptidasa producida en las células acinares pancreáticas como zimógeno precursor, pro-elastasa; es activada por la tripsina y digiere la elastina, componente de las fibras elásticas conectivas. Cuando esta actividad elastolítica tiene lugar en la glándula pancreática, la pancreatitis evoluciona hacia la forma hemorrágica (170,171). En las pancreatitis es liberada a la sangre y circula unida a la A2-Macroglobulina. La valoración de sus niveles demuestra elevación significativa respecto a la cifra encontrada en otros procesos pancreáticos y tiene valor pronóstico de las pancreatitis agudas (171). Por el contrario, Büchler encuentra que tiene una sensibilidad diagnóstica de pancreatitis del 97% al ingreso y del 100% a las 48 horas, pero no diferencia la gravedad del proceso.

Wellborn et al. (172) al determinar la actividad de la elastasa sérica y la capacidad elastasa-inhibidora, observan que la primera está elevada y la segunda desciende

significativamente, al compararlas con un grupo control y otro de pancreatitis crónicas. Cuando ambos parámetros vuelven a la normalidad indican una mejor resolución del proceso que la amilasa.

ELASTASA POLIMORFONUCLEAR

La activación de los polimorfonucleares y consiguiente liberación de elastasa PMN, precede al aumento de síntesis de las proteínas de fase aguda y al consumo de A2-Macroglobulina (32, 59). Este autor, Gross, observó que en las pancreatitis agudas letales, durante todo el estudio, la Elastasa PMN estuvo elevada por encima de los 700 $\mu\text{g/l}$. y no diferenció, en los dos primeros días, las pancreatitis graves de las letales. El VPP y VPN fue del 82 y 81% respectivamente.

En el estudio de Uhl et al (158), la EPMN, para un nivel de corte de 120 $\mu\text{g/l}$, diferenció significativamente las pancreatitis agudas en leves y graves con una eficacia diagnóstica del 84% durante los cinco primeros días de ingreso. Viedma et al (173), con un nivel de corte de 150 $\mu\text{g/l}$, el primer día de ingreso, obtuvieron una sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica del 92.3, 91.6 y 91.7% respectivamente.

Domínguez et al en diferentes publicaciones refieren que su sensibilidad, especificidad y VPP al ingreso oscilan del 89 al 93%, del 92 al 99% y del 68 al 97.1% respectivamente. A las 48 horas dichas cifras son del 92, 99 y 96% respectivamente (160,174,175).

Banks et al (191), basándose en una nueva teoría de que la

pancreatitis letal puede ser consecuencia de una excesiva activación de los leucocitos, estudian el comportamiento de los complejos elastasa neutrófila-inhibidor A1 proteinasa, no observando correlación entre la concentración de dichos complejos y la severidad de la pancreatitis, aunque estaban elevados al ingreso en más del 95% de los casos.

Büchler et al.(192), tras su estudio con 21 pancreatitis agudas concluyen que la elastasa leucocitaria es un marcador muy sensible y útil en el estadiage de la pancreatitis aguda humana.

FOSFOLIPASA A2

La pro-fosfolipasa es sintetizada como un zimógeno, pro-Fosfolipasa A2, y constituye el 1% de la secreción proteica pancreática, es excretada al duodeno donde se activa por la tripsina a Fosfolipasa A2 que digiere los fosfolípidos de la dieta y bilis. Inyectada subcutáneamente produce una pequeña inflamación y es mínimamente capaz de hidrolizar hematíes en incubación durante tres días (190). Tiene la capacidad de convertir a la lecitina y cefalina de las membranas celulares y de la bilis en sus lisocompuestos, que son citotóxicos y en especial la lisolecitina. Su activación precoz en el páncreas, causa necrosis y condiciona complicaciones severas sistémicas. Se encuentra elevada tanto en pancreatitis aguda clínica como experimental y proporcionalmente a la severidad del proceso y alteraciones pulmonares (122). En 1967 se hizo la primera aportación sobre la Fosfolipasa A2 en pancreatitis aguda

experimental (176). Puolakkainen et al (122), en 53 pancreatitis agudas determinan la fosfolipasa A2 y encontraron que tenía poder predictivo significativo de la gravedad de esta enfermedad, en el primer día con una $p < 0.05$. Matsuda et al (177), determinan la fosfolipasa A2 inmunorreactiva en 22 pancreatitis agudas y concluyen que su significativo aumento y duración, es útil para el diagnóstico precoz de las pancreatitis agudas graves y su monitorización. Büchler et al (88), comparan la utilidad predictiva de la Fosfolipasa A2, actividad catalítica sérica de la Fosfolipasa A y actividad catalítica de la Fosfolipasa A2. La Fosfolipasa A2 no diferenció las pancreatitis agudas edematosas de las necróticas, pero sí lo hizo la actividad catalítica sérica de la Fosfolipasa y Fosfolipasa A2, con una eficacia diagnóstica del 79 y 77% respectivamente, entre los días 1 y 5 de ingreso. Los enfermos que se complicaron con insuficiencia respiratoria ($PO_2 < 60$ mm Hg), significativamente tuvieron una actividad catalítica Fosfolipasa A y Fosfolipasa A2 más elevada que el resto de los enfermos.

Viedma et al (173), observan que al tercer día de ingreso, la Fosfolipasa A2 tenía una sensibilidad diagnóstica de pancreatitis aguda grave del 80%, especificidad del 90.6% y eficacia diagnóstica del 90.2%. Eskola y Nevalainen (178) obtienen a las 24 horas una sensibilidad del 91%. Bird et al. (180), con un nivel de corte superior a 85 U/l obtienen una sensibilidad del 45%, especificidad el 98%, VPP del 91%, VPN del 81% y eficacia diagnóstica de un 82%.

Schröder et al. observaron que el 95.2% de las pancreatitis agudas tenían elevada la Fosfolipasa A2 al ingreso con diferencia

significativa respecto al grupo control. En las pancreatitis hemorrágicas, comprobadas por laparotomía, la elevación de la Fosfolipasa A2 era significativamente mayor que en las no hemorrágicas al tercer día de ingreso, no siendo capaz de distinguir ambos grupos al ingreso (181).

LAVADO PERITONEAL

El lavado peritoneal se ha utilizado como criterio único pronóstico de las pancreatitis agudas y para el tratamiento de las complicaciones abdominales extrapancreáticas. Las características exigidas para considerar esta prueba como diagnóstica de pancreatitis aguda grave es la extracción de una determinada cantidad de líquido libre peritoneal que, con independencia de la cantidad, tenga un color oscuro (como jugo de ciruela) o que el lavado peritoneal nos dé un líquido de retorno de color pajizo. Unos autores exigen que la cantidad sea superior a 10 ml (119), otros que sea superior a 20 ml. (99,94). Hay autores que condicionan el hecho de que no esté infectado (85,117). La sensibilidad del método para diagnosticar pancreatitis grave oscila entre el 53 y 72% (85,94,99,119). En la experiencia de McMahon (119) la especificidad es de un 95%, el VPP del 81% y el VPN del 92%; no cita la sensibilidad.

METAHEMALBUMINA

La Metahemalbúmina es uno de los primeros parámetros utilizado como signo pronóstico de gravedad en las pancreatitis

agudas. Su fundamento se basa en que en los tejidos necrohemorrágicos se libera hematina, procedente de los hematíes hemolizados, y forma complejos con la albúmina; estos complejos son captados por la haptoglobina, que a su vez eleva sus niveles plasmáticos. La presencia de Metahemalbúmina en suero, por lo tanto, no es específica de pancreatitis necrohemorrágica y se ha descrito test positivo en hematocele pélvico (rotura de embarazo ectópico), hemorragia intrabdominal postquirúrgica, trombosis mesentérica, hernia estrangulada y obstrucción intestinal de otro origen (182-184).

Los resultados obtenidos por diferentes autores en la predicción de pancreatitis necrohemorrágica son muy dispares:

McMAHON (119) obtiene una sensibilidad y especificidad del 29 y 88% respectivamente, en las primeras 48 horas de ingreso.

BATTERSBI (184) consigue una sensibilidad del 71%.

LANKISCH (86) refiere que se obtiene similar pronóstico con la metahemalbúmina que con 4 o más criterios de Ranson, y el 17% de sus casos con el test negativo fallecieron (185).

ANDERSON (183) encuentra test positivo en el 25% de las pancreatitis edematosas.

GEOKAS (186), por el contrario, refiere que su positividad es patognomónica de pancreatitis aguda hemorrágica.

DAMMANN (118) dice que la metahemalbúmina es altamente específica de pancreatitis aguda hemorrágica.

RANSON (106) refiere que no tiene utilidad pronóstica.

PROTEINA C REACTIVA

Descubierta en 1930 y sintetizada por el hepatocito, su principal papel es reconocer los materiales autógenos potencialmente tóxicos, liberados al plasma desde tejidos dañados para unirlos y detoxicarlos y facilitar su aclaramiento (122). Se detectan niveles elevados a las 8 horas de inicio del proceso y alcanza el pico más elevado a las 24-48 horas (95)

Posiblemente sea el reactante de fase aguda más estudiado y, como la mayoría de ellos, los resultados son muy discrepantes.

MICHAHON (187) determinó PCR durante los 13 primeros días de ingreso y no encontró diferencia significativa entre pancreatitis leves y graves hasta la segunda semana.

CRAVO (161) diferenció pancreatitis leves de graves, con $p < 0.05$, el día del ingreso y con $p < 0.001$, el día dos de ingreso y se correlacionó con los criterios de Ranson.

LEESE (157) diferenció significativamente ambas formas de pancreatitis los días que determinó la PCR, días 1,3 y 7. No distinguió necrosis de otras complicaciones.

WILSON (159) la diferencia significativa entre pancreatitis leve y grave la obtuvo los días 2 a 8; la PCR discriminó mejor que la A1 Antiproteasa y A2 Macroglobulina. No diferenció pancreatitis letales de pancreatitis con necrosis o con colecciones líquidas.

WILSON (95) encontró que el nivel de corte para los días 2,3 y 4 fue de 210 mg. y para los días 5 a 8, de 120 mg. La sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica fueron del 83, 85 y 85% respectivamente. Concluye que, en la

práctica, un nivel igual o mayor de 300 mg/l y/o persistente elevación al final de la primera semana, es útil para advertir del desarrollo de complicaciones locales y así seleccionar enfermos para la realización de TC.

UHL (158) encontró que el valor pronóstico significativo de la PCR fue a partir del segundo día, con un nivel de corte superior a 120 mg. y eficacia diagnóstica del 86%

IMRIE (152) obtuvo un valor predictivo positivo del 95%.

MAYER (96), con la valoración de la PCR no encontró que diferenciara pancreatitis graves por colecciones líquidas de las graves por otras causas, si bien cuando a los siete días su nivel sérico era mayor de 100 mg. existía mayor riesgo de colecciones líquidas.

PUOLAKAINEN (122) consigue un valor predictivo positivo del 83%, a las 24 horas de ingreso con $p < 0.001$ y refiere que se correlaciona bien con los signos pronósticos múltiples tipo Ranson y con la fosfolipasa A2. No encuentra que tenga valor predictivo en los enfermos que van a complicarse con pseudoquiste.

GUDGEON (108) encuentra la mayor sensibilidad (73%) de la PCR, para diferenciar pancreatitis agudas de graves, el día 5 de ingreso, con un nivel de corte superior a 200 mg. En las primeras 48 horas, la sensibilidad, especificidad y VPP fueron de 53, 55 y 55% respectivamente.

BÜCHLER (139) interpreta que es el factor más importante para diferenciar pancreatitis aguda edematosa de necrótica, ya que desde el primer día de ingreso existen diferencias significativas y su sensibilidad diagnóstica es del 95%.

MALFERTHEINER (189) obtiene con la PCR una seguridad diagnóstica de pancreatitis grave del 93%.

RIBONUCLEASA

Las ribonucleasas son proteínas de cadena única y bajo peso molecular que se encuentran en las células nucleadas. La ribonucleasa pancreática difiere de las de otros tejidos por su pH y especificidad por el sustrato ácido policitidílico. Es aclarada por el riñón, factor a tener en cuenta a la hora de valorar un nivel sérico elevado, que tiene lugar en pancreatitis agudas complicadas con necrosis o absceso; no se eleva en pancreatitis edematosa, pancreatitis crónica ni cáncer de páncreas. No tiene correlación con las cifras de hiperamilasemia ni con su persistencia, como tampoco se relaciona con el cuadro clínico (193,194). Este autor, Warshaw, al estudiar los niveles de Ribonucleasa en un grupo de 38 pancreatitis agudas, en las que 12 tenían necrosis o absceso pancreático obtienen una sensibilidad y especificidad del 92% con VPP del 85% (195). Unos años más tarde realiza un trabajo similar en 14 abscesos pancreáticos; los tres casos que sólo tenían pus sin necrosis, no tenían la Ribonucleasa elevada y en los 11 que encontraron pus y necrosis, la Ribonucleasa era alta (193).

Para Dammann (118) la Ribonucleasa no tiene valor diagnóstico, aunque puede ser un indicador de necrosis pancreática. Moossa (64) expresa que, como indicador de necrosis, tiene sensibilidad del 92% y especificidad del 85% y advierte que además de elevarse en otros procesos necróticos no pancreáticos,

puede elevarse en el cáncer de páncreas.

PEPTIDOS ACTIVACION TRIPSINOGENO

La forma necrótica o grave de la pancreatitis aguda es secundaria a la activación patológica intrapancreática del tripsinógeno, seguida de la activación de otros zimógenos pancreáticos. En la activación del tripsinógeno se liberan péptidos a la cavidad peritoneal y circulación que posteriormente son aclarados por el riñón, por lo que pueden ser dosificados en orina (108). Gudgeon et al. valoran en orina los péptidos de la activación del tripsinógeno (TAP) para conocer si son predictivos en cuanto a la gravedad de la pancreatitis y consiguen una sensibilidad del 80%, especificidad del 90% y VPP del 87% durante las primeras horas de ingreso, frente a una sensibilidad, especificidad y VPP de los criterios de Glasgow del 60, 93 y 84% respectivamente. El nivel de corte que diferenció las formas graves de las leves fue de 2 nmol/l y en las pancreatitis fulminantes se elevó más de cinco veces (108).

DESHIDROGENASA LACTICA

La LDH, está incluida en la mayoría de los sistemas múltiples pronósticos de gravedad de las pancreatitis agudas, demostrando tener valor predictivo independiente y por ello algunos autores la han utilizado como criterio único predictivo. Choi et al. (103) refieren que su elevación después del ingreso sugiere la existencia de complicaciones. Uhl afirma que tiene

una eficacia pronóstica del 82%, acumulada durante los 5 primeros días de ingreso (158). Malfertheiner et al (189), encuentran una eficacia del 87%.

Otros parámetros estudiados con la misma finalidad han sido el recuento absoluto de linfocitos (109), leucocitos autólogos marcados (198), secuestro de líquidos (13,61), complejos séricos tripsina-inhibidor alfa 1 proteasa (199), actividad catala sérica (200), endotoxemia (test de Limulus) (201), AMP Cíclico (202), APACHE II (132,203,204), con valor predictivo positivo al ingreso del 46% y a las 48 horas de un 71 %, en manos de Larvin.

CAPITULO II

JUSTIFICACION E HIPOTESIS

JUSTIFICACION

Todos estamos de acuerdo en que las pancreatitis agudas tienen un alto índice de morbilidad (13.4 a 54.7%, con una media del 24.5%) y mortalidad (global del 2.3 al 23%, con una media del 10.5%, siendo la media para las graves de un 33.9%) y que los enfermos con pancreatitis aguda grave, deben ser diagnosticados precozmente para ser sometidos a monitorización de las posibles complicaciones que puedan surgir en su evolución. Para ello, todos los grupos de trabajo sobre el páncreas han creado un test para diagnosticar precozmente las pancreatitis agudas graves o han asimilado alguno de los ya existentes. Puesto que los enfermos que el test detecta como graves, deben ser monitorizados e incluso algunos autores recomiendan su ingreso en una unidad de cuidados intensivos, dicho test debe tener una alta sensibilidad y un alto nivel predictivo positivo, para evitar, con este último parámetro, someter a un elevado número de enfermos con pancreatitis aguda leve, a las molestias de su monitorización y evitar unos costes muy elevados.

Ya se han descrito la sensibilidad y el valor predictivo positivo de los diferentes test existentes, cuyas oscilaciones están reflejadas en la Tabla 20.

TABLA 20. RESUMEN DE LOS RANGOS Y MEDIAS DE LA SENSIBILIDAD Y VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE DIFERENTES SISTEMAS MULTIPLES PREDICTIVOS.

	SENSIBILIDAD		VALOR P. POSITIVO	
	RANGOS%	MEDIAS%	RANGOS%	MEDIAS%
RANSON	46-96	74	28-95	56.8
IMRIE	44-100	73.1	31-59	43.7
OSBORNE	64-100	74.7	24	
GLASGOW	60-79	71.8	40-58	46.2
BLAMEY (7) *	61	61		
CORFIELD	61	61		
FAN	33-75	54	48	48
ROMERO			94	
CASSEY	75		90	
DAMMANN	46-53	49.5	44-70	57
BANK	55		94	
AGARWAL	73		48	

(*) El autor utiliza 7 criterios, suprimiendo la edad de los criterios de Glasgow.

El PROPOSITO de este trabajo es valorar si asumíamos, para nuestro enfermos, un sistema ya existente o si debíamos hacer uno nuevo, en un estudio prospectivo, que era necesario que reuniese las siguientes premisas:

-Evaluar, prospectivamente, el mayor número posible de pancreatitis. Dada la alta incidencia de este proceso en nuestro

medio, se incluirían en el protocolo de estudio, las pancreatitis agudas que ingresaran en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General Gregorio Marañón durante un periodo de tres años.

-Dadas las consideraciones hechas respecto al diagnóstico de pancreatitis aguda, se desecha el criterio, más difundido, de incluir sólo episodios de dolor abdominal compatible con pancreatitis aguda y que tuvieran amilasa mayor que cuatro veces el límite superior normal. Se incluirán aquellos enfermos cuya clínica de pancreatitis aguda se acompañe de amilasa "elevada", mayor al límite superior normal, junto con elevación de amilasa pancreática y/o lipasa y/o imagen por US/TC compatible con pancreatitis aguda y la evolución excluya otras patologías capaces de elevar la amilasa.

-Establecer en el diseño del protocolo prospectivo el concepto de gravedad de la pancreatitis aguda.

-Una vez recogidos todos los datos protocolizados de las pancreatitis agudas sometidas al estudio, obtener el valor predictivo independiente de cada parámetro potencialmente predictivo, incluido en el protocolo y someterlo posteriormente al análisis discriminante y regresión logística múltiple.

-Una vez que se disponga de los parámetros con predictividad significativa, se comprobará si se puede asimilar, para nuestros enfermos, un sistema pronóstico ya establecido o si es preciso confeccionar uno nuevo.

-Evaluar los casos con test falso negativo, para hacer el estudio sobre por qué el test no diagnostica una pancreatitis grave, aspecto inédito.

Algunos autores (96,103) han investigado sobre la posibilidad de diagnosticar bioquímicamente la existencia de colecciones líquidas. En nuestra experiencia diaria del manejo de las pancreatitis agudas, observamos que con cierta frecuencia la persistente elevación, latencia, de la LDH y el descenso de albúmina, se acompañaban de la existencia de colecciones líquidas. Por ello, otra hipótesis de este trabajo es comprobar si los parámetros citados u otros, eran capaces de predecir dicha complicación.

CAPITULO III

ENFERMOS Y METODICA

La incidencia de enfermos con pancreatitis aguda, que ingresan en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Gregorio Marañón, es de unos 200 casos al año. Se incluyen en el protocolo de estudio prospectivo todo enfermo que, al llegar a Urgencias del Centro, con un cuadro abdominal compatible con pancreatitis aguda, presenta una determinación de amilasa mayor del límite superior normal. Se excluirán del protocolo durante la evolución del proceso, aquellos casos en los que se dé la circunstancia de que no se acompañen de elevación de la amilasa pancreática y/o lipasa y/o no tengan imagen por US/TC compatible con pancreatitis aguda o no se puedan descartar otros procesos causantes de hiperamilasemia (Tabla 21). Otros autores defienden estos criterios (29,62,64,74,75). Para que el número de casos sea significativo, dado que será preciso realizar subgrupos en razón de la etiología, complicaciones, gravedad y letalidad, se proyecta el trabajo para un periodo de tres años.

**TABLA 21. CRITERIOS DE INCLUSION PARA EL DIAGNOSTICO
DE PANCREATITIS AGUDA.**

CLINICA COMPATIBLE CON PANCREATITIS AGUDA

AMILASA > 220 U. (Límite superior normal)

Y/O

AMILASA PANCREATICA > 60 %

ISOAMILASA P2 + P3 > 60%

LIPASA > 200 U. (Límite superior normal)

US Y/O TC DIAGNOSTICO DE PANCREATITIS AGUDA

Y

EXCLUSION DE ENFERMEDADES EQUIVOCAS

Se define una pancreatitis aguda como grave, si durante la evolución surge alguna de las siguientes complicaciones: muerte, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, insuficiencia pancreática endocrina (diabetes), encefalopatía, sepsis, coagulación intravascular diseminada, shock, ileo, peritonitis, hemorragia digestiva, pseudoquiste, colecciones líquidas, ascitis, necrosis pancreática demostrada por TC con realce o absceso (Tabla 22).

**TABLA 22. COMPLICACIONES QUE DEFINEN A LA PANCREATITIS
AGUDA COMO GRAVE.**

ABCESO	INSUFICIENCIA RENAL
C.I.D.	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA
COLECCIONES LIQUIDAS	MUERTE
DIABETES	NECROSIS
ENCEFALOPATIA	PERITONITIS
H.D.	PSEUDOQUISTE
ILEO GRAVE	SEPSIS
INSUFICIENCIA CARDIACA	SHOCK
INSUFICIENCIA HEPATICA	

Con estas premisas se confeccionó un protocolo compatible con un programa computarizado, en el que se definieron las variables clínicas, bioquímicas, de diagnóstico por imagen y terapéuticas, con sus correspondientes categorías, necesarias para llevar a cabo el propósito de esta Tesis. También fueron diseñadas variables de cálculo para las fórmulas del análisis

discriminante, regresión logística y cuantificación del número de criterios de gravedad de cada caso de pancreatitis aguda.

Los resultados se han obtenido mediante estudio estadístico utilizando la distribución de frecuencias, estimación de medias, comparación de medias, prueba de Mann-Whitney para distribuciones no homogéneas, comparación de proporciones, prueba del CHI^2 , prueba exacta de Fisher, análisis discriminante y regresión logística múltiple. También se ha utilizado el análisis de la varianza y la prueba de Newman-Keuls. Se han manejado 116 variables con 119 categorías, en 583 enfermos.

CAPITULO IV

RESULTADOS

RESULTADOS

Durante un periodo de tres años se han incluido en este estudio, según las exigencias señaladas en la metodología, 583 casos de pancreatitis aguda. La distribución por sexos fue 307 casos (52.66) mujeres y 276 casos (47.34%) hombres (fig. 1). La edad osciló entre los 16 y 94 años, con cifra media de 59 años (fig. 2); en el hombre la edad varió de 16 a 91 años y en la mujer de 19 a 94 años, con medias de 53 y 65 respectivamente (fig. 3).

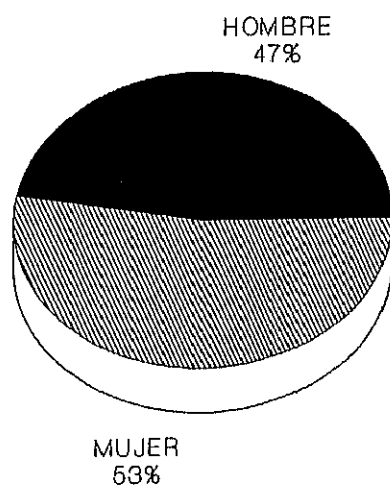


FIGURA 1. Distribución por sexos

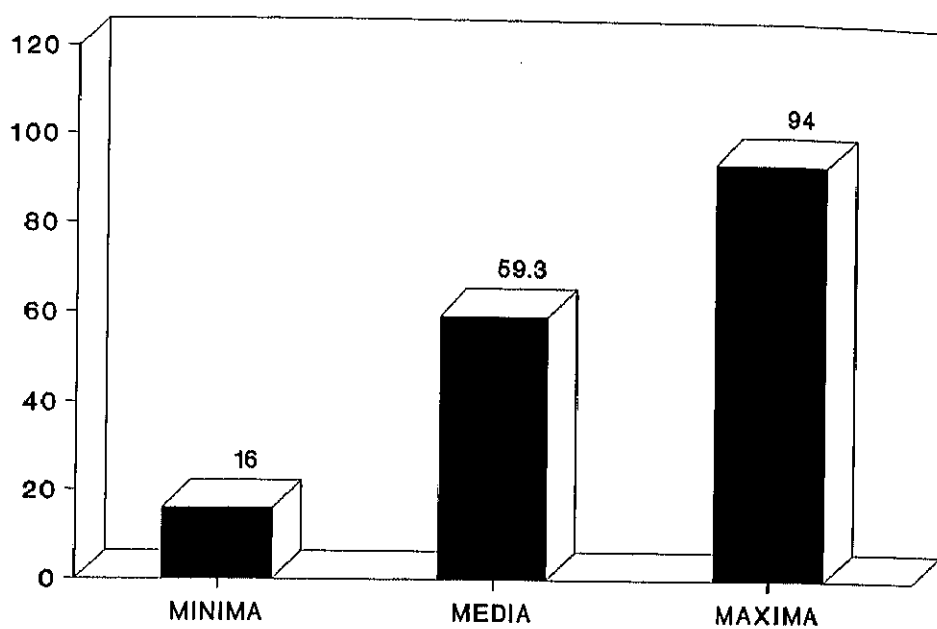


FIGURA 2. Edades extremas y media.

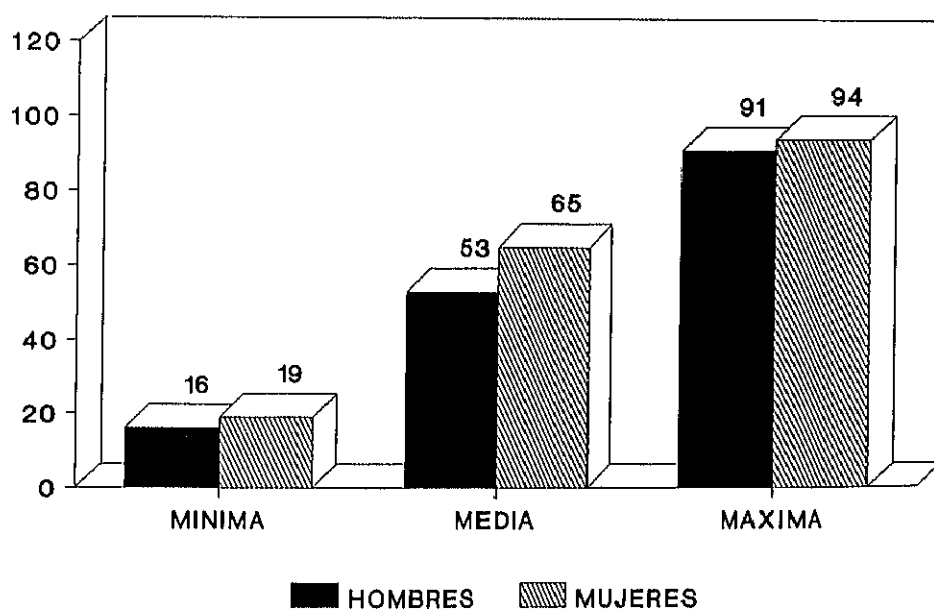


FIGURA 3. Edad según el sexo

Los factores etiológicos fueron los habituales descritos en la literatura, predominando la etiología biliar (53.5%), y a continuación por orden decreciente, la etílica (22.5%), idiopática (21.1%), hiperlipemia (2%), post-ERCP (0.7%) e hipercalcemia (0.2%) (fig. 4). Las frecuencias observadas relacionando el sexo y la etiología así como el percentil respecto al total de cada muestra, se muestran en la figura 5.

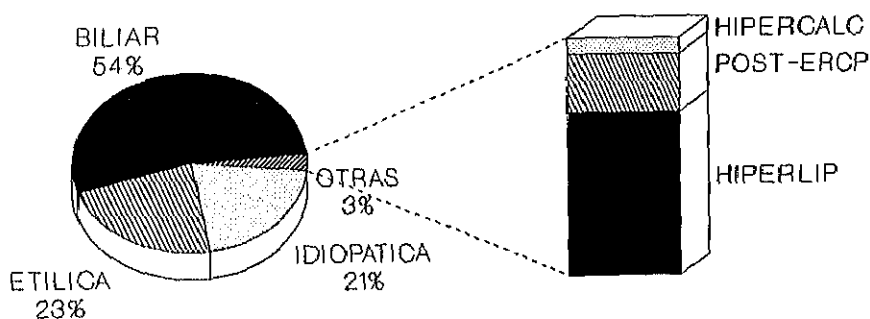


FIGURA 4. Etiología

INCIDENCIA DE LA ETIOLOGIA EN EL SEXO

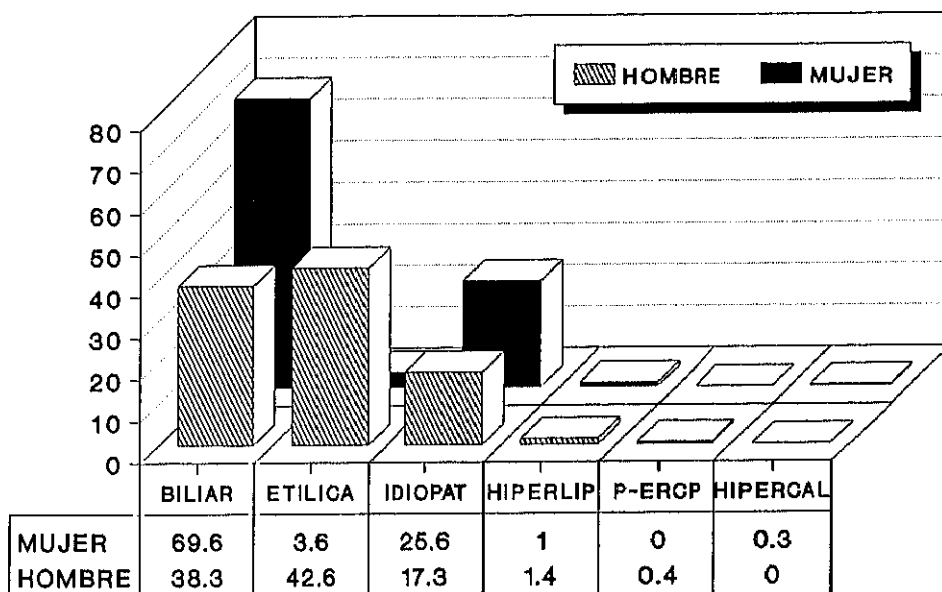


FIGURA 5. Etiología biliar y etilica $p < 0.001$. En idiopáticas $p < 0.05$

Según los criterios expuestos en el diseño del trabajo, resultaron 411 pancreatitis agudas leves y 172 graves (fig. 6). El análisis Ridit nos mostró que la etiología que tuvo más porcentajes de pancreatitis graves fue la biliar, 60.8% (fig. 7).

Tuvieron lugar 32 muertes, lo que equivale a una mortalidad global del 5.5%, y del 19% para las pancreatitis agudas graves.

La comparación de las medias para valorar el poder discriminatorio independiente entre pancreatitis leves y graves de cada parámetro estudiado, confirmó que tenían valor predictivo independiente los leucocitos, urea, glucosa, LDH, calcio, PO₂ y albúmina, tanto al ingreso como a las 48 horas, con probabilidad de cero ($p < 0.001$), para todas las etiologías. El Calcio no fue significativo al ingreso, debido a la necesidad de un tiempo para

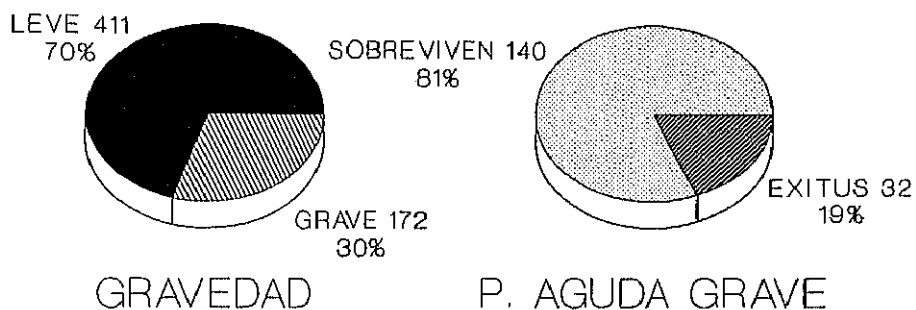


FIGURA 6. Gravedad y mortalidad.

INCIDENCIA DE LA GRAVEDAD EN LA ETIOLOGIA

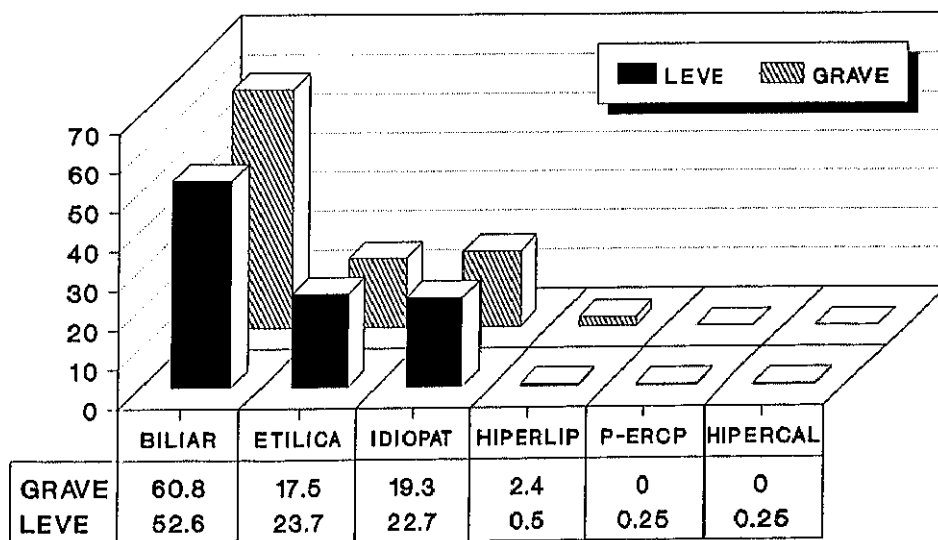


FIGURA 7. La etiología no influye significativamente en la gravedad.

su descenso (Tabla 23). No tuvieron poder significativo discriminante, para ninguna etiología, la GOT, GPT, déficit de bases y secuestro de líquidos. La edad y la creatinina no diferenciaron las pancreatitis agudas de etiología etílica, que comportan el 23% de los casos. El hematocrito no discriminó en leves y graves a las pancreatitis de origen etílico o idiopático, que suponen el 44% de todas las pancreatitis (Tablas 24,25).

TABLA 23. PARAMETROS VALORADOS CON SIGNIFICACION PREDICTIVA

PARAMETRO		INGRESO	24 HORAS	48 HORAS
LEUCOS	(L)	12308.4±4159.9	11107.4±4588.5	10828.6±4802.4
	(G)	15980.9±6129.3	16111.7±6366.9	16065.6±7469.1
UREA	(L)	36.12±13.73	33.59±15.02	31.78±15.41
	(G)	47.29±23.92	56.14±29.22	56.68±30.99
GLUCOSA	(L)	136.23±45.83	117.76±40.86	112.43±40.11
	(G)	178.38±80.89	167.27±85.49	161.55±83.91
LDH	(L)	498.66±243.39	379.61±149.80	350.25±108.07
	(G)	604.58±287.14	615.67±377.60	673.34±586.81
CALCIO	(L)	8.95±0.67**	8.86±0.62	8.94±0.65
	(G)	8.87±0.88	8.41±0.98	8.29±1.01
PO2	(L)	82.04±12.39	78.28±12.36	75.87±11.03
	(G)	75.06±15.15	68.08±12.34	66.37±13.13
ALBUMINA	(L)			3.93±0.47
	(G)			3.43±0.54

Todos los parámetros diferenciaron las pancreatitis leves de las graves con $p < 0.001$. ** no las diferenció (al ingreso).

(L) = LEVE. (G) = GRAVE.

TABLA 24. PARAMETROS VALORADOS SIN SIGNIFICACION PREDICTIVA

<u>PARAMETRO</u>		<u>INGRESO</u>	<u>24 HORAS</u>	<u>48 HORAS</u>
EDAD	(L)	57.23±18.29		
	(G)	64.56±18.31		
CREATIN	(L)	0.90±0.23	0.92±0.50	0.90±0.23
	(G)	1.20±0.49	1.22±0.57	1.18±0.66
HEMATOC	(L)		4.90±5.56	5.62±6.27
	(G)		4.73±6.57	7.93±9.34
GOT	(L)	194.89±228.67	112.27±132.79	60.82±66.83
	(G)	183.37±197.73	123.09±131.77	71.56±78.41
GPT	(L)	179.57±206.92	160.27±188.33	119.36±136.79
	(G)	159.45±198.23	152.85±185.82	106.66±137.95
EB	(L)	0.007±2.73	-0.51±2.88	-0.58±2.87
	(G)	-1.11±3.86	-1.94±3.94	-0.97±3.75

(L) = LEVE. (G) = GRAVE. EB = EXCESO BASES.

De los doce parámetros iniciales, sólo tienen predictividad significativa independiente 7: leucocitos, urea, glucosa, LDH, calcio, PO₂ y albúmina. No obstante, puesto que la edad únicamente no discriminó la gravedad de las pancreatitis agudas de etiología etílica y sí lo hacía globalmente, sin tener en cuenta la etiología, fue sometida junto con los siete parámetros predictores a la prueba de la regresión logística.

TABLA 25. PARAMETROS NO PREDICTIVOS. ETIOLOGIAS.

<u>PARAMETRO</u>	<u>DIA</u>	<u>BILIAR</u>	<u>ETILICA</u>	<u>IDIOPATICA</u>
EDAD	ING		NO SIGN	
HAMATOCRITO	24 H.	NO SIGN	NO SIGN	NO SIGN
	48 H.		NO SIGN	NO SIGN
CREATININA	ING		NO SIGN	
	24 H		NO SIGN	
	48 H		NO SIGN	
GOT	ING	NO SIGN	NO SIGN	NO SIGN
	24 H	NO SIGN	NO SIGN	NO SIGN
	48 H	NO SIGN	NO SIGN	NO SIGN
GPT	ING	NO SIGN	NO SIGN	NO SIGN
	24 H	NO SIGN	NO SIGN	NO SIGN
	48 H	NO SIGN	NO SIGN	NO SIGN
EB	ING		NO SIGN	NO SIGN
	24 H			NO SIGN
	48 H	NO SIGN	NO SIGN	NO SIGN

ING = Ingreso. H = Horas. SIGN = Significativo. EB = Exceso bases
 $p > 0.5$ para la no significación pronóstica.

Este estudio estadístico confirmó la no predictividad de la edad, al darnos una probabilidad de 0.51 y coeficiente estadístico de 0.091 (Tabla 26). La LDH demostró tener el mayor poder discriminativo y en orden decreciente le siguen la albúmina, urea, leucocitos, glucosa, PO₂ y calcio.

TABLA 26. REGRESION LOGISTICA. GRAVEDAD

VARIABLE	PROBABILIDAD	COEF. ESTADISTICO
EDAD	0.51787	0.091572
LEUCOCITOS	0.0019904	0.43678
UREA	0.00005151	0.63827
GLUCOSA	0.0072615	0.38534
LDH	0.00005098	1.2645
CALCIO	0.049146	-0.31662
PO2	0.016742	-0.36679
ALBUMINA	2.404E-06	-0.70652

La regresión logística con los siete parámetros predictores de gravedad se refleja en la Tabla 27, todos ellos tienen una probabilidad < 0.05 y coeficiente estadístico igualmente significativo, próximo a 1.

TABLA 27. REGRESION LOGISTICA. GRAVEDAD.

VARIABLE	PROBABILIDAD	COEF. ESTADISTICO
LEUCOCITOS	0.0022797	0.42375
UREA	0.00002866	0.65284
GLUCOSA	0.0064722	0.39071
LDH	0.00005661	1.2325
CALCIO	0.045614	-0.32135
PO2	0.0087764	-0.39153
ALBUMINA	6.907E-07	-0.72639

El análisis discriminante de estos siete parámetros nos dió una fórmula, cuyo valor (Z) a un determinado nivel de corte, clasificaba correctamente al 82% de las pancreatitis agudas.

Si $Z > 0.012787$ se asigna a pancreatitis aguda leve.

Si $Z < 0.012787$ se asigna a pancreatitis aguda grave

Distancia generalizada = 1.8437

Estimación de probabilidad de clasificación errónea = 0.178

Ninguno de los sistemas múltiples pronósticos referidos en la literatura es válido para nuestra población de enfermos con pancreatitis aguda, puesto que en cada uno de ellos hay uno o más parámetros con valor predictivo no significativo. Por ello, con los siete criterios pronósticos que se obtuvieron, se inicia el trabajo de realizar un score nuevo.

Mediante la curva ROC se obtuvo el nivel de corte de mayor discriminación. En la Tabla 28 se expresan dichos niveles.

TABLA 28. NIVELES DE CORTE DE LOS PARAMETROS PREDICTIVOS

<u>PARAMETRO</u>	<u>VALOR A LAS 48 HORAS</u>
LEUCOCITOS	> 15000
UREA	> 55 mg/dl
GLUCOSA	> 200 mg/dl
LDH	> 600 U/l
CALCIO	> 8 mg/dl
PO2	< 60 mm Hg
ALBUMINA	< 3.3 gr/dl

La lectura clásica de los parámetros pronósticos de gravedad durante las primeras 48 horas y exigiendo tres o más criterios dió un valor predictivo positivo del 80.6%. Sin embargo, si se leen estos parámetros a las 48 horas, sin tener en cuenta el número de ellos que estaban alterados al ingreso y a las 24 horas, el valor predictivo positivo se eleva al 89.4% (Fig. 8).

COMPARACION ENTRE LECTURA DURANTE Y A LAS 48 HORAS

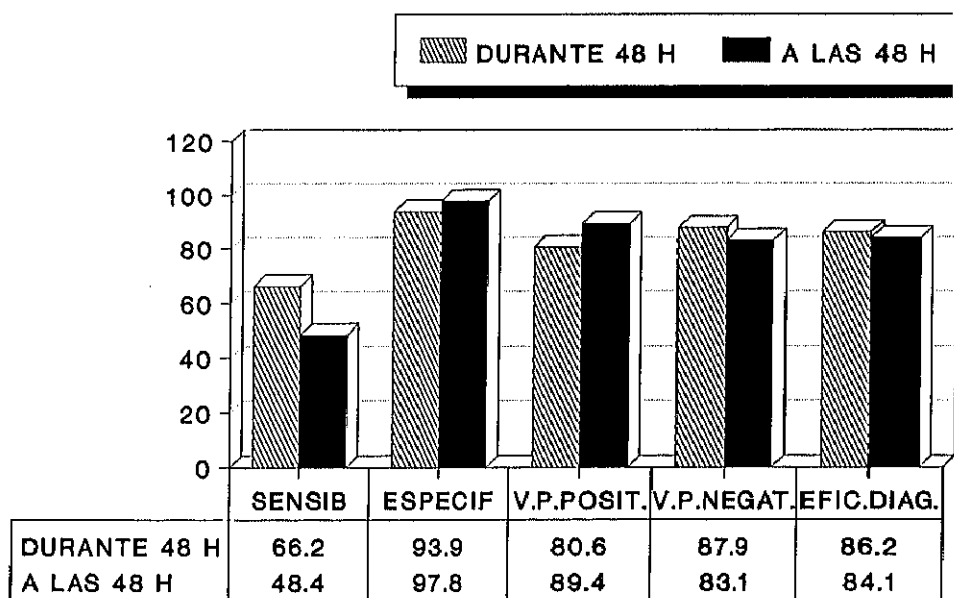


FIGURA 8. Rendimiento pronostico con valoración durante y a las 48 h.

Generalmente la presencia de tres criterios pronósticos o más, se considera como signo de gravedad. En este estudio, puesto que el número de parámetros pronósticos era menor del habitual, se valoró si la exigencia de solamente dos criterios o más, daba al test un mejor rendimiento pronóstico. Con la introducción de este nuevo aspecto, la sensibilidad y eficacia diagnóstica del test, que con tres o mas parámetros era del 48.4 y 84.1% respectivamente, subió a un 72 y 87.8% (Fig 9).

Por lo tanto, una lectura de los parámetros pronósticos a las 48 horas y exigiendo dos o más de esos criterios, mejora la sensibilidad, valor predictivo positivo y eficacia diagnóstica.

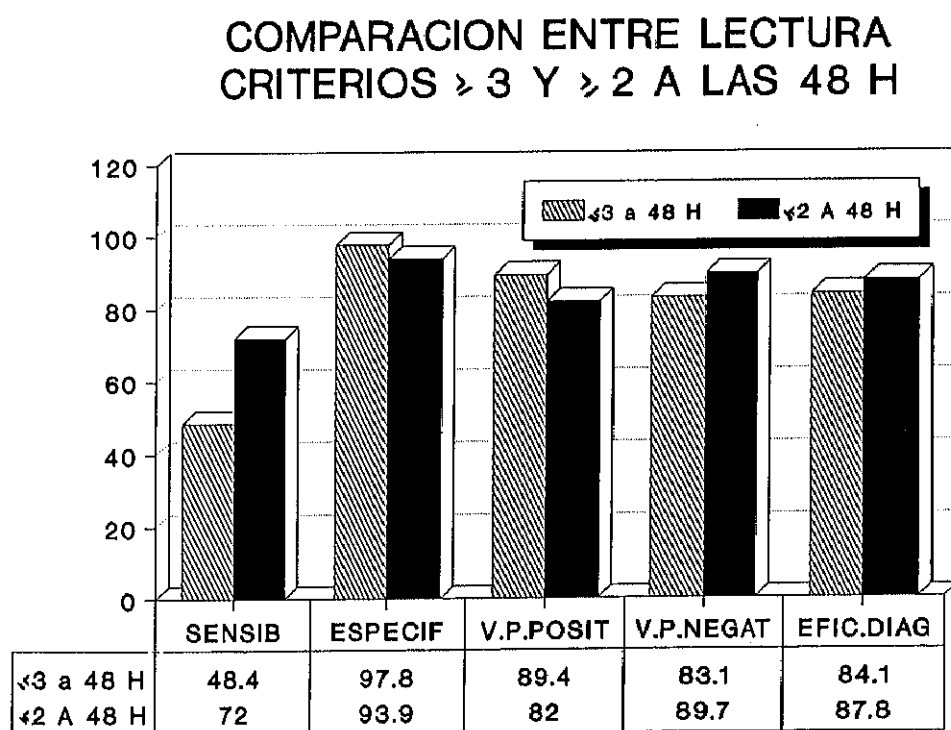


FIGURA 9. Predictividad con número de criterios ≥ 3 frente a ≥ 2

Si tenemos en cuenta que la insuficiencia respiratoria, como se ha descrito anteriormente, se la considera como uno de los criterios diagnósticos de gravedad clínica y que se define esta complicación cuando la PO₂ es inferior a 60 mm de Hg, es correcto dar a este parámetro un valor de dos puntos, es decir, la puntuación que define a la pancreatitis como grave. Con ello se consigue un aumento de la sensibilidad en 2.5 puntos sin modificarse la eficacia diagnóstica (Fig 10). Aún así, la sensibilidad del 75% no es satisfactoria, ya que no se pronostican correctamente el 25% de las pancreatitis agudas graves. Esta preocupante cifra motivó la revisión de esos casos, falsos negativos, observando que la mayoría de ellos tenían la imagen, obtenida por US y/o TC, diagnóstica de pancreatitis grave.

COMPARACION ENTRE LECTURA A 48 H CON PO₂ = 1 Y PO₂ = 2 PUNTOS

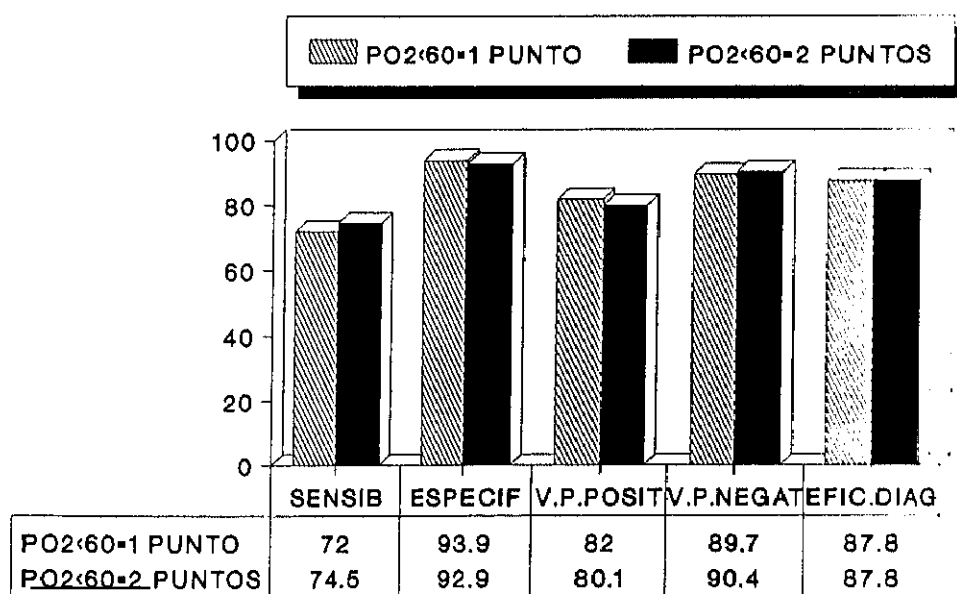


FIGURA 10. Comparación de rendimientos con PO₂<60=1 frente a PO₂<60=2

Por este método se consideró como pancreatitis aguda grave cuando se detectaba alguno de los siguientes datos: necrosis pancreática o peripancreática, pseudoquiste, colecciones líquidas o absceso; no se consideró imagen grave cuando la colección líquida era una pequeña banda líquida peripancreática, que puede producirse en las pancreatitis edematosas por exudación. Cuando este parámetro era positivo se le asignó dos puntos, ya que por si mismo define a una pancreatitis como grave.

El nuevo sistema múltiple pronóstico que se defiende en esta Tesis, se expresa en la Tabla 29.

TABLA 29. NUEVO SISTEMA MULTIPLE PARA EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE LAS PANCREATITIS AGUDAS GRAVES.

PARAMETRO	NIVEL PRONOSTICO	PUNTUACION
LEUCOCITOS	> 15000	1
UREA	> 55 mg/dl	1
GLUCOSA	> 200 mg/dl	1
LDH	> 600 U/l	1
CALCIO	< 8 mg/dl	1
PO2	< 60 mm Hg	2
ALBUMINA	< 3.3 gr/dl	1
IMAGEN (US/TC)	GRAVE	2

La presencia de dos o más puntos cataloga a la pancreatitis aguda como grave.

Con este sistema múltiple, para el diagnóstico precoz de las pancreatitis agudas graves, se obtuvo el siguiente rendimiento pronóstico.

SENSIBILIDAD	91.4%
ESPECIFICIDAD	92.3%
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	82%
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	96.6%
EFICACIA DIAGNOSTICA	92.5%

Las diferencias obtenidas entre la nueva valoración del sistema pronóstico que definiendo y la lectura clásica, con tres o más criterios valorados durante las primeras 48 horas de ingreso, se refleja en la Figura 11.

La sensibilidad y el valor predictivo negativo tuvieron diferencia significativa con $p < 0.001$. La eficacia diagnóstica igualmente tuvo diferencia significativa con $p < 0.01$. La especificidad y el valor predictivo positivo, no tuvieron diferencia significativa.

COMPARACION DE LA LECTURA CLASICA CON EL NUEVO SISTEMA DE LECTURA

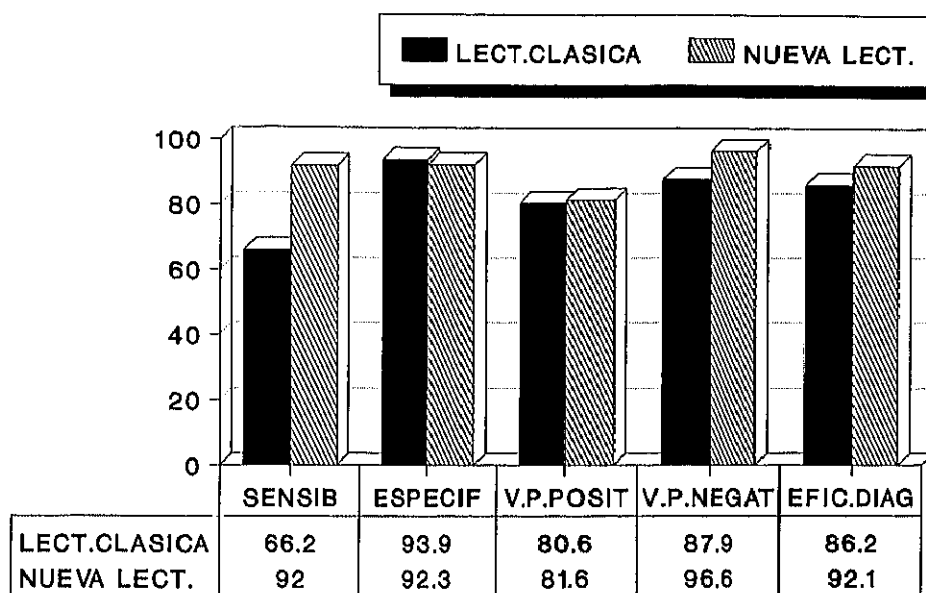


FIGURA 11. $p < 0.001$ para sensibilidad y valor predictivo positivo

Con esta sensibilidad del 92% se quedaron sin diagnosticar precozmente 14 casos de pancreatitis aguda grave, 8% de falsos negativos, cuyas características más llamativas se refieren a continuación. Diez enfermos tuvieron gravedad clínica diferida, después de las primeras 48 horas de ingreso y por ello el test no fue capaz de detectarlo, pero sí lo hizo precozmente en relación al momento en que se produjo la evolución a grave; de ellos, dos tuvieron, previamente a la gravedad clínica, un nuevo brote de dolor y elevación de la amilasa total, amilasa pancreática y lipasa. Tres, se complicaron con hemorragia digestiva, por ulcera gástrica en dos casos y gastritis erosiva hemorrágica en un caso. Uno desarrolló íleo. Ninguno de los cuatro últimos enfermos tuvo test positivo durante la evolución de la

enfermedad; es decir, el 2.3% de todas las pancreatitis agudas graves no pudo predecirse bioquímicamente su gravedad, si bien la clínica de ambos procesos, hemorragia digestiva e íleo, tienen unas manifestaciones clínicas tan llamativas y orecoces que ningún enfermo del estudio, estuvo más de 48 horas sin ser conocida la gravedad de su proceso. Tabla 30.

TABLA 30. EVOLUCION DE LOS ENFERMOS NO DIAGNOSTICADOS PRECOZMENTE DE SU PANCREATITIS AGUDA GRAVE A LAS 48 HORAS DE INGRESO

Nº DE CASOS	PROCESO
10	GRAVEDAD DIFERIDA, DESPUÉS DE LAS PRIMERAS 48 HORAS DE INGRESO, DETECTADA PRECOZMENTE EN SU MOMENTO DE APARICION.
3	HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA <ul style="list-style-type: none"> 1 CASO CON ULCERA GASTRICA DOBLE (Corporal) 1 CASO CON ULCERA GASTRICA UNICA (Corporal) 1 CASO CON GASTRITIS EROSIVA HEMORRAGICA
1	ILEO

Un hecho llamativo es la etiología de estos enfermos; 11 casos (78.6%) tenían etiología biliar, 2 casos (14.3%) eran de etiología IDIOPATICA Y 1 CASO (7.1%) era etílico.

En aquellas circunstancias, en las que la realización del estudio con US/TC no pueda realizarse en las primeras 48 horas, el test sigue siendo válido, ya que consigue una predictividad positiva del 80% y eficacia diagnóstica del 88%, si bien la sensibilidad se reduce al 75%. La especificidad y valor

predictivo negativo se mantienen elevados, 93 y 90.5%.

Con la aceptación del nuevo sistema múltiple predictivo de las pancreatitis agudas, cuya valoración se hace a las 48 horas del ingreso del enfermo, surgió de inmediato la siguiente pregunta: ¿los enfermos graves que fallecen en ese espacio de tiempo, puede predecirse su extrema gravedad con algún sistema pronóstico?. Esto planteó una nueva hipótesis de trabajo: ¿la pancreatitis aguda letal fulminante, con muerte dentro de las primeras 48 horas de ingreso, puede predecirse bioquímicamente?.

NUEVO SISTEMA PREDICTIVO COMPARACION CON Y SIN IMAGEN

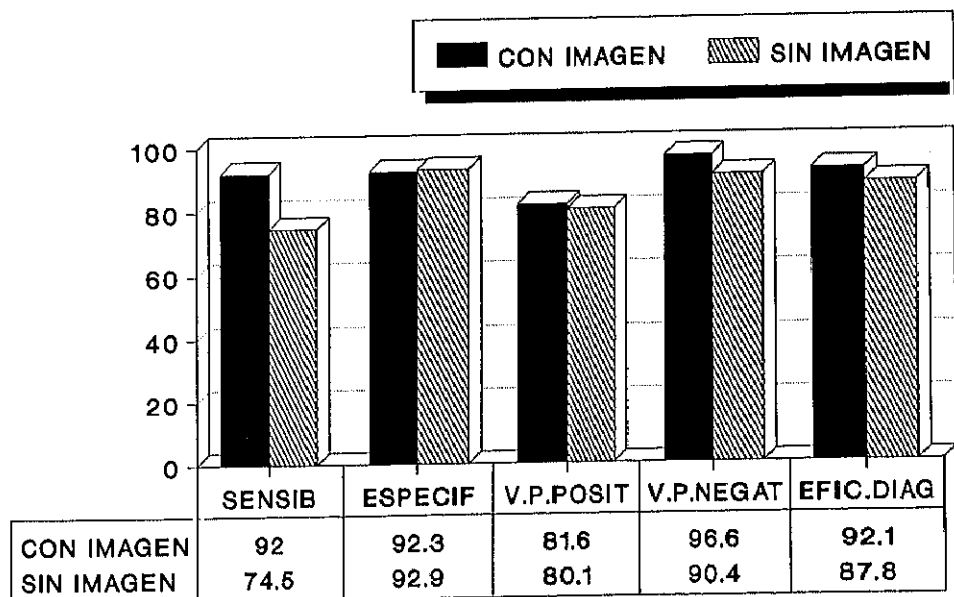


FIGURA 12. Puede utilizarse el sistema sin imagen.

De los 32 casos de pancreatitis aguda letal, 11 fallecieron durante las primeras 48 horas de ingreso (34%), 5 enfermos entre el cuarto y séptimo día de ingreso, y los 16 restantes fallecieron después de la primera semana. Diez enfermos tenían menos de 70 años y ventidós tenían más de 70 años, cuyo estudio estadístico reveló que había diferencia estadística entre los dos grupos, con $p < 0.001$. Tras el estudio univariado con la *t* de Student y el análisis multivariado con la regresión logística múltiple, diferenciaron significativamente las pancreatitis letales de las no letales al ingreso del enfermo, la creatinina, glucosa y PO₂; dentro de las primeras 24 horas, es decir, a la mañana siguiente del ingreso, los parámetros pronósticos fueron la urea y la albúmina (Tabla 31).

TABLA 31. PANCREATITIS AGUDA LETAL. REGRESION LOGISTICA

PARAMETROS AL INGRESO		PARAMETROS A LAS 24 HORAS	
CREATININA	$p < 0.0025$	UREA	$p < 0.001$
GLUCOSA	$p < 0.0069$	ALBUMINA	$p < 0.0008$
PO ₂	$p < 0.0089$		

La sensibilidad de los parámetros predictores al ingreso, creatinina, glucosa y PO₂, previa determinación del nivel de corte con la curva ROC, fue inferior al 50%, por lo que fueron desestimados (Fig 13). Sin embargo, la sensibilidad de la urea con un nivel de corte igual o mayor de 75 mg/dl, a la mañana siguiente del ingreso, fue del 80%, y la sensibilidad de la albúmina, para un nivel de corte igual o inferior a 3 gr/l, fue del 87.5% (Fig 14).

PANCREATITIS LETAL PARAMETROS PRONOSTICOS AL INGRESO

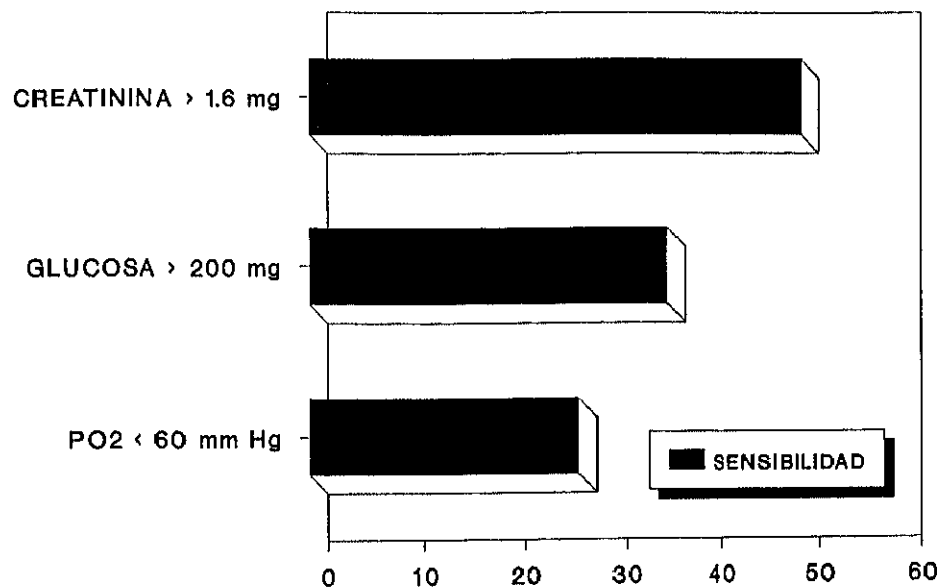


FIGURA 13. El nivel de corte se obtuvo con la curva ROC

PANCREATITIS LETAL PARAMETROS PRONOSTICOS A LAS 24 H. DEL INGRESO

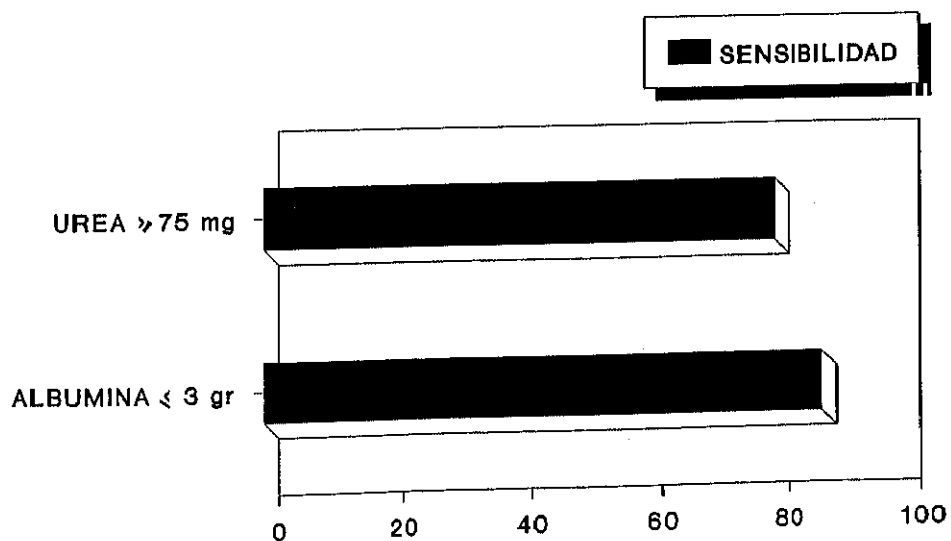


FIGURA 14. La determinación se hizo a la mañana siguiente del ingreso

Con estos dos parámetros, a los niveles de corte referidos, puede hacerse un sistema predictivo de mortalidad. Se considera test positivo de predictividad, si a la mañana siguiente del ingreso, uno de los dos parámetros o ambos, a los niveles de corte citados, están presentes. Mediante la prueba de CHI^2 , todos los enfermos que fallecieron tenían el test positivo, ningún enfermo con test negativo falleció (Fig 15). El valor predictivo positivo del test, de un 20%, no lo invalida sino todo lo contrario; la presencia del test positivo, alerta al clínico y pone en marcha las medidas terapéuticas adecuadas, con lo que la mortalidad sólo tiene lugar en el 20% de los enfermos con test positivo.

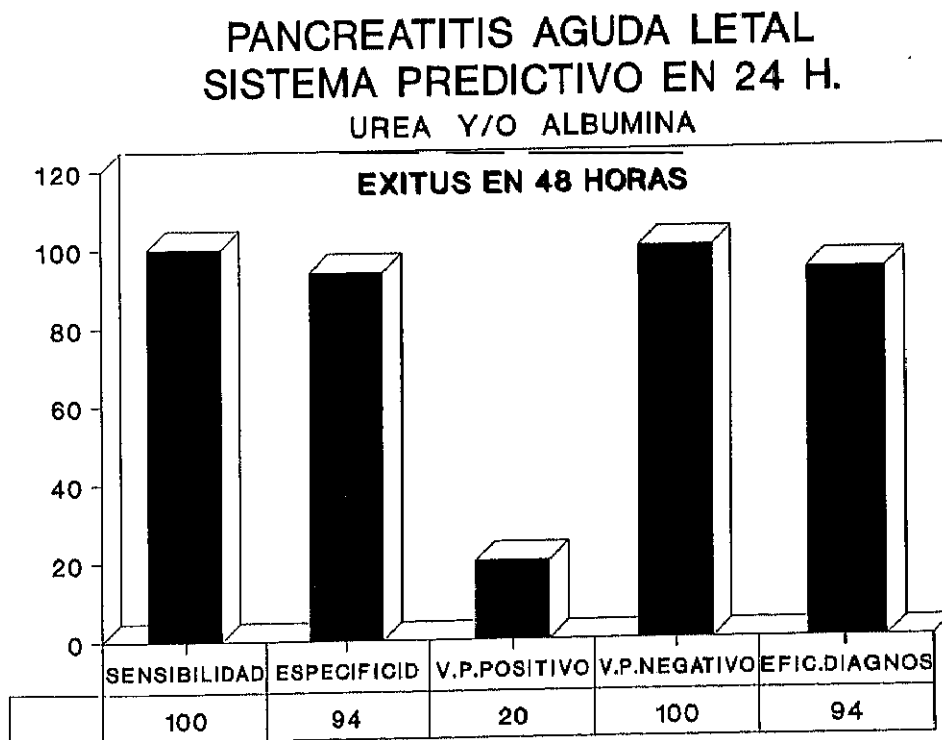


FIGURA 15. Nivel de corte: urea > 75 mg y albúmina < 3 gr

La segunda parte del trabajo era evaluar si con criterios bioquímicos se podía predecir la existencia de colecciones líquidas. Esta hipótesis partía de la observación que cuando la LDH persistía elevada más tiempo del habitual junto a una cifra baja de albúmina, se asociaba a la presencia de colecciones líquidas.

De los 583 casos de pancreatitis aguda, no se realizó diagnóstico por imagen, US/TC, en 13 (2.2%). La incidencia de colecciones líquidas en los 570 casos restantes fue del 18.4% (105 casos). De éstos, fueron excluidos del estudio 31 casos que tenían una sola colección líquida, consistente en una pequeña banda fluida peripancreática. El estudio pronóstico se realizó con 72 casos.

La persistente elevación (latencia) de la LDH, albúmina y amilasa tuvieron correlación y diferenciaron con significación estadística, la presencia o no de colecciones líquidas tanto utilizando la t de Student como la regresión logística múltiple (Tabla 32).

TABLA 32. PREDICTIVIDAD DE LA LATENCIA DE LA LDH, ALBUMINA Y AMILASA.

	t de STUDENT	p	C.CORREL	R.LOG (p)
LDH (AC)	0.54 ± 1.39	<0.001	0.42	2.428E-06
(PC)	4.36 ± 6.19			
ALB (AC)	1.98 ± 5.16	<0.001	0.44	0.0000314
(PC)	11.38 ± 12.76			
AMI (AC)	6.21 ± 7.08	<0.001	0.24	0.00648
(PC)	11.8 ± 14.52			

C.CORREL=Coeficiente de correlación. R.LOG=Regresión logística multiple. AC=ausencia de colecciones líquidas. PC=presencia de colecciones líquidas. ALB=Albúmina. AMI=Amilasa.

El nivel de corte predictivo, obtenido mediante la curva ROC, para cada uno de los parámetros fue:

LATENCIA DE LDH > 2 DIAS
 LATENCIA DE ALBUMINA > 4 DIAS
 LATENCIA DE AMILASA > 6 DIAS

El test tuvo el rendimiento expresado en la figura 16. Este test no detecta las pequeñas colecciones únicas subcapsulares o peripancreática

TEST BIOQUIMICO PREDICTIVO DE COLECCIONES LIQUIDAS

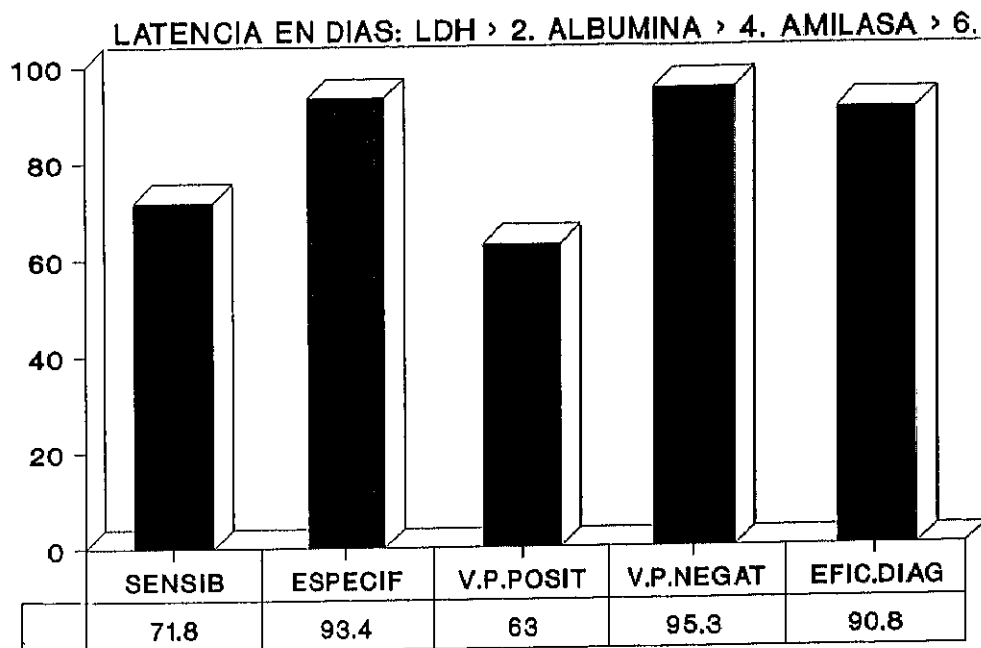


FIGURA 16. El test no detecta la pequeña colección peripancreática

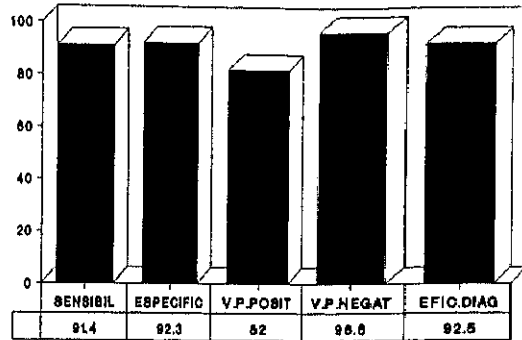
PANCREATITIS AGUDA GRAVE Y LETAL COLECCIONES LIQUIDAS

NUEVO SISTEMA MULTIPLE PARA EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE LAS PANCREATITIS AGUDAS GRAVES

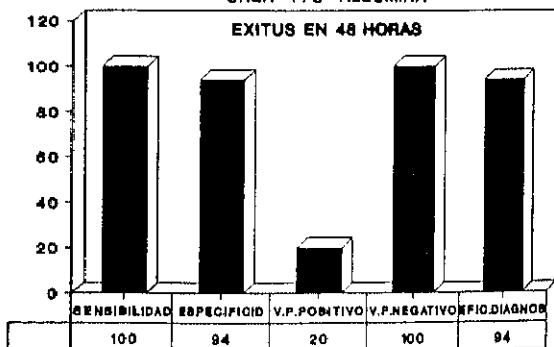
PARAMETRO	NIVEL PRONOSTICO	PUNTUACION
LEUCOCITOS	> 16000	1
UREA	> 55 mg	1
GLUCOSA	> 200 mg	1
LDH	> 600 U	1
CALCIO	< 8 mg	1
PO2	< 60 mm Hg	2
ALBUMINA	< 3.3 gr	1
IMAGEN (US/TC)	GRAVE	2

DOS O MAS PUNTOS, DIAGNOSTICA PANCREATITIS AGUDA GRAVE
VALORACION A LAS 48 HORAS

SISTEMA DE DIAGNOSTICO PRECOZ DE LAS PANCREATITIS AGUDAS GRAVES



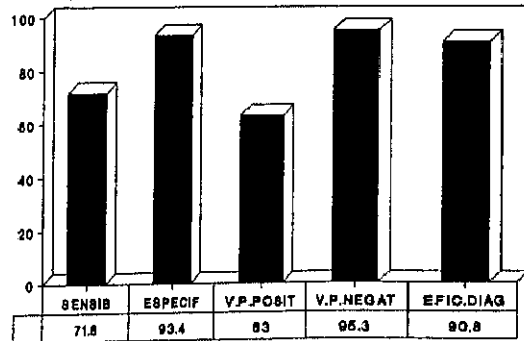
PANCREATITIS AGUDA LETAL
SISTEMA PREDICTIVO EN 24 H.
UREA Y/O ALBUMINA



Nivel de corte: urea >75 mg y albumina < 3 gr

TEST BIOQUIMICO PREDICTIVO DE COLECCIONES LIQUIDAS

LATENCIA EN DIAS: LDH > 2. ALBUMINA > 4. AMILASA > 8.



El test no detecta la pequeña colección peripancreática

CAPITULO V

DISCUSION

DISCUSION

La predicción o diagnóstico precoz de las pancreatitis agudas graves es la piedra angular del manejo terapéutico de esta enfermedad. Con este criterio Ranson et al., en 1974, formularon sus signos pronósticos de gravedad (17). Desde entonces no ha variado esta filosofía y ello es debido al alto índice de morbilidad y mortalidad. La revisión de 40 series dá una morbilidad que oscila entre el 13.4 y el 54.7%, con una media de 24.5%. La morbilidad encontrada en esta serie de 583 pancreatitis agudas fue del 30%. A diferencia de otros trabajos publicados, la gravedad no se vió influenciada por la etiología, si bien las pancreatitis de origen etílico tuvieron menor mortalidad con $p < 0.001$. La mortalidad, también tiene amplias oscilaciones según las series, y en las que se refiere este aspecto, la cifra media para la mortalidad global es del 10.5% (46 referencias) y la media para la mortalidad de las formas graves es del 33.9% (18 referencias). En este estudio, la mortalidad global es del 5.5% y su incidencia en las pancreatitis graves fue del 19%. El 50% de los casos letales tuvo lugar durante la primera semana de ingreso; igual porcentaje encontró Buggy (37); Renner en su serie de 405 autopsias de pancreatitis aguda detectó un 60% (128) y Dammann un 70% (118).

La alta tasa de morbi-mortalidad de las pancreatitis agudas, es proporcional al grado y extensión de la necrosis extra-pancreática (134) y es debido al gran número de órganos que secundariamente pueden afectarse. Además de las complicaciones locales (necrosis, hemorragia, pseudoquiste, absceso, colecciones

líquidas y ascitis), pueden desarrollarse complicaciones sistémicas y a distancia. Entre las complicaciones sistémicas, las más importantes son la hipovolemia, hipotensión, shock y sepsis. Los órganos que más frecuentemente se afectan, llegando al fallo orgánico, que en ocasiones es múltiple, son riñón, pulmón, corazón y cerebro, cuya afectación es causa de la llamada encefalopatía pancreática. No es bien conocida la patogenia de la mayoría de estas complicaciones, siendo los fermentos y sustancias vasoactivas pancreáticas las principalmente inculpadas. Las complicaciones extrapancreáticas más frecuentes son la insuficiencia respiratoria y la insuficiencia renal, siendo aquélla, para la mayoría de los autores, la que ocupa el primer lugar, con una incidencia para Buggy (37) y Malfertheiner (205) del 50 y 44% respectivamente, valorando todas las pancreatitis agudas. La incidencia de insuficiencia renal para estos autores es del 28 y 31%, respectivamente.

Como ya se ha referido, este panorama de morbi-mortalidad obliga a predecir o, mejor dicho, diagnosticar precozmente las complicaciones de la pancreatitis aguda y con un tratamiento adecuado, tratar de que no evolucione a la letalidad.

En la literatura se encuentran numerosos sistemas pronósticos de gravedad, para lo que se han utilizado aspectos clínicos, bioquímicos y de imagen, bien individualmente o combinando unos aspectos con otros. La detenida valoración de los resultados obtenidos con los diversos sistemas pronósticos, tanto por sus propios creadores como por los autores que los han asimilado, es desconcertante y desesperanzadora.

El sistema múltiple de Ranson en su propia experiencia y

en sendos trabajos, cuando obtiene una sensibilidad del 99%, el valor predictivo positivo es de un 63% y cuando mejora el valor predictivo a 95%, desciende la sensibilidad al 64.5% (17,129). Marruecos (84) y Wilson (95) que obtienen, con este sistema, una sensibilidad del 87 y 88%, respectivamente, no citan el valor predictivo positivo, que para McMahon (119) fue del 52%, con una sensibilidad del 82%.

Otros sistemas múltiples muy difundidos y aceptados por numerosos autores son el de Imrie y los llamados criterios de Glasgow, modificación de los anteriores. Con los criterios de Imrie, el nivel más alto de valor predictivo positivo lo obtiene Larvin (132) con un 59%. Osborne (142) con una sensibilidad del 100%, tiene un valor predictivo positivo del 37%, cifra inaceptable ya que se incluyen en el test positivo, el 63% de las pancreatitis agudas leves, número excesivo para ser sometidas a monitorización. Con el sistema pronóstico de Glasgow, Blamey (120), perteneciente a dicho grupo, obtiene una sensibilidad del 75% y un valor predictivo positivo del 40%. Imrie (152) consigue una sensibilidad del 61% y no refiere valor predictivo. La mayor predictividad positiva la consigue Demmy (92), con un 58% y le acompaña una sensibilidad del 75%.

Osborne (142), cuyos criterios son una modificación de los de Imrie, suprimiendo la edad y aumentando el nivel de corte de la GOT, consigue una sensibilidad del 100% con predictividad positiva de un 77%, pero estos resultados no son obtenidos por otros autores (92,94,113,124), que utilizan estos criterios.

Esta disparidad de resultados con los sistemas múltiples pronósticos publicados, y dado el importante volumen de

pancreatitis agudas que ingresan en nuestro servicio de gastroenterología, nos obliga a tener nuestro propio sistema pronóstico. En el diseño del trabajo se ha elegido un sistema múltiple con parámetros bioquímicos y de imagen. No se incluyeron aspectos clínicos ni se ha elegido un sistema único, por las siguientes razones.

CRITERIOS PRONOSTICOS CLINICOS

Los sistemas pronósticos que utilizan criterios clínicos, diseñados por Dammann (118), Corfield (99), Bank (148) y Agarwal (149), se valen del shock, disnea, SDRA, CID, ileo, trastornos mentales y peritonitis. La presencia aislada de cada uno de ellos ya define a una pancreatitis como grave, pero su debut clínico suele ser tardío, y la filosofía de los signos pronósticos, es descubrir precozmente dichas complicaciones.

CRITERIOS PRONOSTICOS UNICOS

Los ensayos realizados en la predictividad de la A1 Antiproteasa, A2 Macroglobulina, Complemento, Fibrinógeno, Elastasa pancreática y Metahemalbúmina no tienen contestación unánime y para algunos autores no diferencian las pancreatitis graves de las leves.

Otro panorama es el que muestran la PCR y Elastasa PMN, ya que todos los autores que han trabajado con estos parámetros, encuentran que sí diferencia las formas leves de las graves.

PCR

Tiene una sensibilidad que oscila entre el 73 y 83% y el valor predictivo positivo entre el 83 y 95%, siendo la eficacia diagnóstica del 85-86%. De la bibliografía consultada sobre este tema (95,108,122,152,157,158,159,161,187), ningún autor refiere conjuntamente la sensibilidad, valor predictivo positivo y eficacia diagnóstica. Estos autores no están de acuerdo en el nivel de corte idóneo para la predictividad y oscila entre 100 y 210 mg. Tampoco hay acuerdo en el día de mayor predictividad y oscila entre el primer día (161) y la segunda semana de ingreso (187).

ELASTASA POLIMORFONUCLEAR

Los pocos trabajos que se han publicado sobre este parámetro muestran unanimidad de resultado, con sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo que al día siguiente del ingreso supera el 90%.

No obstante, en la práctica diaria tiene algunos inconvenientes, pues aunque puede determinarse en unos 50 minutos tiene cierta complejidad para ser realizada en nuestro laboratorio de urgencias, donde a diario se registran unos 725 volantes, con una media de 5250 unidades analíticas. Por lo tanto, debe ser hecho en el laboratorio ordinario, con el inconveniente de que tiene que iniciarse su realización en un tiempo inferior a dos horas desde la extracción de la sangre y esto, en un Hospital grande, por diferentes causas, es

practicamente imposible. El problema es diferente cuando se realiza un trabajo de investigación, ya que en esa situación pueden congelarse los sueros hasta su ulterior manejo.

El gran inconveniente de los parámetros pronósticos únicos es el ser "anónimos", es decir, en el mejor de los casos nos alertan que estamos ante un caso de pancreatitis aguda grave, pero no nos indican la ubicación de la complicación, el órgano que "falla", ni del grado de su insuficiencia y por ello nos obliga a realizar, además, una monitorización mecánica y de laboratorio para detectar los aspectos señalados. La gran importancia de los sistemas múltiples es que con la determinación de leucocitos, urea, glucosa, LDH, PO₂, calcio y albúmina estamos monitorizando la posible existencia de insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, insuficiencia pancreática, infección o colecciones líquidas.

Discutido el por qué se elige un sistema pronóstico múltiple, interpreto que los malos resultados obtenidos hasta ahora con estos sistemas, es la falta de unidad de criterio en la selección de los enfermos para ser incluidos en los diferentes estudios, es decir, cada autor emite su propio criterio de diagnóstico de pancreatitis aguda utilizando un diferente nivel de corte de amilasa, que oscila desde superior a la normalidad hasta mayor de 2000 unidades.

En el diseño de este trabajo se consideró incluir, en principio, en el grupo de enfermos a estudiar, a todo enfermo que con un dolor abdominal compatible con pancreatitis aguda, tuviera la cifra de amilasa sérica por encima de su valor normal. Posteriormente, si a estos criterios de inclusión no se le añadía

la presencia de una isoamilalasa P o amilasa pancreática mayor del 60% o elevación de la lipasa o criterios de US/TC compatibles con pancreatitis aguda, el enfermo era excluido del protocolo de estudio.

Otra posible causa de discordancia en la incidencia de pancreatitis aguda grave y por ello, de los resultados de los diferentes sistemas pronósticos, es la definición de gravedad. Para evitar ésto, se definió previamente el concepto de pancreatitis grave, considerando como tal cuando en el enfermo aparecía alguna de las siguientes patologías: muerte, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, insuficiencia pancreática endocrina (diabetes), sepsis, coagulación intravascular diseminada, shock, íleo, peritonitis, hemorragia digestiva, pseudoquiste, colecciones líquidas, ascitis, necrosis pancreática demostrada por TC con realce o absceso.

Por último, es elemental y de todo punto imprescindible, que para que un sistema pronóstico sea válido, sus parámetros componentes tengan predictividad independiente. Este aspecto no es expresado en algunos trabajos (25,36,71,73,82,92,95,103,108, 132-136,140). Por ello en primer lugar se hizo el valor predictivo independiente mediante el análisis univariado con la t de Student y posteriormente, los parámetros que diferenciaron significativamente las pancreatitis leves de las graves, fueron sometidos al análisis multivariado utilizando la regresión logística múltiple, con lo que se obtuvo el sistema múltiple predictivo formado por leucocitos, urea, glucosa, LDH, PO₂, calcio y albúmina. Con estos parámetros estamos monitorizando la

posible existencia de infección, insuficiencia renal, insuficiencia pancreática endocrina, insuficiencia respiratoria y posible existencia de colecciones líquidas

La edad, es un parámetro muy discutido. Dammann (118) y Ranson (17) lo condicionan a la edad y este último autor detectó que de sus once criterios, la edad era el que tenía menor significación pronóstica. Osborne (142), lo suprimió de su sistema pronóstico, aumentando así la sensibilidad. Lees (113), que utiliza los criterios de Osborne comparte este concepto. Jacobs (127), tampoco utiliza este parámetro. Utilizando el análisis de la varianza en las pancreatitis de este estudio, se comprobó que la influencia de la etiología en la edad tenía un nivel significativo, con $p < 0.001$, y con la prueba de Newman-Keuls, se obtuvo diferencia significativa entre la etiología biliar por un lado y las etiologías etílica e idiopática por otro; de igual forma se diferenció significativamente la etiología etílica de la idiopática, en relación a la edad.

El hematocrito es un parámetro y de los sistemas referidos únicamente lo utilizan Ranson (17) y Jacobs (127).

La mayoría de los autores no han encontrado predictividad a la GOT (84,101,111,113,144,149) y probablemente ello es debido a que también es influenciada por la etiología. Al igual que ocurre con la edad, en este estudio se ha comprobado que existe diferencia significativa en la cifra media de GOT en relación a las etiologías biliar y etílica, con $p < 0.001$.

El déficit de bases es un parámetro que, aparte de Ranson, no ha sido comentado por otros autores.

Por último, el secuestro de líquidos es otro ausente en los

trabajos dedicados al estudio de la predictividad de las pancreatitis aguda graves, y ello probablemente se deba a que para su estudio comparativo hay que tener un cálculo exacto del balance de líquidos, lo que conlleva una monitorización de la diuresis con sondaje vesical, actitud demasiado agresiva para los enfermos portadores de la forma leve y, por otra parte, posible causa de infección en un enfermo que por su proceso ya tiene importantes riesgos.

Mediante la curva Roc se obtuvieron los diferentes niveles de corte de los parámetros predictivos, a partir de los cuales, en sentido positivo o negativo, se diferenciaban las formas leves de las graves más significativamente.

La adicción, al sistema predictivo, de la imagen obtenida por ultrasonidos o tomografía computarizada, se hizo en base a la observación propia, de que la presencia de colecciones líquidas, en algunos enfermos, no se acompañaba de parámetros bioquímicos indicativos de gravedad. Esta falta de correlación entre los hallazgos de los ultrasonidos y TC, y los sistemas pronósticos que utilizan parámetros bioquímicos, se debe a que aquéllos diagnostican las complicaciones locales, pancreáticas y extrapancreáticas, y los sistemas predictivos son indicativos de complicaciones sistémicas (206), por lo que ambos se complementan (207), y así la utilización conjunta de los signos pronósticos bioquímicos y los hallazgos de los US/TC, estima mejor la morbi-mortalidad de las pancreatitis agudas (207,208). La sensibilidad de la TC, para el diagnóstico de pancreatitis aguda grave, oscila entre el 83% (209) y el 92% (210). En ocasiones las colecciones pancreáticas y extrapancreáticas no se

diferencian del edema y/o infiltración de planos de grasa, ya que aquéllas pueden contener detritus y sangre que aumentan su densidad (207,208). La demostrada correlación entre la imagen de gravedad, proporcionada por los US y TC, y la gravedad clínica de la pancreatitis aguda, no sólo se refiere a la existencia de necrosis pancreática sino también a la presencia de colecciones líquidas, siendo esta correlación más significativa cuanto mayor número de colecciones existan (207,208). La presencia de colecciones líquidas se debe no sólo al exudado inflamatorio sino también a la extravasación de la secreción pancreática (207,211); muy probablemente, cuando sólo hay una fina banda líquida subcapsular o peripancreática, ello se deba a fenómenos exudativos inflamatorios y en los casos en los que la colección líquida es de mayor volumen y se localiza más distante del páncreas, la causa es la disrupción de los conductos pancreáticos, de mayor o menor calibre, con extravasación de la secreción pancreática. Existe una mayor correlación entre la gravedad del proceso y las colecciones líquidas, cuando hay dos o más colecciones y al menos una de ellas no se localiza subcapsular o peripancreáticamente (208, 212).

Estos datos bibliográficos, junto con la experiencia propia, justifica que cuando, en los enfermos del presente estudio, la imagen obtenida por US/TC es grave, a este parámetro pronóstico se le asigne la puntuación correspondiente a gravedad, es decir dos. Se ha considerado que la imagen obtenida por ultrasonidos y/o TC es grave, cuando se comprueba la existencia de necrosis pancreática o peripancreática, flemón, colecciones líquidas intrapancreáticas, colecciones líquidas extrapancreáticas en

número de dos o más y excluyendo las pequeñas bandas líquidas peripancreáticas, abceso y ascitis.

Una de las complicaciones de las pancreatitis agudas graves, que se presentan con mayor frecuencia y más precozmente, es el fallo orgánico pulmonar. Büchler encontró esta complicación en el 89% de su serie de pancreatitis agudas graves (88). Es aceptado que existe insuficiencia pulmonar severa, cuando la PO₂ es inferior a 60 mm de Hg (19,86,88,95,98,132,148,149), y para Bank et al. esta situación es un criterio de gravedad por sí mismo (19), así como para Imrie (98) que define la pancreatitis aguda como severa, si se produce muerte o insuficiencia respiratoria (PO₂ < 60 mm Hg) o insuficiencia renal o pseudoquiste o abceso. La insuficiencia respiratoria es la causa más frecuente de mortalidad (98,128) y especialmente cuando ésta tiene lugar durante la primera semana de evolución de la pancreatitis. Ante la presencia de una PO₂ inferior a 60 mm Hg, debe monitorizarse este parámetro y al enfermo hay que tratarle enérgicamente con la administración de oxígeno y fisioterapia (88). Warshaw, en 1975, sugirió que el daño pulmonar, que puede ocurrir en las pancreatitis, es secundario a la pérdida de la integridad de la membrana alveolo-capilar, y ello conduce al edema pulmonar; el mecanismo de tal daño lo relaciona con el exceso de ácidos grasos libres circulantes, fosfolipasa A₂ o sustancias vasoactivas (213). Robertson et al. estudian la permeabilidad vascular pulmonar con transferrina marcada con I 113m y comprueban que el daño agudo pulmonar que se presenta en las pancreatitis agudas, está asociado a aumento de la permeabilidad vascular y salida de proteínas plasmáticas (143). Estudios

hemodinámicos en enfermos con pancreatitis aguda han demostrado que el gasto cardiaco estaba aumentado y la resistencia total periférica se encontraba marcadamente disminuida (214,215). Estos cambios hemodinámicos afectan a los pulmones. La posible explicación de estos hechos incluye la apertura de shunts arteriovenosos, pérdida de la reactividad vascular y/o, la elaboración de compuestos vasodilatadores por la inflamación pancreática (215). La valoración de lo expuesto respecto a la PO₂, justifica que se le haya dado, en el nuevo sistema para el diagnóstico precoz de las pancreatitis agudas graves, la puntuación correspondiente a gravedad.

La observación clínica de que, con relativa frecuencia, observamos parámetros predictivos positivos al ingreso del enfermo, que a las 48 horas eran negativos y la evolución del proceso se desarrollaba sin complicaciones, hizo plantearse si la valoración de los parámetros, leídos a las 48 horas del ingreso tenían mayor rendimiento predictivo que su lectura durante dichas 48 horas. Para valorar esta hipotética mayor ventaja, se contó el número de falsos negativos que obteníamos con cada una de las dos lecturas, al ingreso y a las 48 horas del ingreso, con los parámetros predictivos. El número de falsos negativos fue menor con la valoración a las 48 horas. En la Tabla 33 se reflejan las diferencias obtenidas, con lo que se confirma la hipótesis de una mayor predictividad con la nueva lectura de los parámetros pronósticos, a las 48 horas del ingreso del enfermo.

Al considerar como test positivo, en cuanto a predictividad, una puntuación de dos o superior a dos, se mejoró la sensibilidad

y eficacia diagnóstica.

TABLA 33. N° DE FALSOS NEGATIVOS AL INGRESO Y A LAS 48 HORAS

PARAMETRO	FP ING	FP 48H	DIFER
LEUCOCITOS	97	63	34
GLUCOSA	34	12	22
LDH	86	11	75

FP=FALSOS POSITIVOS. ING=INGRESO. H=HORAS. DIFER=DIFERENCIA

Puede concluirse que el nuevo enfoque de lectura del sistema múltiple pronóstico, mejora la sensibilidad, valor predictivo negativo y eficacia diagnóstica, manteniendo la misma especificidad y valor predictivo positivo.

Para aquellas situaciones, en las que la imagen con US/TC no pueda ser obtenida en las primeras 48 horas, el sistema predictivo que definiendo tiene una sensibilidad del 75%, especificidad del 93%, valor predictivo positivo del 80%, valor predictivo negativo del 91% y eficacia diagnóstica del 88%, cifras óptimas comparadas con las referidas en la literatura.

Una de las críticas más duras que han sufrido los sistemas pronósticos, para cuya valoración hay que esperar 48 horas, es que esa demora puede suponer un grave perjuicio para el enfermo

que precisa de una monitorización precoz. Teniendo en cuenta este trascendental aspecto, se valoraron los enfermos que fallecieron dentro de las primeras 48 horas de ingreso, y mediante análisis uni y multivariado, se obtuvo un sistema predictivo de letalidad, con lectura a la mañana siguiente del ingreso, formado por los parámetros urea y albúmina, cuya probabilidad, para diferenciar pancreatitis agudas letales de pancreatitis agudas no letales, determinada mediante regresión logística, es de $p < 0.001$ para la urea, con un nivel de corte > 75 mg y de $p < 0.0008$ para la albúmina, con un nivel de corte < 3 gr. La presencia de uno o los dos parámetros de este sistema pronóstico, tiene una sensibilidad del 100% y eficacia diagnóstica del 94%; el valor predictivo positivo es del 20% y ello nos indica que, probablemente, la terapéutica aplicada a esos enfermos salvó la vida al 80%. Puede hipotizarse que al conocer la sensibilidad diagnóstica de dicho test, cuando nos encontremos ante un enfermo con pancreatitis aguda y este test positivo, extremaremos más aún las medidas terapéuticas, con lo que es posible podamos reducir la mortalidad precoz. Las complicaciones que más significativamente se correlacionaron con el fallecimiento de estos enfermos, fue la insuficiencia renal, (82%), y la presencia de colecciones líquidas, (80%), circunstancias esperadas ya que la urea refleja el grado de funcionalismo renal y la albúmina, como se ha dicho, es un parámetro predictor de colecciones líquidas. La deplección vascular, por la extravasación de líquidos a los diversos compartimentos abdominales, puede ser una de las causas, posiblemente la más importante, de la insuficiencia renal. Niderau et al. realizaron en trabajo

experimental en ratas para valorar los efectos de la hidratación, oxigenación, lavado peritoneal y de un potente inhibidor de proteasas; concluyeron que una suficiente hidratación parece ser un importante factor en el tratamiento de soporte de las pancreatitis agudas graves, mientras que la oxigenación sin suficiente hidratación no aportaba mayores beneficios (216).

Dammann et al (118), realizaron un sistema predictivo de mortalidad con seis parámetros y su lectura dentro de las primeras 24 horas de ingreso, dió una sensibilidad del 46% si se utiliza el nivel de corte alto y de un 75% si el nivel de corte es bajo. Demmy (92), utilizando dicho sistema consigue una sensibilidad del 53%.

La tercera hipótesis, segunda predefinida en el diseño de este trabajo, era si las colecciones líquidas podían diagnosticarse bioquímicamente, basándome en la observación propia de encontrar una determinada correlación entre la LDH y albúmina por un lado y la presencia de colecciones líquidas por otro.

Según las investigaciones de Choi et al. (103), existe correlación significativa entre el aumento de la LDH, tras el ingreso, y el desarrollo de complicaciones pancreáticas y especialmente peripancreáticas. Para Ranson (217), la LDH es el parámetro que tiene mayor sensibilidad de entre los que componen su sistema predictivo de las pancreatitis agudas y refleja el grado de necrosis pancreática y peripancreática. Esta correlación de la LDH con el daño peripancreático puede encontrar apoyo en los hallazgos de Wilson (218), que al valorar los isoenzimas de la LDH en 18 enfermos con pancreatitis aguda, que la tenían

elevada, encontró que en solo dos de ellos el patrón de la LDH sugería un origen pancreático.

La predictividad de la LDH y albúmina, en un día determinado de la evolución no tuvo predictividad en relación con la presencia de colecciones líquidas. No obstante, su elevación persistente, latencia, sometida a la valoración de la regresión logística múltiple, sí tuvo predictividad. A estos dos parámetros se asoció la amilasa. El nivel de corte de estos parámetros fue de LDH > 600 U.I., albúmina < 3.3 gr/l. y amilasa > 220 U.I. El nivel de corte predictivo del número de días que persistían elevados estos parámetros fue LDH > 2 días, albúmina > 4 días y amilasa > 6 días. La presencia de dos de estos tres parámetros, en cualquier momento de la evolución de la pancreatitis aguda tiene una eficacia diagnóstica del 91%. Del grupo de pancreatitis agudas con colecciones líquidas se excluyeron aquellos casos en los que la colección líquida era única y se localizaba peripancreáticamente. Se justifica este criterio de exclusión, en base a que la cuantía de albúmina vertida en la colección líquida es proporcional al volumen de ésta y en base a que las colecciones líquidas únicas peripancreáticas tienen buen pronóstico.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

UNA CIFRA ESCASAMENTE ELEVADA DE AMILASA, NO EXCLUYE UNA PANCREATITIS AGUDA. EN ESTOS CASOS, DEBE CONFIRMARSE POR OTROS MEDIOS COMO SON LA AMILASA PANCREATICA, LIPASA E IMAGEN.

UN NUEVO SISTEMA PARA EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE LAS PANCREATITIS AGUDAS GRAVES, VALORADO A LAS 48 HORAS DE INGRESO, QUE INCLUYE LEUCOCITOS, UREA, GLUCOSA, LDH, CALCIO PO2, ALBUMINA E IMAGEN, OBTIENE UNA SENSIBILIDAD DEL 91.4%, VALOR PREDICTIVO POSITIVO DEL 82% Y EFICACIA DIAGNOSTICA DEL 92.5%.

SE CREA UN SISTEMA PRONOSTICO PARA LAS PANCREATITIS AGUDAS LETALES, CUYA LECTURA A LA MAÑANA SIGUIENTE DEL INGRESO, TIENE UNA SENSIBILIDAD DEL 100% Y EFICACIA DIAGNOSTICA DEL 94%.

ESTE SISTEMA PREDICTIVO DE LETALIDAD, COMPLEMENTA AL ANTERIOR Y ASI, LOS ENFERMOS CON PANCREATITIS AGUDA, TIENEN MONITORIZADA SU POSIBLE GRAVEDAD DESDE EL MOMENTO DEL INGRESO.

EN OCASIONES SE PRODUCE UN DESFASE ENTRE EL DESARROLLO DE COLECCIONES LIQUIDAS Y EL ESTUDIO POR IMAGEN. SE HA CREADO UN SISTEMA PARA EL DIAGNOSTICO BIOQUIMICO DE COLECCIONES LIQUIDAS, CON SENSIBILIDAD DEL 72%, ESPECIFICIDAD EL 93%, VALOR PREDICTIVO POSITIVO DEL 63%, VALOR PREDICTIVO NEGATIVO DEL 95% Y EFICACIA DIAGNOSTICA DEL 91%, QUE NOS INDICARA SI HAY QUE HACER EL REFERIDO ESTUDIO CON CARACTER URGENTE O REPETIR LA EXPLORACION.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Fitz RH. Acute pancreatitis. Boston Med Surg J 1889;120:205-229
2. Short AR et al. Guia del Médico Práctico: Índice de Pronóstico. Edit. M. Marin, Barcelona, 1917;3:599-601.
3. Mallet-Guy P et al. Nuevo anual de Patología Quirúrgica, Patología del abdomen. Edit. Masson & C.ª, Paris. Traducido por Edit. Científico Médica, Barcelona 1958;5:318-334.
4. Sarles H. Pancreatitis. In Sarles H. (Ed): Symposium of Marsella. Basel, Karger 1970.
5. Sarner M and Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut 1984;25:756-759.
6. Singer MV, Gyr K and Sarles H. Revised Classification of Pancreatitis. Gastroenterology 1985;89:683-90.
7. Kimura W and Ohtsubo K. Clinical and pathological features of acute interstitial pancreatitis in the aged. Int J Pancreatology 1989;5:1-10.
8. Thomson SR. Hendry WS. McFarlan GA and Davidson AI. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. Br J Surg 1987;74:398-401.
9. Puolakkainen P, Lempinen M and Schröder T. Fatal pancreatitis. Acta Chir Scand 1986;152:379-383.
10. Mayer AD and McMahon MJ. The diagnostic and pronostic value of peritoneal lavage in patients with acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1985;160:507-512.
11. Corfield AP, Cooper MJ and Williamson RCN. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. Gut 1985;26:724-729.
12. Leese T, Holliday M, Heath A, Hall W and Bell PRF. Multicenter clinical trial of low volume fresh frozen plasma therapy in acute

- pancreatitis. Br J Surg 1987;74:907-911.
13. Sauven P, Playforth MJ, Evans M and Pollok AV. Fluid sequestration: an early indicator of mortality in acute pancreatitis. Br J Surg 1986;73:799-800.
14. Ranson JHC. Problems of protected or recurrent pancreatitis. In Glazer G and Ranson JHC (Eds). Acute Pancreatitis. Tindall B. 1988;432-443.
15. Welch JP and White CE. Acute pancreatitis of biliary origin: is urgent operation necessary? Am J Surg 1982;143:120-126.
16. Venu RP, Geenen JE, Hogan W, Stone J, Johnson GK and Soergel K. Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. Dig Dis Sci 1989;34:56-60.
17. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K and Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1974;139:69-81.
18. Ranson JHC. Prognostication in acute pancreatitis. In Glazer G and Ranson JHC (Eds). Acute Pancreatitis. Tindall B. 1988;303-330.
19. Bank S, Wise L and Gersten M. Risk factors in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1983;78:637-640.
20. Jacobs ML, Daggett WM, Civetta et al. Acute pancreatitis. Analysis of factors influencing survival. Ann Surg 1977;185:43-51.
21. Trapnell JE and Duncan EHL. Patterns of incidence in acute pancreatitis. Br Med J 1975;2:179-183
22. Bourke JB. Variation in annual incidence of primary acute pancreatitis in Nottingham 1969-1974. Lancet 1975;2:967-969.
23. Wyllie FJ and Gunn AA. Diagnosis of acute pancreatitis. J R Coll Surg Edinb 1979;24:363-367.

24. Thomson HJ. Acute pancreatitis in North and North-East Scotland. *J R Coll Surg Edimb* 1985;30:104-11.
25. Valderrama M, Navarro S, Titó L, Mas A, Nadal P y Terés J. Factores predistivos de mortalidad en una serie de 61 pacientes con pancreatitis aguda grave. *Med Clin (Barc)* 1990;95:525-528.
26. De las Heras G, Conde C, Revilla C, de la Peña J, Alvarez C y Pons Romero F. Estudio epidemiológico de la pancreatitis aguda en Cantabria. *Gastroenterol Hepatol* 1990;13:373-374.
27. Dominguez JE, Carballo F, Martínez-Pancorbo C, Fernández L, Beato MI y de la Morena J. Características epidemiológicas y de evolución clínica de la pancreatitis aguda en la provincia de Guadalajara: resultados de un estudio prospectivo. *Gastroenterol Hepatol* 1990;13:374.
28. Bouchier IAD. Biochemical tests for acute pancreatitis. *Br J Med J* 1985;291:1669-1670
29. McMahon MJ. Acute pancreatitis. *Curr Op Gastroenterol* 1986;2:695-710.
30. Warshaw AL and Bellini CA. Unhibition of serum and urine amylasa activity in pancreatitis with hyperlipemia. *Ann Surg* 1975 182:72-75.
31. Martínez de Pancorbo C, Carballo F, Dominguez-Muñoz E et al. Incidencia y características clinicoepidemiológicas de la etiología biliar en una serie prospectiva de 217 casos de pancreatitis aguda. *Rev Esp Enf Digest* 1990;77(sup 1):116
32. Gross V, Schölmerich J, Leser HG et al. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1990;35:97-105.
33. Clavien PA, Robert J, Meyer P et al. Acute pancreatitis and

normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989; 210:614-620.

34. Spechler SJ, Dalton JW, Robbins AH et al. Prevalence of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:865-869.

35. Nordestgaard AG, Wilson SE and Williams RA. Correlation of serum amylase levels with pancreatic pathology and pancreatitis etiology. *Pancreas* 1988;3:159-162.

36. Robert JH, Meyer P, Rohner A. Can serum and peritoneal amylase and lipase determinations help in the early prognosis of acute pancreatitis?. *Ann Surg* 1986;203:163-168.

37. Buggy BP, Nostrant T. Lethal pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1983;78:810-814.

38. Wilson C, Imrie CW, Carter DC. Fatal acute pancreatitis. *Gut* 1988;29:782-788.

39. Ventrucchi M, Pezzilli R, Gullo L, Platé L, Sprovieri G, Barbara L. Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:39-45.

40. Geokas MC, Baltaxe HA, Banks PA, Silva J, Frey CF. Acute pancreatitis. *Ann Int Med* 1985;10.:86-100.

41. Koehler DF, Eckfeldt JH, Levitt MD. Diagnostic value of routine isoamylase assay of hyperamylasemic serum. *Gastroenterology* 1982;82:887-890.

42. Warshaw AL, Lee KH. The mechanism of increased renal clearance of amylase in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1976;71:388-381.

43. Berk JE, Kizu H, Wilding P, Searcy RL. Macroamylasemia: a newly recognized cause for elevated serum amylase activity. N

- Engl J Med 1967;277:941-946.
44. Wilding P, Cooke WT, Nicholson GI. Globulin bound amylase. Ann Intern Med 1964;60:1053-1056.
45. Mifflin TE, Forsman RW, Bruns E. Interaction of immobilized anti-salivary amylase antibody with human macroamylases: implications for use in a pancreatic amylase assay to distinguish macroamylasemia from acute pancreatitis. Clin Chem 1989;35:1651-1654.
46. Fridhandler L, Berk JE. Macroamylasemia (Review). Adv Clin Chem 1978;20:267-286.
47. Klonoff DC. Macroamylase and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders. West J Med 1980;133:392-407.
48. Boyle CEL, Fraser CG. Macroamylasemia: how common is it? Br Med J 1985;291:1389
49. Dominguez Muñoz JE, Carballo Alvarez LF, de la Morena Fernandez J. Macroamilasemia: actualización e importancia clinica Rev Clin Esp 1989;184:431-434.
50. Ranson JHC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. Ann Surg 1979;189:654-663.
51. Ellis C, Koehler DF, Eckfeldt JH, et al. Evaluation of an inhibitor assay to determine serum isoamylase distribution. Dig Dis Sci 1962;27:897-901.
52. Tietz NW, Burlina A, Gerhardt W, et al, Multicenter evaluation of a specific pancreatic isoamylase assay based on a double monoclonal-antibody technique. Clin Chem 1988; 34: 2096-2102.
53. Ventrucchi M, Pezzilli R, Gullo L. Comparison of a new immunoassay for determining serum pancreatic isoamylase with two standard techniques. Am J Gastroenterol 1990; 85:1381-1385.

54. Brophy CM, Morris J, Sussman J, Modlin IM. "Pseudoascites" secondary to an amylase-Producing serous ovarian cystadenoma. A case study. *J. Clin Gastroenterol* 1989;11:703-706.
55. Heigh RI, Matz J, Roberts IM, Steinberg WM, Henry JP. Atypical eating disorder masquerading as recurrent acute pancreatitis: The value of multiple pancreatic serological markers. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:78-80.
56. Eckfeldt JH, Kershaw MJ: Hyperamylasemia following methyl alcohol intoxication. *Arch Intern Med* 1986;146:193-194.
57. Warshaw AL, Hawboldt MM. Puzzling persistent hyperamylasemia, probably neither pancreatic nor pathologic. *Am J Surg* 1988;155:453-456.
58. Uhl W, Büchler M, Malfertheiner P, Nevalainen T, Beger HG; Value of specific pancreatic enzymes in diagnosis and prognosis of human acute pancreatitis. *Digestion* 1987;38:61.
59. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating test for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:356-366.
60. Pace BW, Bank S, Wise L, Burson LC, Borrero E. Amylase isoenzymes in the acute abdomen: an adjunct in those patients with elevated total amylase. *Am J Gastroenterol* 1985;11:898-901.
61. Overy RD, Evans M, Pollock AV. Fluid sequestration: an accurate index of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1980;67:817.
62. Steinberg WM, Goldstein SS, Davis ND et al. Diagnostic assays in acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1985;102:576-580.
63. Sacchiati L, Cavalcanti E, Cerasuolo D et al. Evaluation of pancreatic amylase immunoassay in acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* 1989;183:95-100.

64. Moossa AR. Diagnostic tests and procedures in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1984;311:639-643.
65. Melzi d'Eril GV, Bosoni T, Lesi C. pancreatic Amylase in serum for differential diagnosis of acute pancreatitis and acute abdominal diseases. *Clin Chem* 1989;35:2142-2143.
66. Weaver DW, Bouwman DL, Walt J, Clink D, Resyo A, Stephany J. A correlation between clinical pancreatitis and isoenzyme patterns of amylase. *Surgery* 1982;92:576-580.
67. Kolars JC, Ellis CJ, Levitt MD. Comparison of serum amylase pancreatic isoamylase and lipase in patients with hyperamylasemia. *Dig Dis Sci* 1984;29:289-293.
68. Borgström A, Bohe M. Severe acute pancreatitis and normal serum amylase activity due a pancreatic isoamylase deficiency. *Dig Dis Sci* 1989;34:644-646.
69. Massey JH. Efficiency in the diagnosis of acute pancreatitis is increased by improved electrophoresis of amylase isoenzyme P3 on cellulose acetate. *Clin Chem* 1985;31:70-75.
70. Panteghini M, Pagani F. Time course of changes in serum activity of the P3 isoform of pancreatic amylase isoenzyme in patients with acute pancreatitis. *Clin Biochem* 1989;22:479-482.
71. Navarro S, Aused R, Casals E et al. Value of the P3 amylase fraction as an indicator of the long-term prognosis of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1987;74:405-407.
72. Warshaw A.L, Lee KH. Aging changes of pancreatic isoamylases and the appearance of "Old Amylase" in the serum of patients with pancreatic pseudocysts. *Gastroenterology* 1980;79:1246-1251.
73. Büchler M, Malfertheiner P, Uhl W, Beger HG. Diagnostic and pronostic value of serum elastasa 1 in acute pancreatitis. *Klin*

Wochenschr 1986;64;1186-1191.

74. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory test in acute pancreatitis. Br J Surg 1989;76:1234-1243.

75. Jensen DM, Royse VI, Bonello JN et al. Use of amylase isoenzymes in laboratory evaluation of hyperamylasemia. Dig Dis Sci 1987;32:561-568.

76. Bode Ch, Riederer J, Brauner B, Bode JCh. Macrolipasemia: a rare cause of persistently elevated serum lipase. Am J Gastroenterol 1990;85:412-416.

77.-Büchler M, Uhl W, Malfertheiner P. Elastasa 1 in acute pancreatitis. In Beger HG, Büchler M (Eds). Acute pancreatitis. Springer-Verlag. 1987:110-117.

78. Fernstad R, Sköldefors H, Pousette A, Carlström K. Pancreatic specific protein: a new marker for acute pancreatitis. Digestion 1988;40;80.

79. Schmiegel WH, Burchert M, Kalthoff H et al. Pancreatic stone protein in serum of patients with pancreatitis. Lancet 1986;Sept 20;686-687.

80. Ranson JHC, Balthazar E, Caccavale R, Cooper M. Computed tomography and the prediction of pancreatic abscess in acute pancreatitis. Ann Surg 1985;201:656-663.

81. Clavien PA, Hauser H, Meyer P, Rohner A. Value of contrast-enhanced computerized tomography in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. Am J Surg 1988;155:457-466.

82. Sostre CF, Flournoy JG, Bova JG, Goldstein HM, Schenker S. Pancreatic Phlemon. Clinical features and course. Dig Dis Sci 1985;30:918-927.

83. Satiiani S, Stone HH. Predictability of present outcome and future recurrence in acute pancreatitis. *Arch Surg* 1979;114:711-716.
84. Marruecos L, Roglan A, Ordoñez J et al. Valoración de la utilidad de los criterios de gravedad de Ranson en las pancreatitis agudas. *Med Clin (Barc)* 1987;89:184-187.
85. Roxwal L, Bengtson A, Heideman M. Anaphylatoxin generation in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1989;47:138-143.
86. Lankisch PG, Schirren CA, Otto J. Methemalbumin in acute pancreatitis: An evaluation of its prognostic value and comparison with multiple prognostic parameters. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1391-1395.
87. Silverstein W, Isikoff MB, Hill MC, Barkin J. Diagnostic imaging of acute pancreatitis: prospective study using CT and sonography. *AJR* 1981;137:497-502.
88. Büchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, Nevalainen TJ, Friess H, Beger HG. Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1989;97:1521-1526.
89. Steinberg WM. Amylase (the king) is dead; long live amylase. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:973-974.
90. Steingerg WM, Godstein SS, Davis ND et al. Diagnostic assays in acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1985;102:576-580.
91. Gómez Rubio M, Gomez Rodriguez RA, Heredia Centeno ML et al. Epidemiología y forma de presentación de 106 pancreatitis agudas estudiadas prospectivamente. *Rev Clin Esp* 1988;182:362-366.
92. Demmy TL, Burch JM, Feliciano DV, Mattox KL, Jordan Jr GL. Comparison of multiple-parameter prognostic systems in acute pancreatitis. *Am J Surg* 1988;156:492-496.

93. Lin XZ, Wang SS, Tsai YT et al. Serum amylase, isoamylase, and lipase in the acute abdomen. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:47-52.
94. Mayer AD, McMahon MJ, Corfield AP et al. Controlled clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1985;312:399-404.
95. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:177-181.
96. Mayer AD, McMahon MJ, Bowen M, Cooper EH. C reactive protein: an aid to assessment and monitoring of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 1984;37:207-211.
97. Pickford IR, Blackett RL, McMahon MJ. Early assessment of severity of acute pancreatitis using peritoneal lavage. *Br Med J* 1977;2:1377-1379.
98. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978;65:337-341.
99. Corfield AP, Williamson RCN, McMahon MJ et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet* 1985;Aug 24:403-407.
100. McKay AJ, Imrie CW, O'Neill J, Duncan JG. Is an early ultrasound scan of value in acute pancreatitis? *Br J Surg* 1982;69:369-372.
101. Fan ST, Choi TK, Lai ECS, Wong J. Prediction of severity of acute pancreatitis: an alternative approach. *Gut* 1989;30:1591-1595.
102. Deus JR, Marques A, Santos P, César M, Tavora I, Correia JP. Pancreatite aguda: colecções inflamatorias-evolução e

- prognostico. Acta Med Port 1989;4/5:189-194.
103. Choi TK, Mok F, Zhan WH, Fan ST, Lai ECS, Wong J. Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: a prospective randomised controlled trial. Gut 1989;30:223-227.
104. Imrie CW. Observations on acute pancreatitis. Br J Surg 1974;61:539-544.
105. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990;174:331-336.
106. Prevention, diagnosis, and treatment of pancreatic abscess. Ranson JHC and Spencer FC. Surgery 1977;82:99-106.
107. Gómez RA, Gómez M, Saez F et al. Valor pronóstico del fibrinógeno en las pancreatitis agudas. Rev Esp Enf Ap Digest 1989;75:375-377.
108. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. Lancet 1990;335:4-8.
109. Christopi C, McDermott F, Hughes ESR. Prognostic significance of the absolute lymphocyte count in acute pancreatitis. Am J Surg 1985;150:295-296.
110. Cassey JG, Clark DA. Predictors of severity of attacks of acute pancreatitis. Aust N Z J Surg 1986;56:887-889
111. Clark DA, Cassey JG. Acute pancreatitis: results of a protocol of management. Aust N Z J Surg 1987;57:703-708.
112. Neoptolemos JP, London NJ, James D, Carr-Locke DL, Bailey IA, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus

- conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. Lancet 1988;October 29:979-983.
113. Leese T, Shaw D. Comparison of three Glasgow multifactor prognostic scoring systems in acute pancreatitis. Br J Surg 1988; 75:460-462.
114. London NJM, Neoptolemos JP, Lavelle J, Bailey I, James D. Serial computed tomography scanning in acute pancreatitis: a prospective study. Gut 1989;30:397-403.
115. Gossum AV, Seferian V, Rodzynek JJ et al. Early detection of biliary pancreatitis. Dig Dis Sci 1984;29:97-101.
116. Kivisaari I, Somer K, Standertskjöld-Nordenstam CG, Schröder T, Kivilaakso E, Lempinen M. Early detection of acute fulminant pancreatitis by contrast-enhanced computed tomography. Scand J Gastroenterol 1983;18:39-41.
117. Puolakkainen PA. Early assessment of acute pancreatitis. Acta Chir Scand 1989;155:25-30.
118. Dammann HG, Dreyer M, Walter TA, Gebhard J, Grabbe E. Prognostic indicators in acute pancreatitis: Clinical experience and limitations. In Beger HG, Büchler M (Eds). Acute pancreatitis. Springer-Verlag. 1987:181-197.
119. McMahon MJ, Playforth ML, Pickford. A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. Br J Surg 1980;67:22-25.
120. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. GUT 1984;25:1340-1346.
121. Block S, Maier W, Bittner R, Büchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging. Gut

1986;27:1035-1042.

122. Puolakkainen P, Valtonen V, Paananen A, Schröder T. C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *GUT* 1987; 28:764-771.

123. McMahon MJ and Pickford. Biochemical prediction of gallstones early in an attack of acute pancreatitis. *Lancet* 1979;Sept:541-542.

124. Fan ST, Choi TK, Lai CS, Wong J. Influence of age on the mortality from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1988;75:462-466.

125. Oller B, Armengol M, de Castro J et al. Correlación etiología gravedad en una serie de 506 pancreatitis agudas. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1989;76:640-644.

126. Saez Royuela F, Gómez Rodríguez R, Gómez Rubio M, Heredia Centeno M, Miranda Baiocchi R, Hernández Guio C. Complicaciones de las pancreatitis agudas. Frecuencia, momento de aparición y multiplicidad. *Rev Clin Esp* 1989;184:280-284.

127. Jacobs ML, Daggett WM, Civetta JM et al. Acute pancreatitis. Analysis of factors influencing survival.

128. Renner IG, Savage WT, Pantoja JL, Renner VJ. Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1985;30:1005-1018.

129. Ranson HC, Rifkind KM, Turner JW. Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143:209-219.

130. Trapnell JE and Anderson MC. Role of early laparotomy in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1967;165:49-55.

131. Bradley EL III. Overview. In: Bradley EL III; ed.

- Complications of pancreatitis. Philadelphia :WB Saunders Co. 1982:11-13.
- 132.Larvin M, McMahon M. Apache-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. Lancet 1989, July:201-205.
- 133.Larvin M, McMahon M. Illness scoring systems-Improved precision for monitoring the progress of acute pancreatitis? Digestion 1987;38:32
- 134.Block S, Büchler M, Bittner R, Beger HG. Clinical relevance of extrapancreatic necrosis in necrotizing pancreatitis. Digestion 1988;40:70.
- 135.Cravo M, Santos P, Marques A et al. Antiproteases and C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. Digestion 1988;40:74.
- 136.Delcenserie R, Koller J, Delamarre J, Dupas JL, Capron JP. Early clinicobiological and computed tomography evaluation in acute pancreatitis: correlation and prognostic value. Digestion 1988;40:75-76.
- 137.Gener J, Oller B, Armengol M et al. Factores pronósticos en la pancreatitis aguda. Gastroenterol Hepatol 1990;13:375.
- 138.López Benito I, Martínez V, Rivera A, Gener J. Pancreatitis agudas en cuidados intensivos (II parte). Indices pronósticos y valoración del tratamiento. Med Intensiva 1981;5:123-128.
- 139.Büchler M, Uhl W, Malfertheiner P. Biochemical staging of acute pancreatitis. in Beger HG, Büchler M (Eds). Acute pancreatitis. Springer-Verlag. 1987:143-153.
- 140.Nordesgaard AG, Wilson SE, Russel AW. Early computerized tomography as a predictor of outcome in acute pancreatitis. Am J Surg 1986;152:127-132.

141. Imrie CW, Allan BF, Ferguson JC. Hypocalcaemia of acute pancreatitis: the effect of hypoalbuminaemia. *Curr Med Res Opin* 1976;4:101-116.
142. Osborne Dh, Imrie CW, Carter DC. Biliary surgery in the same admission for gallstone-associated acute pancreatitis. *Br J Surg* 1981;68:758-761.
143. Robertson CS, Basran GS, Hardy JG. Lung vascular permeability in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 1988;3:162-165.
144. Blamey SL, Osborne DH, O'Neill J, Imrie CW, Carter DC. Early prediction of severity of acute pancreatitis: the role of prognostic factor analysis. *GUT* 1983;24:A597-598.
145. Heath DI, Imrie CW. Severity assessment of acute pancreatitis using the Hong Kong criteria: is it applicable to patients within the UK?.
146. Romero C, Kraft AR, Saletta JD, Levine HD, Moss GS. Acute pancreatitis: a predictable disease. *Surg Forum* 1975;26:446-448.
147. Amorotti C, de Donatis V, Lazzaretti MG et al. Computer assisted of clinical and laboratory data in acute pancreatitis: early formulation of a predictive score. *Ital J Surg Sci* 1988; 18:353-360.
148. Bank S, Wise L. Risk factors in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1981;77:680.
149. Agarwal N, Pitchumoni CS. Simplified prognostic criteria in acute pancreatitis. *Pancreas* 1986;1:69-73.
150. Leese T, Shaw D, Holliday M. Prognostic markers in acute pancreatitis: can pancreatic necrosis be predicted? *Ann R Col Surg Engl* 1988;70:227-232.
151. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, Leese T, James D. Acute

- colangitis in association with acute pancreatitis: incidence, clinical features and outcome in relation to ERCP and endoscopic sphinterotomy. Br J Surg 1987;74:1103-1106.
- 152.Imrie CW, Shearer MG, Wilson C. Glycoproteins as markers of pancreatic damage in acute pancreatitis. Int J Pancreatology 1988;3:S43-S52.
- 153.Koj A. 1973 Acute phase reactans. In: Allison AC (ed.). Structure and fonction of plasma proteins, Plenum Press, New York, Chapter IV.
- 154.Goodman AJ, Bird NC, Johnson Ag. Antiprotease capacity in acute pancreatitis. Br J Surg 1986;73:796-798.
- 155.McMahon M, Bowen M, Mayer AD, Cooper E. Relation of A2-Macroglobulin and other antiproteases to the clinical features of acute pancreatitis. Am J Surg 1984;147:164-170.
- 156.McMahon MJ, Bowen M, Cooper EH. Deficiency of A2-Macroglobulina during acute pancreatitis-An important factor in pathogenesis?. Digestión 1982; :52.
- 157.Leese T, Fuller M, Holliday M. C-Reactive protein and alpha2-Macroglobulin in the assessment and monitoring of acute pancreatitis. Digestion 1987;38:35-36.
- 158.Uhl W, Büchler M, Melfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-Elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. Pancreas 1991;6:253-259.
- 159.Wilson C, Shenkin A, Imrie CW. Serial monitoring of acute pancreatitis by acute phase proteins. Digestion 1987;38:64
- 160.Dominguez JE, Carballo F, Garcia MJ et al. Utilidad de los marcadores biológicos en la evaluación pronóstica precoz de la

- pancreatitis aguda. Resultado de un estudio multicéntrico prospectivo. *Gastroenterol y Hepatol* 1990;13:377-378.
161. Cravo M, Santos P, Marques A et al. Antiproteases and C-Reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. 1988;40:74.
162. Ridzewska G, Gabryelewicz A. Pattern of changes in certain parameters of protease-antiprotease equilibrium during acute pancreatitis in human. *Mat Med Polona* 1986;18:128-131.
163. Mero M, Schröder T, Tenhunen R, Lempinen M. serum phospholipasa A2, immunoreactive trypsin, and trypsin inhibitors during human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:413-416.
164. Banks RE, Evans SW, Alexander D, Van Leuven F, Whicher JT, McMahon MJ. Alpha2 macroglobulin state in acute pancreatitis. Revised values of A2 macroglobulin-protease complex in severe and mild attacks. *Gut* 1991;32:430-434.
165. Whicher JT, Barnes MP, Brown A et al. Complement activation and complement control proteins in acute pancreatitis. *GUT* 1982;23:944-950.
166. Lankisch PG, Koop H, Kaboth U. Serum complement factors in acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol* 1981;28:261-263.
167. Foulis AK, Murray WR, Galloway D. Endotoxaemia and complement activation in acute pancreatitis in man. *GUT* 1982;23:656-661.
168. Balldin G, Eddeland A, Ohlsson K. Studies on the role of the plasma protease inhibitors on in vitro C3 activation and in acute pancreatitis. *Scand J Gastroent* 1981;16:603-609.
169. Ranson JHC, Henriette B Ch. Irwin R, Berman R. The relationship of coagulation factors to clinical complications of

- acute pancreatitis. *Surgery* 1977;81:502-511.
170. Toki N, Takasugi S, Sumi H. Isolation and characterization of a pancreatic elastase from plasma of patients with acute pancreatitis. *Clinical Science* 1982;62:321-328.
171. Satake K, Chung YS, Umeyama K. Serum elastasa 1 levels in pancreatic disease. *Am J Surg* 1982;144:239-242.
172. Wellborn JC, Alston JD, Cannon DJ, Read RC. Serum proteolytic and antiproteolytic activity in acute pancreatitis. *Am J Surg* 1983;146:834-837.
173. Viedma JA, Pérez-Mateo M, Tourné I. Niveles de elastasa-PMN y actividad de fosfolipasa A en la fase precoz de pancreatitis agudas. *Gastroenterol y Hepatol* 1990;13:377.
174. Dominguez E, Carballo F, García MJ et al. PMN elastase: an effective marker in early prognostic evaluation of acute pancreatitis. Results of a Spanish multicenter study. Comunicación al Fourth meeting of the international association of pancreatology. 1990, August, Nagasaki, Japan.
175. Dominguez E, Carballo F, García MJ et al. Evaluación pronóstica precoz en pancreatitis aguda. Utilidad de los marcadores biológicos frente a las clasificaciones clásicas de severidad. *Rev Esp Enf Digest* 1990;77,sup I,:57.
176. Gjione E, Ofstad E, Marton PF, Amundsen E. Phospholipase activity in pancreatic exudate in experimental acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1967;2:181-185.
177. Matsuda Y, Ogawwa M, Nishijima J, Miyauchi K, Mori T. Usefulness of determination of serum immunoreactive pancreatic phospholipase A2 content for early identification of severe acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol* 1986;33:214-216.

178. Eskola JU, Timo J, Nevalainen. Pancreatic phospholipase A2 in human acute pancreatitis. *Mat Med Polona* 1986;59:132-135.
179. Büchler M, Nalfherteiner P, Schadlich H, Nevalainen T, Beger HG. Phospholipase A2 activity determines the severity of human acute pancreatitis. *Digestion* 1987;35:11-12.
180. Bird NC, Goodman AJ, Johnson AG. Serum phospholipase A2 activity in acute pancreatitis: an early guide to severity. *Br J Surg* 1989;76:731-732.
181. Schröder T, Kivilaakso E, Kinnunen PKJ, Lempinen M. Serum phospholipase A2 in human acute pancreatitis. *Scand J Gastroent* 1980;15:633-636.
182. Goodhead B. Significance of Methemalbuminemia in acute abdominal emergencies. *Arch Surg* 1970;101:376-378.
183. Anderson MC, Toronto IR, Needleman SB, Gramatica L. Assessment of methemalbumin as a diagnostic test for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1969;98:776-780.
184. Battersby C, Green M. The surgical significance of methaemalbuminaemia. *Gut* 1971;12:995-1000.
185. Lankisch PG, Koop H, Otto J, Oberdieck U. Evaluation of methaemalbumin in acute pancreatitis. *Scand J Gastroent* 1978;13:975-978.
186. Geokas MC, Rinderknecht H, Walberg CB, Weissman R. Methemalbumin in the diagnosis of acute hemorrhagic pancreatitis. *Ann Int Med* 1974;81:483-486.
187. McMahon MJ, Mayer AD, Bowen M, Cooper EH. Early detection of late complications of acute pancreatitis. *GUT* 1983;24:A528.
188. Imrie CW, Walker ID, MCKAY AJ et al. Behaviour of serum A2-Macroglobulin and A1-Antitripsina in clinical acute pancreatitis.

GUT 1983;24:A598.

189. Malfertheiner P, Büchler M, Schoetensack C, Uhl W, Ditschuneit H. Laboratory parameters for the detection of acute necrotizing pancreatitis. *Digestion* 1987;38:38.
190. Mansbach II ChM. Phospholipases: old enzymes with new meaning. *Gastroenterology* 1989;98:1369-1382.
191. Banks RE, Evans SW, Alexander D, McMahon MJ, Whicher JT. Circulating concentrations of neutrophil elastase-A1 proteinase inhibitor in acute pancreatitis. *Gut* 1990;31:A486.
192. Büchler M, Malfertheiner P, Uhl W, Beger HG. Leukocyte elastase in human acute pancreatitis. *Digestion* 1987;38:9.
193. Warshaw AL. Serum Ribonuclease for detecting pancreatic cell necrosis. In Beger HG, Büchler M (Eds). *Acute pancreatitis*. Springer-Verlag. 1987:154-158.
194. Warshaw AL, Fournier PO. Release of ribonuclease from anoxic pancreas. *Surgery* 1984;95:537-541.
195. Warshaw AL, Lee KH. Serum ribonuclease elevations and pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Surgery* 1979;86:227-234.
196. Larvin M, Switala SF, McMahon MJ. Impaired clearance of circulating macromolecular enzyme inhibitor complexes in severe acute pancreatitis: an important aspect of pathogenesis. *Digestion* 1987;38:32-33.
197. Larvin M, Lansdown MRJ, McMahon MJ, Calmers AG, Turney JH, Brownjohn AM. Plasmapheresis: a rational treatment for fulminant acute pancreatitis. *BMJ* 1988;297:593-594.
198. Anderson JR, Spence RAJ, Laird JD, Ferguson WR, Kennedy TL. Initial experience with indium-111 autologous leucocyte imaging

- in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 1983;287:637-638.
199. Borgström A and Lasson A. Trypsin-alpha1-protease inhibitor complexes in serum and clinical course of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:1119-1122.
200. GOTH L. Origin of serum catalase activity in acute pancreatitis. *Cin Chim Acta* 1989;186:39-44.
201. Kivilaakso E, Valtonen VV, Malkämari M. Endotoxaemia and acute pancreatitis: correlation between the severity of the disease and the antienterobacterial common antigen antibody titre. *Gut* 1984;25:1065-1070.
202. Sehgal LR, Kraft AR, Romero C, Saletta JD. Cyclic AMP as a determinant of the course of acute alcoholic pancreatitis. *Surg Forum* 1975;26:448-450.
203. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Car Med* 1985;13:818-829.
204. Heath DI, Wilson C, Imrie CW. Assessment and monitoring of acute pancreatitis by the acute physiology and chronic health evaluation II scoring system. *Digestion* 1988;40:85-86.
205. Malfertheiner P, Büchler M. Clinical symptoms and signs and diagnostic requirements in acute pancreatitis. In Beger HG, Büchler M (Eds). *Acute pancreatitis*. Springer-Verlag. 1987:103-109.
206. Balthazar EJ. Prognostic value of CT in acute pancreatitis: is the early CT examination indicated?. *Radiology* 1987;162:876-878.
207. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985;156:767-772.

208. Rotman N, Bonnet F, Lardé D, Fagniez PL. Computerized tomography in the evaluation of the late complications of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1986;152:286-289.
209. Block S, Maier W, Büchler M et al. Sensitivity of imaging procedures and clinical staging for necrotizing pancreatitis-objectified at operation. *Digestion* 1984;30:102
210. Jeffrey RB, Federle MP, Cello JP, Crass RA. Early computed tomographic scanning in acute severe pancreatitis. *Sur Gynecol Obstet* 1982;154:170-174.
211. White EM, Wittenberg J, Mueller PR et al. Pancreatitis necrosis: CT manifestations. *Radiology* 1986;158:343-346.
212. Takada T, Yasuda H, Uchiyama K, Hasegawa H, Shikata J, Nagai J. CT score and severity of acute pancreatitis. *Int Surg* 1988;73:94-98.
213. Warshaw AL, Lesser PB, Rie M, Cullen DJ. The pathogenesis of pulmonary edema in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1975;182:505-510.
214. DiCarlo V, Nespoli A, Chiesa R et al. Hemodynamic and metabolic impairment in acute pancreatitis. *World J Surg* 1981;5:329-339.
215. Bradley EL, Hall JR, Lutz J, Hamner L, Lattouf O. Hemodynamic consequences of severe pancreatitis. *Ann Surg* 1983;198:130-133.
216. Niderau C, Grass RA, Silver G, Ferrell LD, Grendell JH. Therapeutic regimens in acute experimental hemorrhagic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988;95:1648-1657.
217. Ranson JH, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res* 1977;22:79-91.
218. Wilson C, Fraser WD, Gardner MD, Imrie CW. Source of lactate

dehydrogenase elevation in acute pancreatitis. Digestion
1987;38:64.