

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UTILIDAD DE LAS ESCALAS DE BISAP Y APACHE II COMO
PREDICTORES TEMPRANOS DE SEVERIDAD Y FALLA
ORGÁNICA DE PANCREATITIS AGUDA EN PACIENTES
DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO – 2016

TESIS

PRESENTADA POR:

BACH. CLINTON ÓLIVER UGARTE ESPINOZA

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE

MÉDICO CIRUJANO

PUNO - PERÚ

2017



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

“UTILIDAD DE LAS ESCALAS BISAP Y APACHE II COMO PREDICTORES TEMPRANOS DE SEVERIDAD Y FALLA ORGÁNICA DE PANCREATITIS AGUDA EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO - 2016”

TESIS

Presentada por:

Bach. CLINTHON ÓLIVER UGARTE ESPINOZA

Para Optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

APROBADA POR EL JURADO DICTAMINADOR:

PRESIDENTE

:

DR. VIDAL A. QUISPE ZAPANA
 CIRUJANO GENERAL
 CIRUJANO DE TORAX Y C.V.
 C.M.P. 17237 R.N.E. 8875/14417
 HOSP. III ESSALUD PUNO

Med. Vidal Quispe Zapana

PRIMER JURADO

:

Dr. Luis Antonio Maldonado Neyra

SEGUNDO JURADO

:

Angel F. Maydana Iturriaga
 MEDICO CIRUJANO
 C.M.P. 44677

Med. Ángel Frank Maydana Iturriaga

DIRECTOR DE TESIS

:

DR. EDUARDO SOTOMAYOR ABARCA
 MEDICO CARDIOLOGO
 Sotomayor Abarca

Ms. Eduardo Sotomayor Abarca

HOSP REG. "MNB" - PUNO

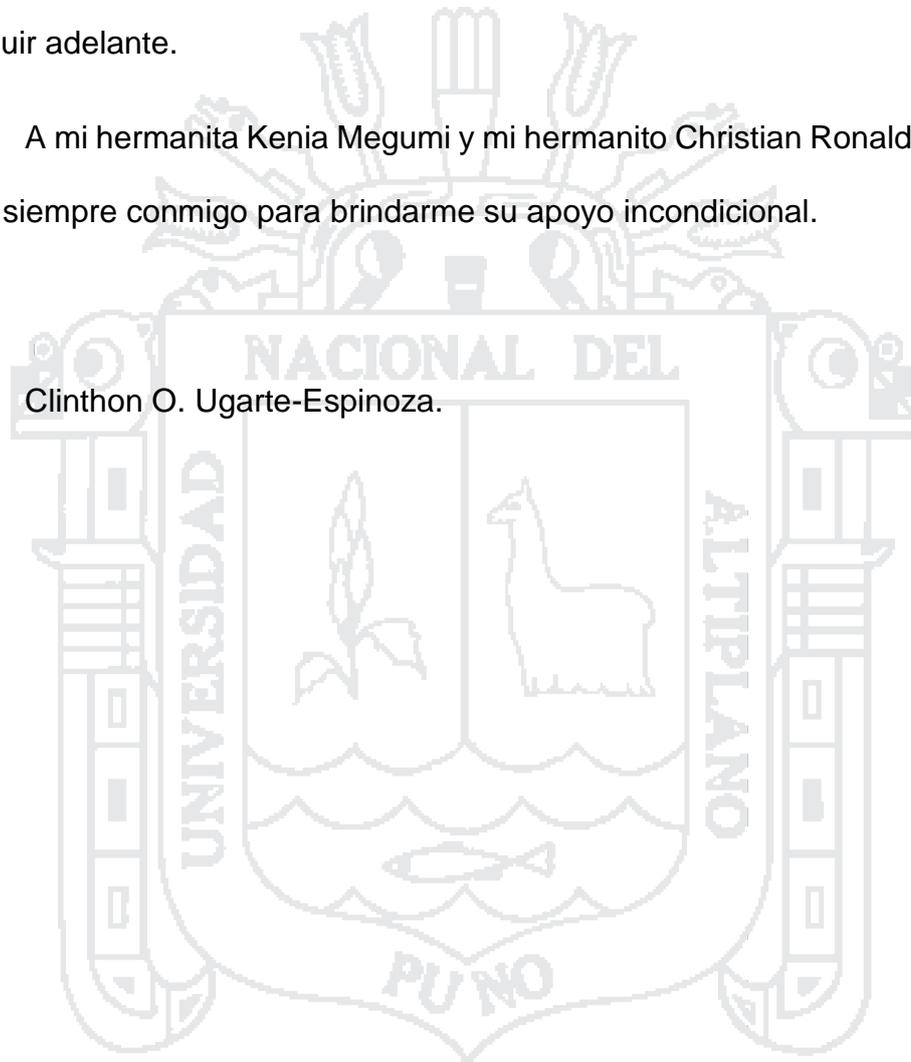
Área: Ciencias clínicas
 Tema: Pancreatitis aguda

DEDICATORIA

A mi padre Ausberto Ugarte Flores y a mi madre Yenny Nancy Espinoza Ortiz que me dieron la vida, me brindaron su inmenso amor, apoyo, paciencia y comprensión, motivándome siempre en todo aspecto, dándome la fortaleza para seguir adelante.

A mi hermanita Kenia Megumi y mi hermanito Christian Ronaldiño por estar ahí siempre conmigo para brindarme su apoyo incondicional.

Clinthon O. Ugarte-Espinoza.



AGRADECIMIENTO

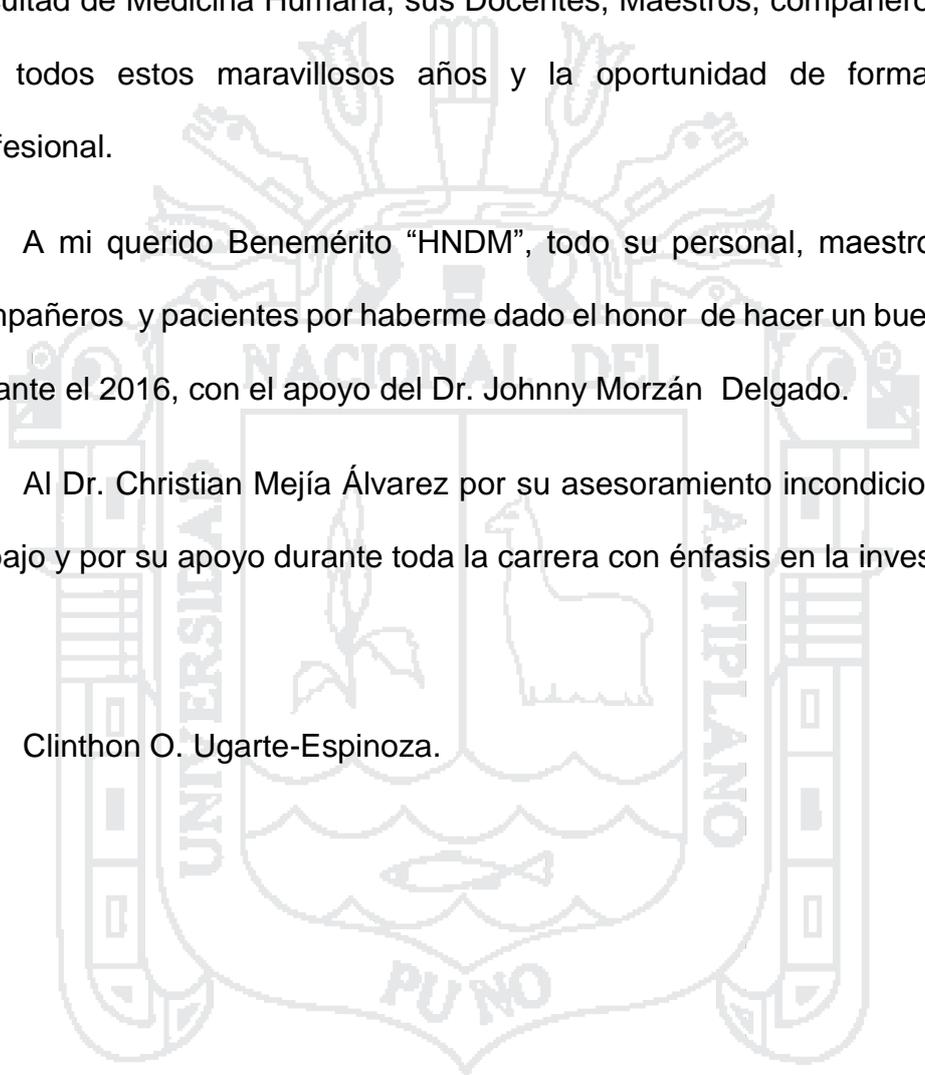
A Dios por bendecirme, iluminar mi camino por donde vaya y por todo.

A mi Alma Mater “Universidad Nacional del Altiplano” - Puno con su Facultad de Medicina Humana, sus Docentes, Maestros, compañeros y amigos por todos estos maravillosos años y la oportunidad de formarme como profesional.

A mi querido Benemérito “HNDM”, todo su personal, maestros, amigos, compañeros y pacientes por haberme dado el honor de hacer un buen internado durante el 2016, con el apoyo del Dr. Johnny Morzán Delgado.

Al Dr. Christian Mejía Álvarez por su asesoramiento incondicional en este trabajo y por su apoyo durante toda la carrera con énfasis en la investigación.

Clinthon O. Ugarte-Espinoza.



ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	10
ABSTRACT.....	11

CAPITULO I

1) INTRODUCCIÓN	12
1.1) ANTECEDENTES INTERNACIONALES.....	14
1.2) ANTECEDENTES NACIONALES.....	16
1.3) OBJETIVOS.....	17

CAPITULO II

2) REVISIÓN DE LA LITERATURA	19
2.1) PÁNCREAS.....	19
2.1.1) ANATOMÍA.....	19
2.1.2) HISTOLOGÍA.....	23
2.1.3) FISIOLÓGÍA.....	25
2.2) PANCREATITIS AGUDA.....	36
2.2.1) DEFINICIÓN.....	36
2.2.2) EPIDEMIOLOGÍA.....	37
2.2.3) FACTORES DE RIESGO.....	38
2.2.4) ETIOLOGÍA.....	38
2.2.5) FISIOPATOLOGÍA.....	45
2.2.6) CUADRO CLÍNICO.....	49
2.2.7) LABORATORIO.....	50
2.2.8) IMÁGENES.....	54

2.2.9) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	56
2.2.10) EVALUACIÓN CLÍNICA Y FISIOLÓGICA.....	57
2.2.11) TRATAMIENTO.....	63
2.2.12) COMPLICACIONES.....	70
CAPITULO III	
3) MATERIALES Y MÉTODOS	74
3.1) TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	74
3.2) POBLACIÓN Y MUESTRA.....	74
3.3) OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	76
3.4) TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	77
3.5) ANÁLISIS DE DATOS.....	77
3.6) ASPECTOS ÉTICOS.....	78
CAPITULO IV	
4) RESULTADOS Y DISCUSIÓN	74
4.1) RESULTADOS.....	79
4.2) DISCUSIÓN.....	90
CAPITULO V	
5) CONCLUSIONES	93
CAPITULO VI	
6) RECOMENDACIONES	95
CAPITULO VII	
7) REFERENCIAS	97
ANEXOS.....	112

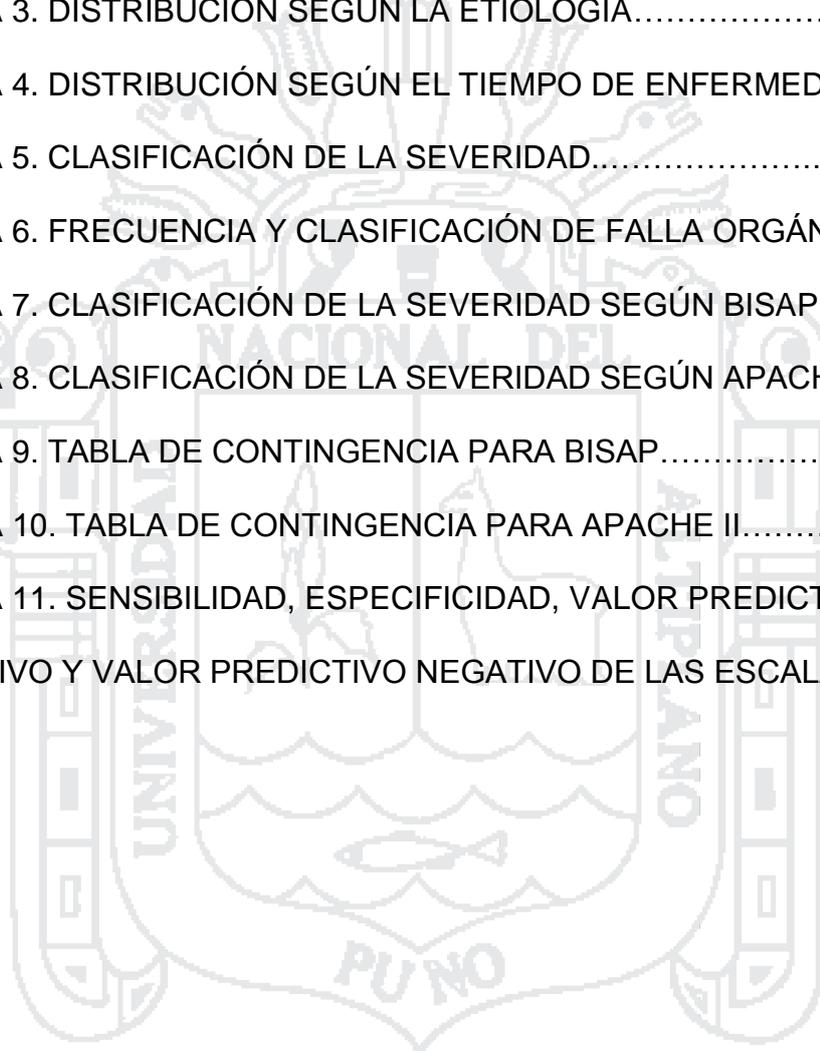
INDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL GÉNERO.....	80
GRÁFICO 2. DISTRIBUCIÓN SEGÚN LA ETIOLOGÍA.....	81
GRÁFICO 3. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL TIEMPO DE ENFERMEDAD.....	82
GRÁFICO 4. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD.....	83
GRÁFICO 5. CURVA ROC PARA LA ESCALA BISAP.....	86
GRÁFICO 6. CURVA ROC PARA LA ESCALA APACHE II.....	87



INDICE DE TABLAS

TABLA 1. PROMEDIO DE LA EDAD Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR.....	79
TABLA 2. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL GÉNERO.....	80
TABLA 3. DISTRIBUCIÓN SEGÚN LA ETIOLOGÍA.....	81
TABLA 4. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL TIEMPO DE ENFERMEDAD.....	82
TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD.....	83
TABLA 6. FRECUENCIA Y CLASIFICACIÓN DE FALLA ORGÁNICA.....	84
TABLA 7. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD SEGÚN BISAP.....	84
TABLA 8. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD SEGÚN APACHE II.....	85
TABLA 9. TABLA DE CONTINGENCIA PARA BISAP.....	88
TABLA 10. TABLA DE CONTINGENCIA PARA APACHE II.....	88
TABLA 11. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO DE LAS ESCALAS.....	89



ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

ACh: Acetilcolina.....	23
CCK: colecistoquinina.....	23
GRP: péptido liberador de gastrina.....	23
VIP: Péptido Vasoactivo Intestinal.....	23
CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.....	24
NBC: cotransportador de sodio-bicarbonato.....	25
SPINK: inhibidores de tripsina como la serina proteasa inhibidor Kazal tipo 1....	29
HCO ₃ : Bicarbonato.....	30
H ₂ CO ₃ : Acido Carbónico.....	30
CCK-PZ: Colecistoquinina Pancreozimina.....	33
PLG: Polipeptido Liberador De Gastrina.....	33
CMM: Complejo Motor Migratorio.....	30
SIRS: Síndrome De Respuesta Inflamatoria Sistémica.....	50
TC: Tomografía Computarizada.....	55
CPRM: Colangiopancreatografía por resonancia magnética.....	56
TAP: Péptido De Activación Del Tripsinogeno.....	57
UCI: Unidad De Cuidados Intensivos.....	61
APA: American Pancreatic Association.....	62
IAP: Asociación Internacional De Pancreatología.....	62
SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda.....	62
FiO ₂ : Fracción Inspiratoria De Oxígeno.....	66
PaO ₂ : Presión Arterial Del Oxígeno.....	66
ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.....	68

RESUMEN

Objetivo: Determinar la utilidad de las Escalas BISAP y APACHE II para la predicción de severidad y falla orgánica en pacientes con pancreatitis aguda que acudieron al Hospital Nacional Dos de Mayo durante el año 2016. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo; los datos se obtuvieron mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico final de pancreatitis aguda que ingresaron a mencionado Hospital y su posterior valoración de severidad de los que cumplan los criterios de inclusión. Los datos fueron digitalizados en una base de datos Excel 2013 y procesados en el paquete estadístico STATA 11.1 para Windows, a partir de ésta se generaron tablas de distribuciones para todas las variables, además se obtuvieron medidas estadísticas de dispersión y de ubicación según la variable. Se evaluó la capacidad discriminativa de los test diagnósticos mediante la utilización de curvas ROC. **Resultados:** 136 de 175 historias clínicas cumplieron con los criterios de inclusión, el promedio de edad fue 40.9 años, la población femenina fue del 75% y la etiología más frecuente fue la biliar (86%). La Pancreatitis aguda leve fue la más frecuente (87.5%), con solo 3.7% para la Severa. La falla orgánica se presentó en el 19.9% (12.5% precoz y 7.4% tardía). Las Curvas ROC fueron 0.56 (BISAP) y 0.59 (APACHE II). **Conclusión:** Las escalas BISAP y APACHE II son útiles como predictores tempranos de severidad y falla orgánica de pancreatitis aguda; no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre una y otra como predictores. La escala BISAP tiene una especificidad y un valor predictivo negativo altos.

Palabras clave: *Pancreatitis aguda, Escala BISAP, Escala APACHE II, falla orgánica, Índice de Severidad de la Enfermedad. (Fuente: DeCS BIREME).*

ABSTRACT

Objective: To determine the usefulness of the BISAP and APACHE II Scales for the prediction of severity and organ failure in patients with acute pancreatitis who attended the “Hospital Nacional Dos de Mayo” during 2016. **Materials and methods:** An observational, Analytical, cross-sectional and retrospective; The data were obtained by reviewing medical records of patients with a final diagnosis of acute pancreatitis admitted to the aforementioned Hospital and their subsequent severity assessment of those who met the inclusion criteria. The data were digitized in an Excel 2013 database and processed in the STATA 11.1 statistical package for Windows, from which distribution tables were generated for all the variables, besides statistical dispersion and location measurements were obtained according to the variable. The discriminative capacity of the diagnostic tests was evaluated through the use of ROC curves. **Results:** 136 of 175 clinical histories met the inclusion criteria, the mean age was 40.9 years, the female population was 75% and the most frequent etiology was bile (86%). Acute mild pancreatitis was the most frequent (87.5%), with only 3.7% for Severe Pancreatitis. The organ failure occurred in 19.9% (12.5% precocious and 7.4% late). The ROC curves were 0.56 (BISAP) and 0.59 (APACHE II). **Conclusion:** The BISAP and APACHE II scales are useful as early predictors of organ failure and severity of acute pancreatitis; Not being a statistically significant difference between one and another as predictors. The BISAP scale has high specificity and negative predictive value.

Key words: *Acute pancreatitis, BISAP scale, APACHE II scale, organ failure, Severity of Illness Index. (Source: MeSH).*

CAPITULO I

1) INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo del páncreas que puede cursar con compromiso multiorgánico y a su vez afectar órganos adyacentes o distantes(1). Esta patología abarca un amplio espectro en su evolución desde el edema parenquimal leve hasta la pancreatitis severa necrotizante o hemorrágica(2). Casi todos los casos son leves (75%), pero hasta el 25% puede ser grave, definida como la presencia de falla orgánica(3) o complicaciones locales como necrosis, absceso y pseudoquiste(4) con una tasa de mortalidad de 3 a 5%(5) e incluso llegando al 10%(6) a pesar de los avances en su manejo. La habilidad para predecir esta severidad puede ayudarnos a identificar pacientes que presentan riesgo incrementado con respecto a la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.

Se puede predecir la severidad de la enfermedad usando parámetros clínicos, serológicos y radiológicos; obtenidos en la admisión o dentro de las primeras 48 horas(1,7), sin embargo el predictor ideal debe ser rápido, reproducible, mínimamente invasivo y exacto pues el objetivo es predecir pacientes que presenten incremento del riesgo de muerte.

La escala APACHE-II incluye una variedad de variables fisiológicas, con énfasis en la edad y enfermedad crónica los cuales pueden ser medidos a la

admisión y diariamente como medida necesaria para ayudar a identificar pacientes con pancreatitis severa(1,2,7). Una variedad de reportes correlacionaron un APACHE-II mayor a la admisión y durante las primeras 72 horas con una mayor mortalidad (menor a 4% con un APACHE-II menor de 8 y 11-18% con un APACHE-II mayor o igual a 8)(5). Un estudio reciente donde se comparan el puntaje Ranson y APACHE II; el APACHE-II obtenido dentro de las primeras 24 horas tiene un valor predictivo positivo de 43% y un valor predictivo negativo de 86% para pancreatitis aguda severa así mismo determinaron que un APACHE-II que incrementa durante las primeras 48 horas orienta hacia la evolución de una pancreatitis aguda severa mientras que un APACHE-II que disminuye dentro de las primeras 48 horas sugiere pancreatitis leve(4).

La escala BISAP es un score utilizado en pancreatitis aguda el cual fue validado para mortalidad y severidad, y podría ayudarnos a predecir la estancia hospitalaria, la necesidad de unidad de cuidados intensivos y la necesidad temprana de intervención(1,3,8). En un estudio reciente de predicción temprana de mortalidad definieron como pancreatitis severa aquellos pacientes con cuadro de pancreatitis más la presencia de falla orgánica e identificaron 5 parámetros (BUN mayor 25 mg/dl, alteración del estado mental, edad, efusión pleural, respuesta inflamatoria sistémica) a los cuales se les asignaba un punto haciendo un total de 5 puntos y determinaron que un BISAP mayor o igual a 3 tenía un riesgo de mortalidad de 5 - 20%(9) con una sensibilidad de 70% y una especificidad de 83%. Sin embargo es un test que ha probado ser muy buen predictor de mortalidad en otros estudios como el de Vikesh y Georgios(5,10) por lo que se quiere evaluar como indicador de severidad.

La escala de Ranson consiste de 11 parámetros: 5 al momento del ingreso y 6 a las 48 horas; fue usado durante muchos años para evaluar severidad en pancreatitis aguda sin embargo tiene la desventaja de que requiere 48 horas para ser completado(1,7,11). Un metaanálisis concluyo que Ranson provee una pobre fuerza predictiva de severidad en pancreatitis aguda(10).

En la clasificación de ATLANTA de pancreatitis del 2012 se ha recomendado el uso de la escala Marshall modificado con la finalidad de detectar de forma temprana datos de disfunción orgánica que agravan el pronóstico del paciente(9,12). La escala valora tres parámetros: Renal (Creatinina) que indica inicio de disfunción renal, Cardiovascular (presión arterial sistólica) que indica si hay disfunción cardiovascular acompañado del pH que indica la acidemia del medio interno y del equilibrio acido base, y Respiratorio (PaO₂/FiO₂) que nos indica si hay SDRA o injuria pulmonar. Asimismo esta escala clasifica al paciente con Pancreatitis Aguda Leve (sin falla orgánica) y Severa (con falla orgánica). Si bien la presencia o no de falla de órganos es lo que define a un paciente portador de una pancreatitis severa, los scores tienen utilidad para poder realizar un tamizaje precoz de que paciente requiere manejo en UCI, alimentación enteral precoz o de más exámenes diagnósticos de severidad(7).

1.1) ANTECEDENTES INTERNACIONALES

La incidencia de pancreatitis aguda varía en diferentes países y su etiología se da por la presencia de cálculos vesiculares, el consumo de bebidas alcohólicas, factores metabólicos, fármacos, trauma abdominal, factores genéticos e idiopáticos. A nivel mundial existen algunas estimaciones sobre su incidencia y algunas series informan cifras de 380 a 734 casos por millón de

habitantes por año. La incidencia calculada en los Estados Unidos se estiman 70 hospitalizaciones/100 000 personas al año, generando más de 200000 casos nuevos de pancreatitis aguda anuales(13).

El diagnóstico depende en la mayoría de los casos de la pericia del médico para colocar dentro de las posibilidades diagnósticas esta enfermedad; además, esta enfermedad presenta gran variabilidad en cuanto a las distribuciones por edad, sexo y etiología; es así como De las Torre y colaboradores, en su estudio realizado en España, exponen que la incidencia de pancreatitis es de 25 a 50 casos por 100.000 habitantes y la diferente prevalencia de las principales causas de pancreatitis aguda explicaría la gran variación en la distribución por sexos cuya relación hombres /mujeres es de 5:3; mayor uniformidad existe en la edad de presentación cuya media se sitúa alrededor de los 60 años, encontrándose la mayoría de los casos entre los 30 y 70 años(14).

En 2008, la revisión de la clasificación Atlanta propuso definiciones alternativas de la gravedad prevista de la pancreatitis aguda, la gravedad real y la insuficiencia de órganos se utilizan en más de la mitad de los estudios. Define la severidad de la pancreatitis aguda, por lo menos en la primera semana, se basa en los componentes clínicos y sugirió que la persistencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y o insuficiencia de órganos debe ser considerado(15).

Recientemente, la letalidad de las formas graves se ha reducido significativamente hasta el 4%, y se ha atribuido, entre otros factores, al reconocimiento temprano de las formas graves en los 3 primeros días desde el comienzo de los síntomas, a los cuidados dispensados en las Unidades de Medicina Intensiva, a postergar al máximo la intervención quirúrgica, y a la

introducción de técnicas mínimamente invasivas para el drenaje, y evacuación del líquido y tejidos desvitalizados(16).

En Sudamérica el 2011, en específico Brasil reporta una incidencia de 15.9 casos por 100 000 habitantes(17).

En el 2015 en el conjunto hospitalario de sorocaba en rio de janeiro se hizo un estudio comparativo entre la escala de Ranson y la escala de Marshall para la pancreatitis y se concluye que el sistema de puntuación Marshall se puede utilizar como un método de aplicación eficaz y simplificada para evaluar la gravedad de la pancreatitis aguda(18).

Existen diversos estudios que exponen las características clínicas de esta enfermedad en cada población estudiada, con variaciones incluso en poblaciones de un mismo país; en un estudio realizado en Argentina, Pellegrini y colaboradores, exponen que la pancreatitis es una patología con múltiples etiologías y de curso clínico diverso con una incidencia alrededor de 4.8 a 42 pacientes por 100000; y determina que es de mayor prevalencia en el sexo masculino y de etiología biliar(19).

1.2) ANTECEDENTES NACIONALES

En el año 2000 en Perú se realizó un estudio sobre la mortalidad por enfermedades digestivas donde la tasa de mortalidad de la pancreatitis fue un 0.9 x 100000 habitantes(20).

Los reportes del Ministerio de Salud que incluyen a los trastornos del páncreas, vesícula biliar y vías biliares indican una incidencia de 28 casos por 100 000 habitantes en el 2009(17).

El 2014 el Hospital María Auxiliadora de la ciudad de Lima se realizó un estudio de los pacientes con pancreatitis aguda donde el 74.2% tenían una edad menor de 60 años y el 80.3% fueron de sexo femenino, cuya etiología más frecuente fue Biliar con un 90.3%. Según los datos estadísticos el 81.8% fue diagnosticado de P. A. Leve, 12.1% fue moderadamente severa y 6.1% fue severa(21).

El 2015 en el complejo hospitalario san pablo y clínica san Gabriel de Trujillo se estudió las características epidemiológicas, clínicas de la pancreatitis aguda leve y grave. Se estudió 34 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda hospitalizados donde un 17.6 % de dichos pacientes presentaron un cuadro de pancreatitis aguda leve y el 82.4% presentó una pancreatitis aguda grave, el dolor abdominal se presentó en un 100% de los pacientes. El promedio de edad fue de 43 años. La etiología principal corresponde a un proceso biliar en un 82.4% el 5.9% por el consumo de alcohol y un 2,9% posterior a un CPRE(22).

1.3) OBJETIVOS

1. Objetivo General:

Establecer la utilidad y valoración de las escalas BISAP y APACHE II para la predicción temprana de severidad y falla orgánica en pancreatitis aguda dentro de las primeras 48 horas en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el año 2016.

2. Objetivos Específicos:

Determinar la frecuencia de pancreatitis aguda de acuerdo a su gravedad en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo desde enero del 2016 hasta diciembre del 2016.

Identificar el grado de severidad y falla orgánica de pancreatitis aguda dentro de las primeras 48 horas establecido por el score modificado de Marshall como falla orgánica en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo desde enero del 2016 hasta diciembre del 2016.

Determinar mediante el uso de la escala BISAP al ingreso el grado de severidad de pancreatitis aguda, así como de falla orgánica dentro de las primeras 48 horas, en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo desde enero del 2016 hasta diciembre del 2016.

Determinar mediante el uso de la escala APACHE II al ingreso el grado de severidad de pancreatitis aguda, así como de falla orgánica dentro de las primeras 48 horas, en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo desde enero del 2016 hasta diciembre del 2016.

Establecer una comparación del score BISAP Y APACHE II en base al Gold Standard (score modificado de Marshall) para predicción de severidad y falla orgánica de pancreatitis aguda dentro de las primeras 48 horas en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo desde enero hasta diciembre del 2016.

CAPITULO II

2) REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1) PANCREAS

2.1.1) ANATOMIA

Es una glándula digestiva exocrina y endocrina, la cual produce secreciones externas (jugo pancreático) que se introducen en el duodeno a través del conducto pancreático y secreciones internas (glucagón e insulina) que penetran en la sangre(23–25).

Mide 12-15 cm de longitud, 4 a 5 cm de altura y 2-3 cm de grosor; de consistencia blanda y coloración gris rosada(26), de 70 a 150 g en el adulto, cubriendo y cruzando de forma transversal los cuerpos de las vértebras L1 y L2(25,27), y que se extiende desde el asa en «C» del duodeno hasta el hilio del bazo, en una ubicación retroperitoneal, en contacto con otros órganos como el duodeno, el estómago en su porción superior, el bazo en la zona de la cola, el colon transversal por delante y el riñón izquierdo(26). Los vasos adyacentes y los ligamentos ayudan a delinear el órgano en cabeza, cuerpo y cola(27). El

páncreas endocrino está constituido por islotes pancreáticos de Langerhans (2 millones), representan solo el 1% de la población celular pancreática(24). La cabeza del páncreas está dentro de la curva del duodeno y abrazada por ella. Posee una prolongación denominada proceso uncinado “gancho”, que se extiende cranealmente y a la izquierda y queda posterior a los vasos mesentéricos superiores; en este lugar se apoya sobre la aorta, situada en el plano posterior(28). La cabeza descansa en el plano posterior de la vena cava inferior, vasos renales derechos y vena renal izquierda(25).

El cuello del páncreas (de 2 cm de longitud) se continúa con la porción superior izquierda de la cabeza. La cara anterior, cubierta por peritoneo y se encuentra muy próxima al píloro del estómago. Detrás de la cabeza del páncreas se forma la Vena Porta (mesentérica superior y esplénica)(25).

El cuerpo de páncreas se extiende algo cranealmente a medida que se dirige a la izquierda, cruzando la aorta y las vértebras lumbares superiores, por detrás de la bolsa omental(24). El cuerpo tiene forma ligeramente triangular, en una sección transversal, y posee tres caras: anterior, posterior e inferior. La cara anterior está cubierta por peritoneo y forma parte del lecho del estómago; en ella se inserta el mesocolon transversal. La cara posterior carece de recubrimiento peritoneal y se halla en contacto con la aorta, arteria mesentérica superior, glándula suprarrenal izquierda y riñón izquierdo con los vasos correspondientes(26).

El cuerpo del páncreas se relaciona, de manera íntima, con la vena esplénica. Se encuentra por delante de la aorta, se sitúa entre el tronco celiaco y la arteria mesentérica superior. Su borde inferior, separa la cara posterior de la inferior. El cuerpo posee una pequeña tuberosidad omental (inferior al tronco

celiaco) que se origina en el borde superior y entra en contacto con el omento menor(26,28).

La cola del páncreas es el extremo izquierdo más estrecho de la glándula. Es gruesa y puede terminar en punta o de forma roma. Pasa entre las dos tunicas del ligamento hepatorenal con los vasos esplénicos y, en general, termina en contacto con el hilio esplenico(25).

El conducto pancreático principal inicia en la cola del páncreas dirigiéndose hacia el interior, recibiendo conductos tributarios que dan un aspecto de espina de arenque. El conducto principal es una estructura superficial, que se sitúa bajo la cara posterior del páncreas. Los límites normales aceptados del diámetro del conducto pancreático son 4 a 5 mm en la cabeza, 3 a 4 mm en el cuerpo y 2 a 3 mm en la cola(25,26).

Los conductos pancreáticos y el colédoco se asoman oblicuamente por la pared posteromedial de la segunda porción descendente del duodeno, se unen y forman una pequeña ampolla hepatopancreatica (ámpula de Váter), que se abre en un conducto común del duodeno donde se observa un esfínter (pancreático) que rodea la porción terminal del conducto principal. Existe también otro esfínter que rodea la ampolla hepatopancreatica (esfínter de Oddi). Estos esfínteres controlan el flujo de la bilis y del jugo pancreático hacia el duodeno. El conducto accesorio se encuentra por delante del colédoco y suele desembocar en la papila menor, proximal a la ampolla de Váter en la segunda porción del duodeno(25,26,28).

IRRIGACIÓN DEL PANCREAS

Proceden de las arterias esplénicas, pancreaticoduodenal, y existen numerosas arterias pancreáticas que forman varias arcadas con ramas pancreáticas de las arterias gastroduodenal y mesentérica superior(25). La arteria esplénica emite hasta 10 pequeñas ramas para el cuerpo y la cola del páncreas. Las arterias pancreaticoduodenales superior, anterior y posterior, que proceden de la arteria gastroduodenal y las pancreaticoduodenales inferior y posterior, que se derivan de la arteria mesentérica superior, irrigan la cabeza del páncreas. Las arterias pancreaticoduodenales se anastomosan libremente entre sí. El surco que existe entre la porción anterior de la cabeza del páncreas y el duodeno sirve de alojamiento a la arcada pancreaticoduodenal anterior, mientras que el surco correspondiente entre la porción posterior de la cabeza y el duodeno acoge a la arcada pancreaticoduodenal posterior(26).

DRENAJE VENOSO DEL PANCREAS

Es a través de las venas pancreáticas que drenan hacia la vena porta, pero la mayoría desemboca en las venas esplénica y mesentérica superior(25,26).

DRENAJE LINFÁTICO DEL PANCREAS

Los vasos linfáticos del páncreas acompañan a los vasos sanguíneos y la mayoría termina en los ganglios pancreaticoesplénicos que se sitúan a lo largo de la arteria esplénica (borde superior). Los colectores eferentes de estos, drenan hacia los ganglios linfáticos celiaco, hepático y mesentérico superior(26).

INERVACIÓN DEL PANCREAS

Derivan de los nervios vagos y esplácnico (dolor). Las fibras simpáticas y parasimpáticas llegan a la glándula desde los plexos celiaco y mesentérico superior, pasando a lo largo de las arterias(25).

2.1.2) HISTOLOGÍA

CELULAS ACINARES

Sintetizan los componentes proteínicos del jugo pancreático, y los introducen en gránulos de zimógeno que son almacenados en el polo apical de la célula; el contenido de estos gránulos se descarga hacia la luz del acino por medio de un proceso de exocitosis compuesta. A continuación, se vuelven a sintetizar rápidamente enzimas pancreáticas y se vuelven a introducir en gránulos; el proceso toma menos de una hora, y deja a la célula lista para mostrar respuesta a la siguiente comida. Hay evidencia de que el proceso sintético está regulado por la CCK y por otras hormonas, como la insulina; a largo plazo, la tasa de síntesis de clases de enzimas específicas puede ser regulada en respuesta a cambios de la dieta, por ejemplo, un aumento de los carbohidratos finalmente dará por resultado la expresión aumentada de amilasa como una proporción de las enzimas pancreáticas totales. Ocurren cambios correspondientes en las enzimas hidrolíticas de las cuales depende la digestión de cada una de las clases importantes de nutrientes (carbohidratos, grasas y proteínas) en respuesta a ingestión aumentada o disminuida. En sus membranas basolaterales, las células expresan receptores para CCK, así como para reguladores neurales de la secreción, entre ellos ACh, GRP y polipeptido intestinal vasoactivo (VIP) Todos los receptores son receptores acoplados a proteína G, y se enlazan a varios efectores torrentes abajo, como fosfolipasa C

y adenilil ciclasa. En general, la vía dependiente de fosfolipasa C, que es utilizada por los receptores para CCK, ACh y GRP, y da por resultado aumentos del calcio citoplasmático, es la más importante desde el punto de vista cuantitativo para la secreción acinar; con la emisión de señales dependiente de cAMP desempeña un papel subsidiario(29).

CÉLULAS DE CONDUCTILLOS

Son células epiteliales polarizadas clásicas que llevan a cabo transporte iónico vectorial. Como se observa en otros sitios del tracto gastrointestinal, mientras que la secreción exocítica predominantemente comprende emisión de señales dependientes de calcio en las cuales el cAMP desempeña un papel modulador, los eventos de transporte de membrana que están por detrás de la secreción de conductillos son impulsados de modo predominante por cAMP, y el calcio desempeña el papel subsidiario(29).

El estímulo primario de la secreción de células de conducto, es la secretina, que se une a un receptor basolateral que se enlaza a la adenililciclase, el blanco primario es la proteína cinasa A, que fosforila el canal de cloruro regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) localizado a la membrana apical de la célula. Dicho canal permite el flujo de salida de iones cloruro, que pueden intercambiarse por bicarbonato a través de un intercambiador de cloruro/bicarbonato apical para proporcionar movimiento de iones bicarbonato hacia la luz del conducto. El agua y los iones sodio fluyen de manera paracelular; así, el CFTR mismo, también puede ser permeable a iones bicarbonato en ciertas circunstancias. El bicarbonato que se requiere para el mecanismo de transporte se deriva de dos fuentes, una parte es generada dentro

de la célula por medio de la actividad de la anhidrasa carbónica, otros iones bicarbonato son captados desde el torrente sanguíneo por medio de un cotransportador de sodio-bicarbonato (NBC) basolateral. El bicarbonato circulante se deriva de la “marea alcalina” que es un subproducto de la secreción de ácido gástrico. El bicarbonato transportado por las células de conducto, junto con la secreción de líquido que este mecanismo de transporte impulsa, es importante para lavar los componentes proteínicos del jugo gástrico hacia la luz intestinal. Más aun, la naturaleza alcalina de esta secreción tiene importancia crucial en la neutralización del ácido gástrico, puesto que las enzimas digestivas pancreáticas tienen actividad óptima a pH neutro, en contraposición con el pH ácido óptimo de la pepsina gástrica(29,30).

2.1.3) FISIOLÓGÍA

El Páncreas presenta una doble función, endocrina y exocrina. Su función como glándula endocrina se debe a que el 1-2% de sus células son capaces de secretar hormonas en un páncreas adulto(29); y está constituido por células que segregan insulina (60-75%) y células que segregan glucagón (20-25%)(26). El resto de células segregan somatostatina y péptido pancreático. Las células endocrinas se sitúan en el espesor del tejido exocrino formando los islotes de Langerhans, de los que hay alrededor de un millón, distribuidos por toda la glándula y rodeados por una rica red capilar donde realizan su secreción(31).

EL PÁNCREAS EXOCRINO

Está formado por los acinos y el sistema ductal. Cada unidad funcional básica está formada por células secretoras acinares, células centroacinares y

células ductales, dispuestas en grupos redondeados o tubulares. Las células acinares tienen morfología poligonal o piramidal, con el vértice dirigido hacia la luz central del acino. El núcleo está basalmente y el citoplasma contiene abundante retículo endoplasmático rugoso que le confiere una intensa basofilia. Las células acinares tienen además un aparato de Golgi grande, rodeado de numerosos gránulos acidófilos o gránulos de zimógeno, que están provistos de membrana, y que contienen en su interior las enzimas pancreáticas (31,32). En la membrana basolateral de las células acinares hay receptores para las hormonas y los neurotransmisores que regulan su secreción. Las células ductales y centroacinares (características similares): son cuboideas, con citoplasma claro, núcleo ovalado, aparato de Golgi y retículo endoplasmático poco desarrollados y sin gránulos. La diferencia entre ambos tipos celulares reside en su localización con respecto a las células acinares. Las centroacinares se localizan hacia la luz del acino al inicio de los conductos intercalares mientras que las ductales forman estos conductos intercalares. Los conductos intercalares concurren para formar los conductos intralobulares, que a su vez van confluyendo para formar los interlobulares. Finalmente, estos irán convergiendo hasta formar los conductos pancreáticos principales, el de Wirsung y el de Santorini.

SECRECIÓN PANCREÁTICA

El componente exocrino del páncreas (99% del parénquima), tiene como función principal secretar jugo pancreático que colabora en la digestión de grasas y carbohidratos con una alcalinidad entre 8.1 a 8.5 y tiene las funciones de a) neutralizar el quimo ácido (componente acuoso: rico en bicarbonato), y (b) formar

enzimas que digieren el quimo. Y el componente enzimático: enzimas para todos los principios inmediatos(33).

COMPOSICIÓN DEL JUGO PANCREÁTICO

El jugo pancreático (1500 - 2000 ml en 24 h) es un líquido incoloro, inodoro, con una densidad entre 1007 – 1024 y un pH entre 7.6-8.2. Tiene dos componentes fundamentales: uno acuoso o hidroelectrolítico, muy rico en bicarbonato, que le confiere la alcalinidad indispensable para que actúe el segundo componente o enzimático. Hay además una pequeña fracción mucosa, poco importante en volumen y función, producida en los grandes conductos excretores(32).

COMPONENTE ENZIMÁTICO

Las secreciones del páncreas son cuantitativamente los mayores contribuyentes de la digestión enzimática de la comida. Los acinos pancreáticos secretan enzimas digestivas y tanto los conductos pequeños como los de mayor calibre liberan grandes cantidades de bicarbonato sódico. El producto combinado de enzimas y bicarbonato sódico fluye por el conducto pancreático, que suele unirse al conducto colédoco inmediatamente antes de su desembocadura en el duodeno por la papila o ampulla de Váter, rodeada por el esfínter de Oddi. La secreción de jugo pancreático aumenta como respuesta a la presencia de quimo en las porciones altas del intestino delgado, y sus características dependen, de los tipos de alimentos que integran ese quimo(30,32–34).

ENZIMAS DIGESTIVAS PANCREÁTICAS

Se comportan como hidrolasas cuya clasificación se realiza de acuerdo con el tipo de moléculas que son capaces de hidrolizar: a) Enzimas proteolíticas: Tenemos a la endopeptidasas (serinproteasas) y las exopeptidasas. Al primer grupo pertenecen la tripsina, quimotripsina, elastasa y calicreina(32). La tripsina y la quimotripsina degradan las proteínas completas o ya parcialmente digeridas a péptidos de diversos tamaños, aunque sin llegar a liberar los aminoácidos que los componen. Por otra parte, la carboxipolipeptidasa fracciona algunos péptidos en sus aminoácidos individuales, completando así la digestión de gran parte de las proteínas hasta el estadio final de aminoácidos. La enzima pancreática que digiere los hidratos de carbono es la amilasa pancreática, que hidroliza los almidones, el glucógeno y la mayoría de los hidratos de carbono restantes (salvo la celulosa), hasta formar disacáridos y algunos trisacaridos(35). b) Enzimas amilolíticas: la amilasa pancreática es una alfa-1,4-glucosidasa que fracciona los polisacáridos a dextrinas. La digestión de estos compuestos se completa en el intestino por las disacaridasas que se producen a ese nivel. La amilasa pancreática es la más importante, pero no hay que olvidar que se produce a otros niveles: parótida, glándulas salivales, hígado, pulmón y tejido genital(25,30); c) Enzimas lipolíticas: la hidrolisis de los triglicéridos de cadena larga en el tracto digestivo humano se lleva a cabo por tres lipasas diferentes: faríngea, intestinal y pancreática. Esta última es la más importante en la digestión de las grasas de la dieta(32); d) enzimas nucleolíticas: La ribonucleasa (ARNasa) y de la desoxirribonucleasa (ADNasa) se comportan como marcadores de enfermedad pancreática. Su función hidrolítica se ejerce sobre los enlaces fosfodiéster, que unen los nucleótidos en los ácidos nucleicos(32).

INHIBIDORES DE LA ACTIVACIÓN DE ENZIMAS PANCREÁTICAS

Además de estos grupos de enzimas el páncreas segrega inhibidores de la tripsina, con su efecto protector en caso de activación enzimática no deseada; y el grupo de enzimas lisosomales. Se sabe que la proporción de las diferentes enzimas en el jugo pancreático no es constante. Se pueden inducir cambios en la composición del jugo por diferentes estímulos, como la dieta. La secreción del inhibidor de la tripsina impide la digestión del propio páncreas es muy conveniente que las enzimas proteolíticas del jugo pancreático solo se activen en la luz del intestino ya que, de lo contrario, la tripsina y las demás enzimas podrían digerir el propio páncreas. Las células acinares producen inhibidores de tripsina como la serina proteasa inhibidor Kazal tipo 1 (SPINK1)(36).

Por suerte, las mismas células que secretan las enzimas proteolíticas hacia los acinos pancreáticos secretan otra sustancia llamada inhibidor de la tripsina, que impide la activación de la tripsina dentro de las células secretoras y en los acinos y conductos pancreáticos. Cuando ocurren una lesión pancreática grave u obstrucción de los conductos, se acumulan superando la concentración de los inhibidores de tripsina y las secreciones pancreáticas se activan con rapidez y digieren el páncreas en pocas horas, provocando la pancreatitis aguda(30,32,37).

COMPONENTE HIDROELECTROLÍTICO

Elaborado fundamentalmente por las células centroacinares y ductales, que son el 11% del total de células pancreáticas, pero sólo el 0.4% del volumen de la glándula, debido a su pequeño tamaño. Que las células ductales y centroacinares son las productoras del componente acuoso del jugo pancreático

se demuestra por pruebas experimentales (destrucción selectiva mediante tóxicos de dichas células), y por la presencia exclusivamente en ellas de la anhidrasa carbónica, la principal enzima relacionada con la secreción de bicarbonato (HCO_3^-) (32,37). Por tanto, el componente acuoso del jugo pancreático se origina de dos maneras: por secreción y por filtración isoosmótica con el plasma. Esta última característica trae como consecuencia que la concentración de cationes monovalentes (Na^+ , K^+) sea prácticamente igual a la del plasma y virtualmente independiente del volumen del flujo. El Ca^{2+} y el Mg^{2+} tienen importancia en el equilibrio iónico. La concentración en el jugo pancreático depende del tipo de estímulo (disminuyen con la secretina y aumenta con la colecistoquinina pancreozimina), así como de la concentración del calcio iónico en el medio extracelular. La concentración de bicarbonato (HCO_3^-) aumenta con el volumen de flujo, siguiendo una relación inversa al cloro (Cl^-), entonces la suma ($\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-$) es constante e independiente de la tasa de flujo, y prácticamente igual a la suma de los cationes monovalentes sodio y potasio (Na^+ , K^+).

En el ser humano, tras la estimulación máxima con secretina, puede alcanzar los 150 mEq/L. Con esta alta concentración, el jugo pancreático recibe una gran cantidad de álcalis que le permiten neutralizar el ácido clorhídrico vertido hacia el duodeno desde el estómago. Las etapas del mecanismo celular de secreción de bicarbonato sódico en los conductillos y conductos pancreáticos son: (29,30,35):

El anhídrido carbónico difunde desde la sangre hacia el interior de la célula, donde se combina con el agua bajo la influencia de la anhidrasa carbónica, produciendo así ácido carbónico (H_2CO_3). A su vez, el ácido carbónico se disocia en iones bicarbonato e hidrógeno (HCO_3^- y H^+). Los iones bicarbonato

adicionales entran en la célula a través de la membrana basolateral mediante cotransporte con los iones sodio (Na^+). Los iones bicarbonato se intercambian posteriormente por iones cloruro (Cl^-) por medio de transporte activo secundario a través del borde luminal de la célula y pasan a la luz del conducto. El cloruro que penetra en la célula se recicla en la luz mediante canales de cloruro especiales(32). El mecanismo de la producción de bicarbonato es uno de los problemas centrales de la secreción pancreática. Tiene al menos dos fuentes: el plasma, del que parece proceder la mayor parte; y otra derivada del CO_2 generado en el metabolismo oxidativo intracelular, que sólo representa el 7% del bicarbonato secretado. El origen extracelular, plasmático, del bicarbonato se demuestra por la relación estrecha entre la concentración de bicarbonato en el prefundido celular y la del jugo, de tal forma que cuando no hay bicarbonato en el primero, la secreción cesa por completo(30).

Los iones hidrógeno formados por la disociación del ácido carbónico en el interior de la célula se intercambian por iones sodio a través de la membrana basolateral de la célula (transporte activo secundario). Los iones sodio entran también en la célula mediante cotransporte con bicarbonato a través de la membrana basolateral. Los iones sodio son transportados a través del borde luminal hacia el conducto pancreático. La tensión negativa de la luz impulsa a los iones sodio con carga positiva a través de las uniones estrechas entre las células(30,32).

El movimiento global de los iones sodio y bicarbonato desde la sangre a la luz ductal crea un gradiente de presión osmótica, que se traduce en el paso de agua por ósmosis hacia el conducto pancreático, hasta que se forma una solución de bicarbonato casi completamente isoosmótica(30,32,34).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE JUGO PANCREÁTICO

Está sujeta a control hormonal. La secretina actúa sobre los conductos pancreáticos y produce un jugo pancreático muy alcalino rico en HCO_3 y deficiente en enzimas. La secretina también estimula la secreción de bilis. La colecistocinina actúa sobre las células acinares y causa la liberación de gránulos de zimógeno y la producción de jugo pancreático rico en enzimas, pero con volumen reducido. Su efecto es mediado por la fosfolipasa C obsérvese que conforme aumenta el volumen de secreción pancreática, desciende su concentración de cloro y se incrementa su concentración de HCO_3 . Al igual que la colecistocinina, la acetilcolina actúa sobre las células acinares a través de la fosfolipasa C y produce la descarga de gránulos de zimógeno, en tanto la estimulación de los vagos genera secreción de una pequeña cantidad de jugo pancreático rico en enzimas. Hay pruebas indicativas de una secreción refleja condicionada, para la secreción de jugo pancreático (fibras vágales) en respuesta a la vista o el olfato del alimento(34). Existen tres estímulos básicos para la secreción pancreática: 1. La acetilcolina, 2. La colecistocinina, estas dos con producción a predominio de enzimas con escaso líquido, 3. La secretina, que estimula la secreción de bastante solución acuosa de bicarbonato sódico(30).

MEDIADORES DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

Antes de considerar la respuesta integrada del páncreas ante un estímulo fisiológico, por ejemplo, la comida, vamos a conocer los mediadores que intervienen en la misma y su mecanismo de acción.

NERVIOS Y NEUROTRANSMISORES

El páncreas, ricamente inervada tanto por el sistema simpático como por el parasimpático (vago). La acetilcolina es el neurotransmisor más importante en la secreción pancreática exocrina y actúan en las células acinares(32,33).

El VIP es, de todos los neuropéptidos, el que desempeña un papel más importante en la regulación de la secreción pancreática exocrina. Es un estimulante de la secreción hidroelectrolítica (volumen y bicarbonato). A nivel intracelular, los efectos del VIP son mediatizados a través del AMP-cíclico. Otro de los polipéptidos localizado en los nervios pancreáticos es el polipéptido liberador de gastrina (PLG) y otros íntimamente relacionados con él (como la bombesina) que estimulan fundamentalmente la secreción enzimática en intensidad comparable a la colecistoquinina pancreozimina (CCK PZ)(32,35,37).

HORMONAS Y AGENTES PARACRINOS

La secretina y CCK-PZ, desempeñan un papel fundamental en la estimulación pancreática. La secretina se produce en las células endocrinas del duodeno y yeyuno, y su liberación y posterior paso a la sangre da lugar a una mayor producción de bicarbonato y agua por el páncreas. El descenso del pH duodenal no es el único estímulo para la liberación de secretina, ya que las grasas y sales biliares intervienen en menor grado(32,33). La gastrina estimula esencialmente la secreción enzimática, como consecuencia de su parecido estructural con la CCK-PZ. Tiene un efecto estimulante más débil que la CCK-PZ(33).

LUGAR DE ACCIÓN DE LOS MEDIADORES

Esta glándula tubuloacinososa, formada por las células acinares y las ductales o centroacinares, que producen un tipo de secreción primaria de composición diferente. La acetilcolina, la CCK-PZ estimulan la secreción enzimática y la secretina el bicarbonato(32).

FASES DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

FASE INTERDIGESTIVA O BASAL

Es durante los períodos interprandiales y el reposo nocturno, se ha comprobado que la actividad interdigestiva del páncreas exocrino es cíclica y relacionada con la actividad motora del tracto digestivo. Esta actividad motora interdigestiva, conocida como complejo motor migratorio (CMM), consta de cuatro fases: fase I o de total quiescencia; fase II o período de contracciones irregulares que gradualmente se intensifican hasta llegar a la fase III o período de una actividad motora claramente rítmica, y la fase IV de nueva actividad muy irregular, que a su vez precede a una nueva fase de reposo(32,35).

FASE CEFÁLICA

Las mismas señales nerviosas de origen encefálico que producen la secreción gástrica estimulan la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas vágales del páncreas. Aporta alrededor del 20% de la secreción total de enzimas pancreáticas después de una comida, pero fluye muy poca secreción desde los conductos pancreáticos hacia el intestino(32).

FASE GÁSTRICA

Contribuye con 5 a 10% de enzimas pancreáticas secretadas después de una comida. No obstante, la cantidad que llega al duodeno sigue siendo escasa, debido a la falta de secreción de líquido en cantidades significativas(32).

FASE INTESTINAL

Una vez que el quimo penetra en el intestino delgado, la secreción pancreática se vuelve copiosa, sobre todo en respuesta a la hormona secretina.

La secretina estimula la secreción de iones bicarbonato, que neutraliza el quimo ácido del estómago, cuando el quimo ácido, con un pH inferior a 4,5 o 5, penetra en el duodeno procedente del estómago, provoca la liberación en la mucosa duodenal y la activación de secretina, que pasa a la sangre. El único componente del quimo que estimula con verdadera potencia la liberación de secretina es el ácido clorhídrico de la secreción gástrica. La secretina, a su vez, estimula al páncreas a secretar una gran cantidad de líquido con muchos iones bicarbonato (hasta 145 mEq/l) y con una concentración baja de iones cloruro. El mecanismo de la secretina es importante por dos razones: la primera es que la secretina comienza a secretarse en la mucosa del intestino delgado cuando el pH del contenido duodenal desciende por debajo de 4,5 o 5 y su liberación aumenta mucho cuando el pH cae a 3. De esta forma, se neutraliza el contenido ácido que llega al duodeno procedente del estómago, con el bloqueo consiguiente e inmediato de la actividad péptica del jugo gástrico en el duodeno.

La presencia de alimentos en la parte proximal del intestino delgado induce la liberación de colecistocinina (CCK), que depende especialmente de la presencia de proteosas y de peptonas (productos de la degradación parcial de

las proteínas) y de los ácidos grasos de cadena larga contenidos en el quimo procedente del estómago. La CCK, como la secretina, pasa a la sangre y desde ella al páncreas, donde, en lugar de estimular la secreción de bicarbonato sódico, provoca principalmente la liberación de grandes cantidades de enzimas digestivas pancreáticas por las células acinares. Este efecto es similar al de la estimulación vagal, pero incluso más pronunciado que el de esta, ya que constituye del 70 al 80% de la secreción total de enzimas pancreáticas digestivas después de una comida. Las diferencias entre los efectos estimulantes de la secretina y de la CCK, en la que pueden observarse: 1) la abundante secreción de bicarbonato sódico que tiene lugar en respuesta a la presencia de ácido en el duodeno y que se debe a la secretina; 2) un efecto doble en respuesta al jabón (una grasa), y 3) una intensa secreción de enzimas digestivas estimulada por la CCK en presencia de peptonas a nivel duodenal(32,37).

2.2) PANCREATITIS AGUDA

2.2.1) DEFINICIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio reversible y súbito del páncreas(38), acompañado de edema, infiltrado de células inflamatorias y, en algunos casos, necrosis grasa, además de afección variable a tejidos vecinos y órganos a distancia y se caracteriza por un episodio aislado de dolor abdominal y elevación de los niveles séricos de amilasa y lipasa(39). La mayoría (80%) sigue un curso leve y autolimitado. En éstos predominan cambios edematosos en el parénquima pancreático con o sin necrosis del mismo, con una mortalidad asociada entre 5 a 15%; el resto de los casos se clasifica como PA grave, la cual se relaciona con el desarrollo de complicaciones locales (coleccionas líquidas,

pseudoquistes, abscesos) y sistémicas (fallas orgánicas y sepsis secundarias a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). La mortalidad aproximada de la PA grave es de 30 por ciento(26). En el Perú en el año 2000 la mortalidad de la PA fue aproximadamente 0.9 por 100000 Habitantes(20).

2.2.2) EPIDEMIOLOGIA

Su incidencia oscila entre 1 y 5 casos por cada 10.000 personas al año. Entre sus principales causas, la enfermedad de las vías biliares y el alcoholismo son las más comunes y son responsables de más del 70% de los casos. Otras causas más raras son responsables de cerca del 10% de los casos, pero para el resto la causa es desconocida(40). La incidencia de esta enfermedad varía según los criterios diagnósticos utilizados y las áreas geográficas estudiadas. Según algunos trabajos prospectivos aparecidos recientemente, es de 281 casos x 106 habitantes/año en Dinamarca (1978-1979), 195 casos x 106 habitantes/año en el Reino Unido (1981-1982) y de 383 casos x 106 habitantes/año en España (1983-1986). Cuando este análisis se realiza sobre datos de autopsia la pancreatitis aguda llega a ser del 0,35%, pero en estos casos debe considerarse que sólo se valoran los episodios graves, los cuales representan un porcentaje mínimo, pues ha de calcularse la cantidad de pancreatitis leves, moderadas e incluso graves que sobreviven. Esta enfermedad es con frecuencia motivo de consulta en los centros de urgencia como causa de abdomen agudo, y es importante realizar un diagnóstico correcto, ya que, en ocasiones, de éste depende una adecuada indicación quirúrgica. Su prevalencia no ha podido relacionarse con la raza, rasgos constitucionales u ocupación laboral. No existe unanimidad respecto al predominio sobre un sexo u otro, y en

cuanto a la edad, la máxima incidencia se observa entre la cuarta y la sexta décadas(38).

2.2.3) FACTORES DE RIESGO DE LA PANCREATITIS AGUDA GRAVE

Los factores de riesgo propios del paciente son edad avanzada, consumo de alcohol, primer episodio y obesidad (por lipotoxicidad de la grasa)(41,42).

2.2.4) ETIOLOGÍA

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad con un amplio espectro clínico. En la mayoría de los casos la enfermedad es leve, autolimitada y mejora en pocos días con medidas terapéuticas sintomáticas. No obstante, en algunas ocasiones se desarrolla de forma súbita como un cuadro de extrema gravedad y resistente a todo tipo de tratamientos. Esta versatilidad en la presentación, en la etiología y en la evolución clínica de la PA no ha facilitado su estudio(27).

La pancreatitis se desarrolla debido a la obstrucción de la salida de enzimas digestivas pancreáticas por la vía biliar u obstrucción del conducto pancreático (por ejemplo, cálculos biliares). El uso crónico de alcohol también puede causar espasmo del esfínter de Oddi y formación de tapones de proteínas en los conductos pancreáticos, lo que resulta en la obstrucción. La pancreatitis también puede ser el resultado de lesión celular directa de las drogas o infección viral(39); la infección por *Áscaris lumbricoides* es el origen de la pancreatitis en el 10%-20% de los pacientes en poblaciones asiáticas(43).

CÁLCULOS BILIARES

El 30-75% de las causas de esta enfermedad se relacionan con la litiasis biliar, debido al paso de los cálculos vesiculares al colédoco y a su impactación temporal en la papila de Váter, hecho que es favorecido por la existencia, en alrededor del 65% de los individuos, de un conducto común para los últimos milímetros del colédoco y del conducto de Wirsung(38). La frecuencia de la pancreatitis aguda es inversamente proporcional al tamaño de los cálculos. La persistencia de los cálculos en las vías biliares o la ampolla se asocia a agravamiento de la enfermedad. Un cálculo impactado favorece el reflujo de bilis al conducto pancreático u ocluye el orificio del mismo. La microlitiasis (cristales en la bilis) es causa de pancreatitis recurrente, aunque el mecanismo preciso implicado en ello no se conoce con exactitud. La microlitiasis es frecuente tras períodos de ayuno prolongado, nutrición parenteral total, pérdida rápida de peso y uso de fármacos como octreótido y ceftriaxona. El proceso puede identificarse por la presencia de barro biliar en la ecografía, o por la de cristales de colesterol birrefringentes en la bilis(40). Estos cambios obstruyen el conducto pancreático, estimulan la secreción pancreática y facilitan la activación intraductal de las proteasas, iniciando así el proceso inflamatorio del páncreas(26).

OBSTRUCCIÓN PANCREÁTICA

Las alteraciones estructurales del duodeno y de la vía biliar y pancreática también se han implicado en la etiología de la pancreatitis aguda. Así, deben considerarse dentro de esta categoría la reacción fibrosa del conducto de Oddi

La disfunción del esfínter de Oddi se asocia a incremento de la presión esfinteriana, producida por aumento del tono del músculo liso o por estenosis

fibrótica, las estenosis duodenales causadas por la retracción de una úlcera péptica, por la existencia de grandes divertículos intraduodenales, la pinza aortomesentérica, el páncreas anular, una malrotación intestinal, el carcinoma duodenal o, incluso, adenomas vellosos de esta localización. La estenosis del conducto de Wirsung debida a adenocarcinoma ductal, cálculos intraductales, páncreas divisum o estenosis postraumáticas también se han descrito como causas de esta enfermedad(38).

La obstrucción de la secreción pancreática es una causa menos frecuente que las anteriores de pancreatitis aguda. El páncreas divisum es consecuencia de la incapacidad de los conductos ventral y dorsal para unirse durante el desarrollo fetal. El conducto accesorio de Santorini y las papilas menores pueden generar una alta resistencia al flujo de salida. Algunas series de pacientes con pancreatitis idiopática, notificaron hasta un 25% de casos de disfunción del esfínter de Oddi o de páncreas divisum, aunque el hecho de que esta asociación sea etiológica o meramente accidental es difícil de concretar. La pancreatitis se ha comunicado en hasta el 10% de los pacientes con cáncer de páncreas, si bien sus manifestaciones suelen ser leves. Los pacientes ancianos con pancreatitis de origen desconocido han de someterse a una cuidadosa evaluación, para descartar un posible cáncer pancreático mínimo, susceptible de resección(40).

ALCOHOL

El alcohol es la segunda causa más frecuente de pancreatitis (15%), aunque su incidencia puede variar según las áreas geográficas estudiadas, en relación con el grado de consumo de alcohol. Se ha observado que esta incidencia es más elevada en los varones que en las mujeres (consumo de este

tóxico más habitual entre los primeros). La pancreatitis aguda inducida por alcohol se produce en pacientes que consumen grandes cantidades de bebidas alcohólicas durante un plazo de entre 5 o 10 años antes de que se registre el primer episodio. No obstante, un reciente estudio ha indicado que el riesgo aumentado de padecer la enfermedad se relaciona con el consumo de sólo 25g de alcohol (2 bebidas) al día. Al parecer, una sola ingesta suficientemente importante de alcohol es capaz de provocar un episodio de pancreatitis; no obstante, en muchas ocasiones lo que se produce son episodios de reagudización sobre una base de pancreatitis crónica. Cuando existe un consumo continuado e intenso de alcohol con frecuencia se comprueba, durante un episodio de pancreatitis, hiperlipemia en la analítica. En estos casos, cuando se suspende la ingesta de alcohol la cifra de lípidos recupera sus niveles normales. En otras ocasiones, a pesar de la abstinencia, los valores elevados de lípidos séricos persisten, en cuyo caso debe descartarse la posibilidad de un trastorno del metabolismo lipídico(38,40).

La ingesta de alcohol incrementa la secreción gástrica que al mismo tiempo incrementa la producción de secretina; esta última estimula la secreción ductal pancreática. Esto, asociado con que el alcohol provoca irritación química del ámpula de Vater con un espasmo secundario que dificulta la salida de la secreción pancreática, la cual está presente en mayor cantidad, aumenta la presión intraductal. Además, el alcohol produce cambios en la microcirculación pancreática, altera los niveles de calcio intracelulares que, a su vez, modifican el tránsito de vesículas de zimógenos dentro de las células acinares. Todos estos cambios favorecen la activación intraductal e intraacinar de las proteasas pancreáticas(26). El alcohol también puede modificar las cantidades de

proteasas potencialmente lesivas en las secreciones del páncreas. En los jugos pancreáticos de pacientes alcohólicos se han detectado aumento de las enzimas lisosómicas y de la relación tripsinógeno tripsina pancreática(40).

CAUSAS METABÓLICAS

La principal condición metabólica que se relaciona con PA es la hipertrigliceridemia (tipos I, IV y V); sin embargo, se requieren niveles séricos alrededor de 1 000 mg/dl para provocar o incrementar el riesgo a desarrollar PA, mientras que los niveles inferiores a 200 mg/dl tienden a prevenirlos. Actualmente se considera que la pancreatitis se produce como consecuencia de los efectos nocivos de los ácidos grasos liberados a la circulación pancreática o al parénquima por acción de la lipasa pancreática(43). La hipercalcemia es la segunda causa más común de PA de origen metabólico, por lo general se vincula con hiperparatiroidismo. Los niveles elevados de calcio favorecen el acúmulo y activación de tripsina dentro del acino pancreático(26).

FÁRMACOS Y TOXINAS

La lista de medicamentos que se relacionan con PA es vasta; no obstante, establecer una relación causal certera es difícil, pues por lo regular se requiere exponer al sujeto al agente “sospechoso” para verificar su función etiológica, lo cual no siempre es posible(23).

Entre los fármacos y toxinas relacionados con la pancreatitis aguda se cuentan insecticidas, metanol, organofosforados y el veneno de un escorpión propio de las Antillas. Algunos de estos agentes producen pancreatitis por sobrestimulación del páncreas a través de las vías colinérgicas. La familia de

medicamentos que presenta una mayor relación causal con la pancreatitis es la de los inmunosupresores, entre los que se cuentan azatioprina (y su principal metabolito, la 6-mercaptopurina), ciclosporina y tacrolimus(40). Agentes empleados en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), como trimetoprima-sulfametoxazol, pentamidina y 2',3'-didesoxiinosina, producen en ocasiones pancreatitis grave. Causantes menos frecuentes de la patología son furosemida, los diuréticos tiazídicos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, sulfasalazina y ácido 5-aminosalicílico oral. El tratamiento con estrógenos se relaciona con aumento de los niveles de triglicéridos dependiente de la dosis y con pancreatitis. Asimismo, la tetraciclina se ha asociado a pancreatitis, generalmente en pacientes con hígado graso.

Otros fármacos relacionados con el proceso, aunque con vínculos etiológicos poco claros, son corticosteroides, metildopa, procainamida, nitrofurantoína, metronidazol e interleucina 2 (IL-2)(26,40).

FACTORES GENÉTICOS

En pacientes con antecedentes familiares de pancreatitis, la posibilidad de que se registre una forma familiar de la enfermedad ha de ser tenida en cuenta. Este trastorno autosómico dominante tiene una penetrancia del 80%. La mayoría de los pacientes presentan los primeros síntomas antes de los 20 años de edad, con ataques precipitados con frecuencia por consumo de alcohol, ingesta elevada de grasas o trastornos emocionales. Los pacientes con esta patología tienen un riesgo aumentado de cáncer pancreático(40). El defecto genético más habitual es una sustitución de la arginina histidina (R122H) en 7q35, el locus del gen del tripsinógeno, que determina el desarrollo de resistencia a la hidrólisis de

tripsina; no obstante, otras mutaciones relacionadas con el gen del tripsinógeno también predisponen a padecer pancreatitis. Asimismo, se registran mutaciones genéticas esporádicas en virtud de las cuales, hasta un 11 % de los individuos mutación –positivos pueden ser portadores silentes. Otra mutación que predispone a pancreatitis es la del gen inhibidor de secreción de tripsina pancreática (inhibidor de la proteasa serina kazal tipo I; en inglés SPINK 1)(44).

La pérdida de función del gen inhibidor puede deteriorar la inhibición de la tripsina activada en las células acinares. La mutación de sentido erróneo SPINK 1 en el codón N34S, relativamente frecuente, es tal vez un modificador de la enfermedad más que una causa de pancreatitis, considerando que la prevalencia de la mutación N34S del gen SPINK1 (~2%) es bastante mayor que la de la pancreatitis (0,006%) y que el fenotipo de la pancreatitis no es diferente con mutación N34S del gen SPINK1 homocigótica o heterocigótica. Sin embargo, las mutaciones específicas de SPINK1, en combinación con otras mutaciones heredadas, como la del gen del receptor sensor del calcio, pueden ser causa de pancreatitis(44). Las mutaciones en el regulador transmembrana de la fibrosis quística también dan lugar a pancreatitis. Es característico que la fibrosis quística degenera en enfermedad e insuficiencia pancreática, hecho que se da en un 20% de los casos, pero rara vez deriva en pancreatitis. Recientemente se ha identificado, en pacientes heterocigóticos sin enfermedad pulmonar, un segundo fenotipo, que incluye la pancreatitis aguda recurrente y la pancreatitis crónica precoz.

TRAUMATISMOS Y FACTORES IATROGÉNICOS

La mayoría de los casos de pancreatitis inducida por traumatismo se debe a una lesión contusa y no a una penetrante. La pancreatitis postoperatoria se relaciona a menudo con técnicas que implican manipulación del páncreas, de la región periampular o de ambos. La reducción de la perfusión vascular (shock) que se registra en ocasiones cuando el procedimiento quirúrgico va asociado a hipotensión o hipoperfusión, también puede dar lugar a pancreatitis. La hiperamilasemia y el dolor abdominal son frecuentes después de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), aunque las manifestaciones de pancreatitis en este caso quedan limitadas al 5% de los casos(45).

FACTORES IDIOPÁTICOS

Otras causas poco habituales de pancreatitis son las enfermedades autoinmunes, los trasplantes renal y cardíaco, y las infecciones por parotiditis y coxackievirus. La infección por citomegalovirus da lugar a veces a inflamación del páncreas en pacientes con SIDA. Aunque el 20% de los pacientes se clasifican como afectados por pancreatitis de origen desconocido, cabe esperar que la generalización del uso de la manometría del esfínter de Oddi, del análisis de cristales biliares y de las pruebas genéticas haga que este porcentaje sea menor en el futuro(40).

2.2.5) FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista patológico, se reconocen dos categorías morfológicas: la pancreatitis intersticial aguda y la pancreatitis hemorrágica

aguda. Esta última se asocia a morbilidad y mortalidad mayores. El mecanismo responsable de la pancreatitis aguda no se conoce con precisión. Sin embargo, el proceso fundamental para la transformación de la lesión inicial en pancreatitis parece ser la activación intracelular de las enzimas digestivas y la autodigestión(46).

La compleja secuencia de cambios celulares que da lugar a la pancreatitis se inicia en las células acinares. La conversión intracelular de los zimógenos pancreáticos en enzimas activas se produce probablemente a través de varias vías, incluidas: 1) conversión del tripsinógeno en tripsina por acción de la hidrolasa lisosomal catepsina B; 2) interrupción de la señalización del Ca_2 , y 3) autoactivación del tripsinógeno. En modelos experimentales, la hiperestimulación del páncreas puede dar lugar a la fusión de lisosoma y zimógenos en el interior de grandes vacuolas, seguida por la activación de enzimas y el desarrollo de una lesión intracelular aguda. La catepsina B es una enzima lisosomal capaz de activar la conversión del tripsinógeno en tripsina. A continuación, esta última cataliza la conversión de numerosas proenzimas en sus formas activas, que por su parte son responsables de la mayoría de las complicaciones de la pancreatitis aguda. El Ca_2+ intracelular también desempeña un papel destacado en el desarrollo de la pancreatitis aguda. El aumento del Ca_2+ intracelular y la interrupción de la señalización de Ca_2+ se producen en la pancreatitis inducida por hiperestimulación cerúlea y por obstrucción del conducto pancreático(32,34,39). Este aumento se asocia a vacuolización de las células acinares y autoactivación del tripsinógeno, mediada por translocación de la adenosintrifosfatasa vacuolar a los compartimentos de membrana en la célula acinar, y la consiguiente acidificación de los compartimentos intracelulares(47).

El páncreas dispone de diversos mecanismos de seguridad para hacer frente al problema de la autoactivación de los zimógenos. Uno de ellos es el inhibidor de tripsina secretorio pancreático (PSTI), que se encuentra en los gránulos secretores. El PSTI se fija al sitio activo de la tripsina en una relación de 1:1, e inhibe su actividad. Cuando se ha activado más del 10% del tripsinógeno, este mecanismo inhibidor pierde su eficacia. Así pues, cualquier trastorno o agente que afecte de forma negativa o sobrepase el alcance de este mecanismo de protección puede ser causa de pancreatitis. Durante la pancreatitis, se generan y se liberan mediadores inflamatorios como las citocinas(48) (entre ellas el factor de necrosis tumoral- α y el factor activador de plaquetas) y las quimiocinas (como la IL-6). Estos agentes estimulan la adscripción de células inflamatorias, potencian su activación y su adherencia a la pared vascular o, directamente, causan lesión celular. La generación de mediadores proinflamatorios puede dar lugar a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica(49). Una significativa activación leucocitaria puede determinar la lesión en un órgano distante y el desarrollo de una insuficiencia multiorgánica. El SIRS y la infección pancreática son las dos principales causas de muerte por pancreatitis.

ETAPA DE INICIO.

Dura algunas horas, y durante ésta ocurren cambios y alteraciones fisiológicas que favorecen la activación prematura y anormal de las enzimas pancreáticas. La autoactivación del tripsinógeno marca el inicio de la PA. Esta activación prematura antecede al reclutamiento de polimorfonucleares y a la respuesta inflamatoria generalizada. La autoactivación del tripsinógeno en la PA

ocurre dentro de las células acinares; se cree que esta activación se debe a un bloqueo en la secreción de los gránulos de zimógeno y a una acumulación progresiva de éstos en la membrana apical, lo que provoca una fusión entre los gránulos de zimógeno y enzimas lisosomales, con lo que se permite la interacción entre el tripsinógeno y la catepsina B, la cual activa al primero(26).

ETAPA TEMPRANA.

Comprende cerca de las dos primeras semanas de la PA, donde la activación anormal de las enzimas pancreáticas provoca alteraciones en la microcirculación, activación de macrófagos, en algunos casos diversos grados de necrosis; además se inicia una respuesta inflamatoria local y sistémica. La intensidad de esta respuesta inflamatoria se caracteriza por la secreción de sustancias proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1, 2, 6) y antiinflamatorias (interleucina 10), es la que determina la gravedad del cuadro, siendo aquellos pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con una o más complicaciones locales o sistémicas los que se consideran graves(27). Al inicio la respuesta inflamatoria se localiza en el páncreas y, en algunos casos, se generaliza al provocar infiltrados inflamatorios en órganos distantes, favoreciendo el desarrollo de una o más fallas orgánicas. Hasta 44% de las muertes que se observan en un evento de PA ocurre durante las primeras dos semanas de evolución; alrededor de 26% de éstas son secundarias a falla orgánica, y 5% a infección(26).

ETAPA TARDÍA.

Comprende las semanas tres y cuatro de evolución. En los casos graves que desarrollaron síndrome de respuesta inflamatoria sistémica intenso, suele presentarse alguna falla orgánica y/o necrosis pancreática extensa. Además, permanecen en ayuno por tiempo prolongado. Estos factores favorecen la translocación bacteriana intestinal, infección de la necrosis y desarrollo de infecciones locales y sistémicas, que son la principal complicación, y responsables de más de un tercio de las muertes que se observan aquí(26).

2.2.6) CUADRO CLÍNICO

Los síntomas típicos de la pancreatitis aguda son dolor abdominal, náuseas y vómitos(50). El dolor suele aparecer primero y permanece constante, sin el patrón de recrudescencia y remisiones propio del cólico intestinal o renal(51).

El dolor se localiza con frecuencia en el epigastrio, con irradiación al centro de la espalda(50–52). Es característico que se prolongue de unas horas a pocos días y no remite al vomitar. En función de la gravedad del ataque, los hallazgos abdominales varían, desde una mínima sensibilidad local a una significativa sensibilidad de rebote, con defensa y distensión abdominales(40).

El dolor es causado por edema, que distiende los conductos pancreáticos y la cápsula; irritación química e inflamación del peritoneo; y la irritación u obstrucción de la vía biliar. La fiebre y leucocitosis acompañan a la respuesta inflamatoria. Las náuseas y los vómitos son causadas por hipermotilidad o íleo parálitico secundario a la pancreatitis o peritonitis(39). El íleo intestinal hace que los ruidos intestinales estén a menudo disminuidos o ausentes. La ictericia se presenta incluso sin pancreatitis inducida por cálculos, como consecuencia de la

compresión del colédoco por parte del páncreas edematoso. En episodios graves, se registran hipotensión, taquipnea, taquicardia e hipertermia. La fiebre suele ser inferior a 38,5 °C. En el examen de la piel es posible observar áreas sensibles de induración y eritema, debidas a necrosis de la grasa subcutánea.

La distensión abdominal acompaña hipermotilidad intestinal o íleo paralítico y la acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal (ascitis). La hipotensión y shock producen con hipovolemia y SIRS. Taquipnea y la hipoxemia son indicativos de la ascitis, la irritación diafragmática, o complicaciones respiratorias. En casos severos, la hipovolemia disminuye el flujo sanguíneo renal suficiente como para poner en peligro la perfusión renal también puede ocurrir si el glucagón se libera de las células dañadas en el páncreas. El SIRS y en cuenta la insuficiencia múltiple de órganos para la mayoría de las muertes con pancreatitis grave(39). En la pancreatitis necrosante grave, ocasionalmente aparecen extensas equimosis en los costados (signo de Grey), o en el área umbilical (signo de Cullen). Tales equimosis se deben a la disección de sangre derivada de la localización retroperitoneal del páncreas a lo largo de los planos fasciales.

2.2.7) LABORATORIO

El diagnóstico de la pancreatitis se basa en los hallazgos clínicos, la identificación de trastornos asociados, estudios de laboratorio y técnicas de imagen (TAC, resonancia magnética y la ecografía), nivel de lipasa sérica elevada es el marcador de diagnóstico primario de pancreatitis aguda. el nivel de lipasa en suero aumenta dentro de 4 a 8 horas de aparición de los síntomas clínicos y disminuir el plazo de 8 a 14 días. Nivel de amilasa en suero es elevado,

pero no es diagnóstico de la gravedad o la especificidad de la enfermedad. Los niveles séricos de tripsina son muy específicos para la pancreatitis, pero la prueba no es ampliamente proteína C reactiva. procalcitonina, nitrógeno de urea en sangre, y el Índice de Gravedad de la cabecera en el infarto agudo de Pancreatitis son predictores de severidad(39).

AMILASA SÉRICA

El diagnóstico de pancreatitis aguda se basa en los hallazgos y es apoyado por una elevación de la amilasa y la lipasa séricas. La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda, aunque no todos, presentan hiperamilasemia.

Es característico que los niveles séricos de amilasa aumenten rápidamente en un plazo de entre 2 y 12 horas en un ataque, para posteriormente disminuir de forma gradual durante los 3-5 días siguientes, hasta recuperar sus valores normales. Su sensibilidad es del 83% , su especificidad del 88% y su valor predictivo positivo del 65%(23).

La magnitud de la hiperamilasemia carece de valor pronóstico. No se trata de un signo específico de la pancreatitis, pero las elevaciones significativas de la amilasa sérica (más de tres veces el límite superior de los valores normales) corrobora el diagnóstico de pancreatitis en un paciente con dolor abdominal intenso. Además de la pancreatitis aguda, la hiperamilasemia, en este caso de magnitud moderada, puede deberse a obstrucción, perforación o infarto del intestino delgado; úlcera duodenal perforada; o liberación de amilasa a la circulación desde procedencias no gastrointestinales, como el pulmón, las trompas de Falopio y las glándulas salivales. Como alternativa, la hiperamilasemia puede tener su origen en la liberación de amilasa por parte de

ciertos tumores, o bien en la reducción del aclaramiento renal secundaria a insuficiencia renal. La hiperamilasemia pancreática se registra igualmente tras la realización de una CPRE o por el paso de cálculos por el colédoco, incluso en ausencia de pancreatitis. La macroamilasemia, un trastorno poco usual pero no raro, produce ocasionalmente elevación aislada de la amilasa sérica. En esta alteración, la amilasa se fija a una proteína sérica anómala; el complejo no es aclarado por el riñón, y de ello resulta la hiperamilasemia. Ha de sospecharse de macroamilasemia cuando la hiperamilasemia va asociada a bajos niveles de amilasa en orina. La hipertrigliceridemia puede dar lugar a una falsa medición baja de amilasa: la dilución del suero enmascara el nivel elevado de amilasa sérica. La actividad de la amilasa en la sangre está conformada por isoenzimas procedentes del páncreas y las glándulas salivales. La isoamilasa pancreática suele ser responsable de aproximadamente el 40% de la actividad de la amilasa sérica. En la pancreatitis aguda, la isoamilasa pancreática sérica está sustancialmente aumentada. Por desgracia, tales incrementos se registran también en otras patologías, como lesiones intestinales e insuficiencia renal, por lo que sus niveles son inespecíficos(23,38,40).

LIPASA SÉRICA

Durante la pancreatitis aguda, los niveles de lipasa sérica aumentan en paralelo a los de amilasa. La lipasa en suero se mantiene elevada durante más tiempo que la amilasa, por lo que puede ayudar a establecer un diagnóstico de pancreatitis aguda después de que el ataque haya pasado(53). Además, los niveles de lipasa en pacientes con macroamilasemia o parotiditis son normales.

Aunque no completamente específica de la pancreatitis, la lipasa sérica ha reemplazado a la amilasa como prueba única de elección en el diagnóstico de esta enfermedad. Su sensibilidad es de 94%, su especificidad del 96% y su valor predictivo positivo del 86%. Los valores elevados de lipasa y de tripsina sérica suelen ser diagnósticos de pancreatitis aguda; estas pruebas son especialmente útiles en los pacientes con hiperamilasemia de origen no pancreático(23,38).

OTRAS PRUEBAS SANGUÍNEAS

Las pruebas de laboratorio de rutina en pacientes con pancreatitis aguda de moderada a grave suelen detectar leucocitosis. La hiperglucemia leve transitoria es frecuente, y se produce cuando un exceso de glucagón es liberado por las células alfa de los islotes de Langerhans. La hipercalcemia es en general debida a extravasación de calcio fijado a albúmina, no ionizado, procedente de las superficies inflamadas del retroperitoneo y, en ocasiones, del peritoneo(30).

Esta forma de hipocalcemia es frecuente, no suele generar síntomas y no requiere tratamiento. En la pancreatitis necrosante, la hipocalcemia es a veces más grave, por la pérdida de calcio ionizado en las zonas de necrosis grasa del páncreas y el tejido peripancreático. La hiperbilirrubinemia y las elevaciones de los niveles séricos de aminotransferasa y fosfatasa alcalina se dan en un 50% de los pacientes, debido a la compresión del colédoco por el páncreas inflamado o por la colestasis no obstructiva que acompaña a la enfermedad grave. En presencia de pancreatitis, el aumento de las enzimas hepáticas, sobre todo de la alanina transferasa en más de tres veces su valor normal, es indicativo de causas biliares. La hipoalbuminemia puede deberse a extravasación de albúmina desde las superficies retroperitoneal y peritoneal(40).

El nivel de triglicéridos séricos debe medirse en todos los pacientes, dadas sus implicaciones etiológicas y su función en la interpretación de valores de amilasa sérica normales no esperadas. Es poco probable que niveles de triglicéridos inferiores a 500 mg/dl sean inductores de pancreatitis. Por ejemplo, la mayor parte de los individuos que mantienen un consumo abusivo de alcohol presentan elevaciones moderadas y transitorias, posiblemente como epifenómeno, pero no como etiología de la pancreatitis(32).

PRUEBAS DE ORINA

La relación de aclaramiento de amilasa a creatinina en orina aumenta del 3 al 10% en la pancreatitis aguda. Incluso una insuficiencia renal moderada puede interferir con la exactitud y la especificidad de esta prueba. La excreción urinaria de amilasa no se ve incrementada en pacientes con microamilasemia.

Así pues, la amilasa en orina y la relación de aclaramiento de amilasa a creatinina sólo se usan clínicamente para diagnosticar la macroamilasemia(40).

2.2.8) IMÁGENES

RADIOGRAFÍAS DE TÓRAX Y ABDOMEN

Las radiografías de tórax y abdomen estándar y en posición ortostática pueden obtenerse en pacientes en los que se sospeche una posible pancreatitis aguda. Las radiografías de tórax ponen de manifiesto derrames pleurales y atelectasias basales. La opacificación pulmonar bilateral con corazón de tamaño normal es el signo característico del síndrome de dificultad respiratoria del adulto(43). Las radiografías abdominales son necesarias para descartar enfermedades no pancreáticas, como la perforación intestinal. Los patrones de

gas intestinal pueden ser indicativos de íleo, que a veces adopta el aspecto de un asa dilatada aislada del intestino delgado que cubre el páncreas (asa centinela) o de una dilatación en el colon transversal, con terminación súbita de la columna de gas en la flexura esplénica (signo de colon límite), cuando un proceso inflamatorio afecta al ligamento frenocólico(40).

ECOGRAFÍA Y TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La ecografía y la TC desempeñan un importante papel en el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda. La ecografía es el medio no invasivo preferido para detectar una colelitiasis, aunque resulta menos fiable para la visualización de un cálculo en un conducto biliar. El páncreas inflamado puede aparecer hipoecoico, como consecuencia del edema en el parénquima. Sin embargo, la visualización del páncreas se ve limitada por el gas intestinal o por tejido adiposo en el 30-40% de los casos(43). La TC es la modalidad radiográfica de elección para evaluar la extensión y la localización de las complicaciones de la pancreatitis. La inflamación pancreática puede observarse como un agrandamiento pancreático, no homogéneo del parénquima pancreático, o con infiltración líquida en la grasa pancreática, que se aprecia en un 90% de los casos. La TC dinámica con administración simultánea de un bolo de contraste intravenoso resulta útil para evaluar la gravedad de la pancreatitis(6), ya que pone de manifiesto la mala perfusión del órgano, que puede ser indicativa de necrosis pancreática. El hallazgo de necrosis en la TC identifica a los pacientes que presentan riesgo aumentado de infección pancreática y muerte.

RESONANCIA MAGNÉTICA Y COLANGIOPANCREATOGRFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE)

La CPRE no sirve para establecer el diagnóstico de pancreatitis aguda, pero es muy útil en el diagnóstico y tratamiento de los cálculos biliares en pancreatitis. Puede usarse también en la investigación de pacientes con pancreatitis recurrente de origen desconocido. Resulta especialmente eficaz en el diagnóstico de la pancreatitis crónica leve, el páncreas divisum o la enfermedad del esfínter de Oddi. No obstante, hay que hacer constar que en el 5% de los pacientes sometidos a CPRE se desarrolla pancreatitis. El riesgo de desarrollo de la enfermedad aumenta de forma significativa en mujeres con bilirrubina sérica normal, en pacientes en los que se sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, y en los que presentan antecedentes de pancreatitis por CPRE. De hecho, los pacientes con menor probabilidad de padecer una patología de tipo obstructivo son los que mantiene), un mayor riesgo de desarrollo de pancreatitis tras CPRE, incluso si la técnica se aplica sólo a efectos diagnósticos.

Dado que actualmente se dispone de nuevas técnicas, como la CPRM y la ecografía endoscópica (EE) éstas son preferibles a la CPRE en pacientes con signos confusos de obstrucción biliar, sobre todo si presentan riesgo elevado de pancreatitis post-CPRE(40).

2.2.9) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pancreatitis aguda debe diferenciarse de múltiples afecciones que pueden ser causa de dolor abdominal, náuseas y vómitos en especial víscera perforada, obstrucción intestinal, isquemia mesentérica y colecistitis. Cada uno de estos procesos se caracteriza por la elevación de los niveles de

amilasa/lipasa, por lo que pueden ser difíciles de distinguir de la pancreatitis aguda(26). Entre los rasgos que favorecen el diagnóstico de esta última se cuentan un aumento equivalente al doble o el triple de lo normal en el nivel sérico de amilasa(40), signos de inflamación pancreática en la TC, ausencia de aire libre en la radiografía simple o la TC abdominales, y mejora con tratamiento no quirúrgico. Si las dudas y el deterioro clínico se mantienen, en ocasiones es necesaria una intervención quirúrgica para establecer el diagnóstico.

2.2.10) EVALUACIÓN CLÍNICA Y FISIOLÓGICA

Evaluación de la gravedad Entre los 200.000 pacientes que son hospitalizados anualmente en Estados Unidos con pancreatitis aguda, aproximadamente un 20% presenta un cuadro grave. En contraste con la pancreatitis aguda leve, que presenta una mortalidad inferior al 1 %, la tasa de mortalidad para la forma grave de la enfermedad es mucho más alta: del 10% en pancreatitis estéril y del 25% en necrosis pancreática infectada(40). Así pues, es importante determinar la gravedad de la pancreatitis aguda para prever la evolución del paciente y anticiparse a posibles complicaciones. La información pronóstica sobre pruebas de laboratorio específicas, valoración clínica y fisiológica, y la aportada por la TC, deben guiar el uso de la profilaxis antibiótica, las pruebas de imagen más urgentes de las vías biliares y la CPRE precoz.

Pruebas de laboratorio Las pruebas sanguíneas de rutina, como el nivel sérico de lipasa amilasa o el recuento leucocitario, aportan escasa información pronóstica, mientras que marcadores como el péptido de activación del tripsinógeno (TAP, por sus siglas en inglés), sérico o urinario, y la proteína C reactiva contribuyen a la distinción de las pancreatitis leve y grave. La elastasa

específica de neutrófilos y la IL-6 son liberadas por las células inflamatorias, y su nivel está elevado en sangre durante las 12 primeras horas de la pancreatitis aguda(54). Estas elevaciones guardan correlación con la gravedad del proceso.

La proteína C reactiva es inducida por la IL-6 y es un marcador tardío que permite diferencias a los pacientes con enfermedad grave en el segundo día de hospitalización(55). Un pico de más de 210 mg/l entre los días 2 y 4 o de más de 120 mg/l al final de la primera semana pueden ser tan predictivos como el sistema de puntuación de factores múltiples.

Por dos décadas se ha empleado la clasificación de Atlanta de 1992 para definir la pancreatitis aguda grave con fines clínicos y de investigación(2). Al reconocer los problemas de la clasificación de Atlanta, recientemente se han desarrollado dos nuevas clasificaciones para definir la pancreatitis aguda grave mediante el consenso de expertos internacionales en pancreatología. Estas son la clasificación de Atlanta revisada (CAR)(12) y la clasificación basada en determinantes (CBD)(56). Aunque ambas clasificaciones hacen hincapié en la importancia del fallo orgánico persistente (aquel que dura más de 48 h) en la definición de la pancreatitis aguda grave, se diferencian en la importancia otorgada a la necrosis infectada y enfermedades concomitantes. A pesar de estas diferencias, dos estudios distintos han comparado la CAR y CBD sin encontrar diferencias en su capacidad de predecir mortalidad y necesidad de cuidados intensivos. Se demostró que la CBD era mejor para predecir la necesidad de intervención, y la CAR, la duración del ingreso hospitalario(57).

Como la necesidad de intervención está determinada en gran medida por la sospecha de necrosis infectada, el rendimiento de la CBD en cualquier cohorte de pacientes estará basado en el número y la estrategia utilizada para tratar

pacientes con necrosis infectada. El estudio de Nawaz et al, tenía casi cuatro veces más pacientes con necrosis infectada que el de Acevedo-Piedra et al. (8 frente a 2,8%), mientras que el estudio de la India que validó prospectivamente la CBD en una cohorte de pacientes presentó un 11% de necrosis infectadas(58).

Como el estudio de Nawaz y el indio incluían pacientes trasladados de otros centros (no en el caso del de Acevedo Piedra)(59), sus grupos claramente acumulaban más pacientes con necrosis pancreática y, por tanto, necrosis infectada. Y, aún más importante, el número de pacientes con necrosis infectada parece estar disminuyendo. Posibles motivos de esta reducción son iniciación más precoz de la nutrición enteral, tratamiento antibiótico más intensivo para las infecciones extrapancreáticas, especialmente bacteriemia, que podría prevenir la «siembra» de la necrosis pancreática, y el reconocimiento de que la ausencia de una prueba no invasiva precisa para diagnosticar necrosis infectada resulta en la clasificación errónea de muchos pacientes con necrosis estéril y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como portadores de necrosis infectada.

Además, el cambio de paradigma de la cirugía precoz hacia abordajes mínimamente invasivos escalonados en los pacientes con necrosis infectada ha resultado en un descenso significativo de la mortalidad. Todos estos puntos cuestionan la clasificación de la necrosis infectada como «grave» o «crítica» según la CBD y apuntan a que las diferencias entre CAR y CBD podrían desvanecerse con el tiempo y estudios comparativos de mayor tamaño.

Se ha evaluado la capacidad de numerosos parámetros de laboratorio en las primeras 24 h del ingreso para predecir pancreatitis aguda grave. La hemoconcentración al ingreso (hematocrito > 44%) o la imposibilidad de reducir el hematocrito antes de que transcurran 24 h del ingreso se describieron como

factores predictivos de necrosis pancreática en varios estudios(60,61), pero no en otros(62,63). Las discrepancias entre los estudios anteriores se deben probablemente al hecho de que en el hematocrito al ingreso y el desarrollo de necrosis pancreática intervienen como factores de confusión los valores basales del hematocrito, el estado del paciente en el momento del traslado(64) y momento de aparición de los síntomas en relación con la llegada al hospital.

El nitrógeno ureico en sangre (BUN) ha demostrado ser el parámetro de laboratorio individual más sólido a la hora de predecir mortalidad en la pancreatitis aguda(65). Un estudio que evaluó a 1043 pacientes encontró que BUN al ingreso > 20 mg/dl o aumento del BUN a las 24 h se asociaban con una odds ratio (OR) de 4,6 y 4,3 para la mortalidad, respectivamente. La controversia primaria sobre el BUN ha sido si su aumento se debe a la depleción del volumen intravascular o catabolismo proteico, frecuente en la pancreatitis aguda y otros trastornos inflamatorios. La proteína C reactiva (PCR) ha demostrado ser un factor predictivo de necrosis pancreática y pancreatitis aguda grave(54). Sin embargo, las concentraciones de PCR se ven influidas por hepatopatías(66), en muchos pacientes con pancreatitis aguda obesos o alcohólicos.

Las concentraciones de PCR, además, alcanzan el máximo a las 72-96 h del inicio de los síntomas, lo que limita su precisión pronóstica, puesto que los pacientes acuden típicamente tras un tiempo variable del debut de la sintomatología(55,67). Hay otros parámetros de laboratorio estudiados como marcadores pronóstico de pancreatitis aguda grave, por ejemplo, procalcitonina(68), angiopoyetina-2(69,70), e interleuquinas, pero ninguno tiene un uso clínico generalizado debido al coste, disponibilidad y ausencia de superioridad clara sobre parámetros analíticos más habituales. Aunque el

síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) se observa en el 21-72% de los pacientes con pancreatitis aguda, es el SRIS persistente (> 48 h) el que aumenta el riesgo de pancreatitis aguda grave(71,72).

Puesto que el SRIS es sencillo de calcular, barato y puede medirse varias veces durante el ingreso, se ha recomendado como herramienta para valorar la respuesta al tratamiento con la premisa de que atenuar el SRIS conducirá a menores tasas de insuficiencia orgánica y mortalidad en la pancreatitis aguda.

Desde la introducción de los criterios de Ranson en 1974(73), se han desarrollado varios sistemas de índices pronósticos, clínicos y radiológicos, para la predicción de pancreatitis aguda grave. Las limitaciones fundamentales de los criterios de Ranson son que en su creación intervino un número pequeño de pacientes con pancreatitis aguda grave, en vez de una gran población de pacientes con pancreatitis aguda de gravedad variable, y que se requieren 48 h para establecer el pronóstico. En las 3 últimas décadas, se ha hecho hincapié en el desarrollo de sistemas de índices capaces de predecir con precisión la pancreatitis aguda grave basándose en variables obtenidas durante las 24 h siguientes al ingreso. Los sistemas de índices clínicos son APACHE II y BISAP.

El índice APACHE II se ha usado para la estratificación del riesgo en la pancreatitis aguda desde 1989(74), pero no ha llegado a utilizarse de forma generalizada en la práctica clínica porque resulta engorroso y fue diseñado específicamente como instrumento de la unidad de cuidados intensivos (UCI).

El índice BISAP incorpora 5 variables habitualmente obtenidas en las primeras 24 h de ingreso: BUN > 25 mg/dl, alteración del estado mental, SRIS, edad > 60 años y derrame pleural. El índice BISAP se obtuvo y validó en dos cohortes distintas de 17.992 y 18.256 pacientes, con un área bajo la curva (ABC)

de 0,82 para la mortalidad, comparado con el ABC de 0,83 obtenida mediante el índice APACHE II en la cohorte de validación(8). Varios estudios han demostrado que el índice BISAP es tan preciso a la hora de predecir pancreatitis aguda grave como otros sistemas de índices(75–79). Existen algunos sistemas de índices radiológicos, como el grado de Balthazar y CTSI. Aunque las pruebas de imagen predicen con precisión la necesidad de intervención gracias a su revelación de complicaciones locales, los sistemas de índices radiológicos y clínicos han demostrado ser equivalentes en la predicción precoz de pancreatitis aguda grave(10,80). Por tanto, las directrices recientes realizadas por la International Association of Pancreatology (IAP)/ American Pancreatic Association (APA) recomiendan realizar pruebas de imagen solo en aquellos pacientes con sospecha de complicaciones o que presenten deterioro clínico durante el ingreso(81).

En el 2012 en la clasificación de pancreatitis en ATLANTA se ha recomendado el uso de la escala Marshall modificado(12) con la finalidad de detectar de forma temprana datos de disfunción orgánica que agravan el pronóstico del paciente. La escala valora estos parámetros: renal, cardiovascular y respiratorio y clasifica al paciente con Pancreatitis Aguda en falla orgánica o sin falla orgánica, sinónimos de grave o leve, respectivamente. Si bien la presencia o no de falla de órganos es lo que define a un paciente portador de una pancreatitis severa, los scores tienen utilidad para poder realizar un tamizaje precoz de que paciente requiere manejo en UCI, alimentación enteral precoz o de más exámenes diagnósticos de severidad(82), dentro de los exámenes que usa este score se encuentran el PA2/FIO” que nos indica si hay SDRA O injuria pulmonar, la creatinina que indica si hay inicio de una disfunción renal, y la

presión arterial sistólica que indica si hay disfunción cardiovascular acompañado del pH que indica la acidemia del medio interno y del equilibrio ácido base.

La creatinina es un producto terminal del metabolismo de la creatina que el músculo esquelético exporta de modo continuo hacia la sangre. La tasa es proporcional a la masa de músculo esquelético y la extensión a la que esta masa se conserve constante en un individuo específico hará que su producción de creatinina sea también constante. La creatinina se filtra con libertad y no se resorbe. No obstante, el túbulo proximal secreta una cantidad pequeña. Por este motivo la creatinina que aparece en la orina representa tanto un componente filtrado como uno secretado(37).

La concentración plasmática normal de creatinina de una persona se acerca a 1 mg/dl. Permanece estable porque cada día se excreta la cantidad de creatinina que se produce. Supóngase que un día la TFG disminuye de manera repentina en 50% porque se alojó un coágulo de sangre en la arteria renal. Ese día la persona filtra sólo 50% de la cantidad normal de creatinina, de modo que la excreción de ésta también se reduce en 50%. Por tanto, si no se asume cambio alguno en la producción de creatinina, la persona entra en balance o equilibrio positivo con ésta y su concentración plasmática se eleva. Por su fácil uso y accesibilidad se usa como pronóstico y evaluación en la pancreatitis aguda(12).

2.2.11) TRATAMIENTO

Dado que no hay un planteamiento terapéutico que haya demostrado afectar a la inflamación pancreática, el principal objetivo del tratamiento de la pancreatitis aguda es proporcionar asistencia de soporte, que incluya

reanimación con líquidos, mantenimiento de un equilibrio de líquidos óptimo, y monitorización estrecha para detectar signos de complicación local y sistémica.

Más del 80% de los pacientes con pancreatitis aguda presentan enfermedad leve sin complicaciones. En ella no es necesaria la succión nasogástrica, que, no obstante, se recomienda en presencia de vómitos e íleo. Los pacientes con pancreatitis aguda leve suelen poder iniciar la alimentación por boca a los pocos días de la presentación del dolor. En tres ensayos de control aleatorizados se ha demostrado que la nutrición enteral no es sólo segura y viable, sino que también se asocia a menos complicaciones infecciosas que la parenteral, comportando además un coste menor. La nutrición nasogástrica es tan segura como la nasoyeyunal, incluso en pancreatitis graves(40).

DOLOR

Los pacientes deben recibir una medicación analgésica suficiente para controlar el dolor, El dolor abdominal puede tratarse entre 50 y 100 mg de meperidina cada 4 horas, según las necesidades. Un dolor más intenso requiere hidromorfina (de 2 a 4 mg cada 4 horas, según las necesidades), que presenta una vida media más prolongada que meperidina y puede administrarse por vía parenteral mediante una bomba de analgesia controlada por el paciente.

La principal indicación de intervención quirúrgica temprana es la incertidumbre diagnóstica en presencia de abdomen agudo. La perforación intestinal o la necrosis, que a veces se asemejan a la pancreatitis aguda hemorrágica, sólo pueden confirmarse y corregirse mediante laparotomía. La necrosis infectada también debe ser intervenida de urgencia. Suele ser necesario desbridamiento quirúrgico con drenaje(40).

REANIMACIÓN CON FLUIDOS

Aunque la reanimación con fluidos ha sido y continúa siendo el tratamiento fundamental de la pancreatitis aguda grave, los indicios que respaldan esta práctica clínica son limitados y se basan principalmente en estudios experimentales que han demostrado que la reanimación intensiva con fluidos previene la hipoperfusión microcirculatoria y, en consecuencia, complicaciones tales como el fallo orgánico y la necrosis pancreática(83–85). Sin embargo, no hay ensayos clínicos que lo demuestren. Los estudios anteriores adolecían de muchas limitaciones, como diseño retrospectivo, pequeño número de pacientes, ausencia de ajuste respecto a otras intervenciones concomitantes, tiempo variable desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso, gravedad de la enfermedad y protocolos de reanimación con fluidos(86). No obstante, hay otros posibles motivos importantes por los que aquellos estudios de reanimación con líquidos no han demostrado efectos beneficiosos en la pancreatitis aguda grave.

El primero es el concepto de «margen terapéutico», correspondiente a la liberación inicial de citocinas y mediadores proinflamatorios, en el que la reanimación intensiva con líquidos podría ser útil para prevenir la amplificación siguiente de la inflamación y extravasación capilar(48).

Es posible que un ingreso demorado respecto al inicio de los síntomas coloque a muchos pacientes con pancreatitis aguda grave fuera de ese «margen terapéutico». El segundo es el sesgo de «causa inversa», el concepto de que los pacientes con pancreatitis grave o sospecha de la misma habrían recibido mayores cantidades de líquidos y, por tanto, no es posible diferenciar si el motivo de la mala evolución posterior se debe a la cantidad de líquidos administrados o a la presencia de pancreatitis aguda grave(87).

Esto se ha ofrecido como posible explicación de los hallazgos de dos estudios previos, en los que la administración de más de 4 litros de líquido en las primeras 24 h se asociaba con fallo orgánico persistente y complicaciones respiratorias(87).

El tercer motivo es que en la pancreatitis aguda se produce a menudo el secuestro de volumen debido a la mayor permeabilidad capilar. Es posible que la simple administración de grandes cantidades de líquido solo aumente el secuestro del mismo, ya que la permeabilidad capilar persiste, y esto resulte en un mayor riesgo de complicaciones locales y sistémicas. Un estudio experimental mostró que el bloqueo del receptor de endotelina reduce la permeabilidad capilar en la pancreatitis aguda. La identificación precoz de aquellos pacientes con más riesgo de sufrir secuestro de líquido y el tratamiento mediante fármacos que reduzcan la permeabilidad capilar resultará con suerte en mejores resultados para los pacientes con pancreatitis aguda grave(83).

Aunque muchas directrices de sociedades científicas ponen el acento en el tratamiento intensivo y precoz con fluidos(88,89), las directrices recientes (IAP/APA) dan recomendaciones detalladas sobre el tipo y velocidad de la administración de cristaloides, así como medidas para vigilar la respuesta al tratamiento. Proponen administrar líquidos a una velocidad de 5-10 ml/kg/h hasta conseguir determinados objetivos clínicos y analíticos y el uso de solución de Ringer lactato, de acuerdo con un estudio que demostró valores significativamente menores de PCR y SRIS a las 24 h con el uso de solución de Ringer lactato, comparado con salino. Los parámetros empleados para evaluar la respuesta son: frecuencia cardíaca, presión arterial media, diuresis, hematocrito (objetivo: 35-44%) y BUN (objetivo < 20 mg/dl). También

recomendaron el uso de vigilancia invasiva del volumen intravascular en los pacientes de UCI(81).

NUTRICIÓN

El reposo intestinal es una de las medidas terapéuticas habituales en la pancreatitis aguda. Resulta eficaz para los pacientes con pancreatitis aguda leve, ya que pasan rápidamente a ingerir dieta tras unos días de ingreso. A los pacientes con pancreatitis aguda grave se les dejaba clásicamente en reposo intestinal durante largos períodos de tiempo. La disfunción de la barrera intestinal es frecuente en la pancreatitis aguda grave, y puede resultar en SRIS, así como en infecciones sistémicas y pancreáticas debido al paso de bacterias a través de la mucosa intestinal(83).

Los primeros estudios experimentales demostraron que la nutrición yeyunal precoz mejora la función de barrera intestinal y previene el paso de bacterias. Este fue también el resultado de un estudio que demostró que la nutrición yeyunal hipocalórica resultaba en un número significativamente menor de complicaciones sépticas, comparado con la nutrición parenteral(90). Aunque solo el 3% de los pacientes de dicho estudio tenía pancreatitis aguda grave, se encontraron hallazgos similares en este subgrupo. Un metaanálisis de 8 estudios que sumaba 381 pacientes con pancreatitis aguda grave demostró tasas significativamente menores de mortalidad, insuficiencia orgánica, infección e intervenciones quirúrgicas en aquellos distribuidos aleatoriamente a recibir nutrición enteral, comparado con la parenteral.

Se eligió la vía nasoyeyunal en vez de la nasogástrica para reducir teóricamente la secreción pancreática, sin embargo, un estudio de pacientes con

pancreatitis aguda grave, que recibieron nutrición por sonda nasogástrica en las primeras 48 h de ingreso, demostró que esta se tolera bien y no se asocia con deterioro clínico. Un estudio de seguimiento comparó 27 y 23 pacientes con pancreatitis aguda grave asignados de forma aleatoria a recibir alimentación nasogástrica y nasoyeyunal respectivamente, y no encontró diferencias en los índices APACHE II, PCR y dolor evaluado según la escala visual analógica(91).

El comienzo de la nutrición enteral en las 48 h siguientes al ingreso en pacientes con pancreatitis aguda grave, real y predicha, se asociaba con tasas significativamente menores de infecciones sistémicas y pancreáticas, así como de mortalidad, en un metaanálisis de 11 estudios y 775 pacientes. Esta medida también ha recibido el respaldo de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) reciente en el que el comienzo precoz (< 48 h) de la nutrición enteral se asociaba con menos mortalidad, insuficiencia respiratoria, necesidad de UCI y necrosis infectada que el comienzo demorado (> 48 h). Aunque un estudio anterior de probióticos en pacientes con predicción de pancreatitis aguda grave mostró una mayor mortalidad(92), un metaanálisis posterior de seis estudios que sumaban 536 pacientes no ha demostrado ni beneficios ni perjuicios asociados al uso de probióticos, pero es cierto que los estudios eran muy heterogéneos.

ANTIBIÓTICOS PROFILÁCTICOS

Muchos estudios han evaluado la profilaxis antibiótica en pacientes con necrosis pancreática como medio para prevenir infecciones secundarias. Sin embargo, los datos científicos referentes a esta práctica son limitados. Un metaanálisis reciente de 14 ECA con 841 pacientes con PA grave no encontró descensos de necrosis infectadas, infecciones extrapancreáticas, mortalidad o

intervenciones quirúrgicas con el uso de antibióticos profilácticos(93). Estos ECA presentaban múltiples limitaciones y, curiosamente, un estudio demostró una relación inversa entre calidad del estudio y reducción del riesgo absoluto de mortalidad.

Es importante diferenciar el uso de antibióticos profilácticos para prevenir infecciones secundarias de la necrosis del uso de antibióticos para tratar infecciones extrapancreáticas confirmadas, que un estudio cifró en el 24% de los pacientes con pancreatitis aguda grave, y estas conllevan tasas de mortalidad equivalentes a la necrosis infectada por sí misma. Este mismo estudio describió que las infecciones extrapancreáticas y las necrosis infectadas se diagnostican con una mediana de 8 y 26 días después del ingreso, respectivamente, y las tasas de bacteriemia eran significativamente mayores en los pacientes con necrosis infectada que en otros con pancreatitis aguda(94). Por tanto, el tratamiento intensivo con antibióticos de las infecciones extrapancreáticas precozmente durante el ingreso podría prevenir la «siembra» e infección secundaria de la necrosis pancreática.

La variabilidad en la documentación y el tratamiento de las infecciones extrapancreáticas podría ser una posible explicación de las distintas conclusiones a las que llegaron los ECA previos respecto a su eficacia en la pancreatitis aguda grave. También hay que reseñar la posible importancia del momento en que se administran los antibióticos, ya que las concentraciones de antibióticos en el tejido pancreático podrían ser mayores al inicio, y posteriormente reducirse a lo largo de la evolución de la pancreatitis aguda, según modelos experimentales(83).

2.2.12) COMPLICACIONES

En pacientes que muestran signos de pancreatitis persistente latente, se debe hacer todo lo posible para descartar la necrosis pancreática infectada, la impactación de un cálculo biliar en la ampolla duodenal y la presencia, de un pseudoquiste. Si en la ecografía no se observan pseudoquiste o hipertrofia del páncreas, está indicada la realización de una TC. Ésta a veces permite detectar anomalías estructurales como pseudoquistes, necrosis pancreática o conductos dilatados, que podrían haber pasado desapercibidos anteriormente.

COMPLICACIONES LOCALES

La necrosis pancreática infectada debe sospecharse en pacientes que presentan pancreatitis aguda de moderada a grave, con empeoramiento de los síntomas tras una mejora inicial, o en los que se registran fiebre (en especial $> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) leucocitosis significativa, hemocultivos positivos u otros signos de sepsis. Si se sospecha de pancreatitis necrótica, debe procederse a TC abdominal de urgencia con contraste intravenoso(95). La infección pancreática o peripancreática, que suele presentarse al menos 10 días después del inicio de la pancreatitis, se desarrolla en un porcentaje de pacientes comprendido entre el 40 y el 70% de los que padecen necrosis pancreática. Dicha infección es la principal causa de morbilidad y mortalidad en casos de pancreatitis aguda grave.

En un metaanálisis de ocho ensayos aleatorizados se demostró que el uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro que penetran en el tejido pancreático reduce la tasa de mortalidad en pacientes afectados por esta patología(38). Si la fiebre o la leucocitosis persisten, o si aparecen después de

7-10 días del diagnóstico, sin que exista una fuente evidente de infección, se debe proceder a aspiración con aguja fina de la zona necrótica para descartar la posible infección. La observación de células polimorfonucleares y bacterias es un signo altamente significativo de necrosis pancreática infectada y debe dar paso a una intervención quirúrgica de urgencia, dado que la mortalidad en este tipo de pacientes cuando se mantienen con tratamiento conservador supera el 60%. La antibioterapia debe instaurarse o continuarse para cubrir los organismos entéricos gramnegativos y los anaerobios(40).

Entre los antibióticos con buena penetración en el tejido pancreático se cuentan imipenem, cilastatina, fluoroquinolonas y metronidazol. Los regímenes estandarizados incluyen imipenem en dosis i.v. de 500 mg 3 veces al día, pefloxacina, en dosis i.v. de 400 mg 2 veces al día, y/o metronidazol, en dosis i.v. de 500 mg 3 veces al día, durante 10 y 14 días(96). El tratamiento de la necrosis pancreática estéril es aún objeto de controversia; este tejido puede remitir o cursar de forma gradual hasta dar lugar a un pseudoquiste o una región de necrosis pancreática organizada. El 40% o más de los pacientes con necrosis persistente desarrollan infección durante su evolución. Otros pueden experimentar insuficiencia orgánica persistente, a pesar de los cuidados de apoyo prolongados. Se recomiendan una minuciosa monitorización clínica y la realización de TC repetidas, para controlar la progresión de la pancreatitis necrosante. Si el cuadro deteriora debe contemplarse la opción quirúrgica(26).

Los pseudoquistes pancreáticos se dan en un porcentaje comprendido entre el 10 y el 20% de los casos de pancreatitis aguda. El diagnóstico se establece más fácilmente mediante ecografía o TC abdominales. Los quistes más pequeños tienden a desaparecer sin ser tratados. Los que perduran más de

6 semanas y tienen más de 5 cm de diámetro suelen en cambio requerir tratamiento. La existencia de dolor intenso, extensión rápida, o complicaciones como hemorragia, escape o rotura, pueden hacer más urgente la necesidad de intervención. El drenaje quirúrgico interno al estómago o el intestino delgado suele ser el tratamiento más habitual, aunque el drenaje endoscópico o percutáneo es una opción no quirúrgica a tener en cuenta(97).

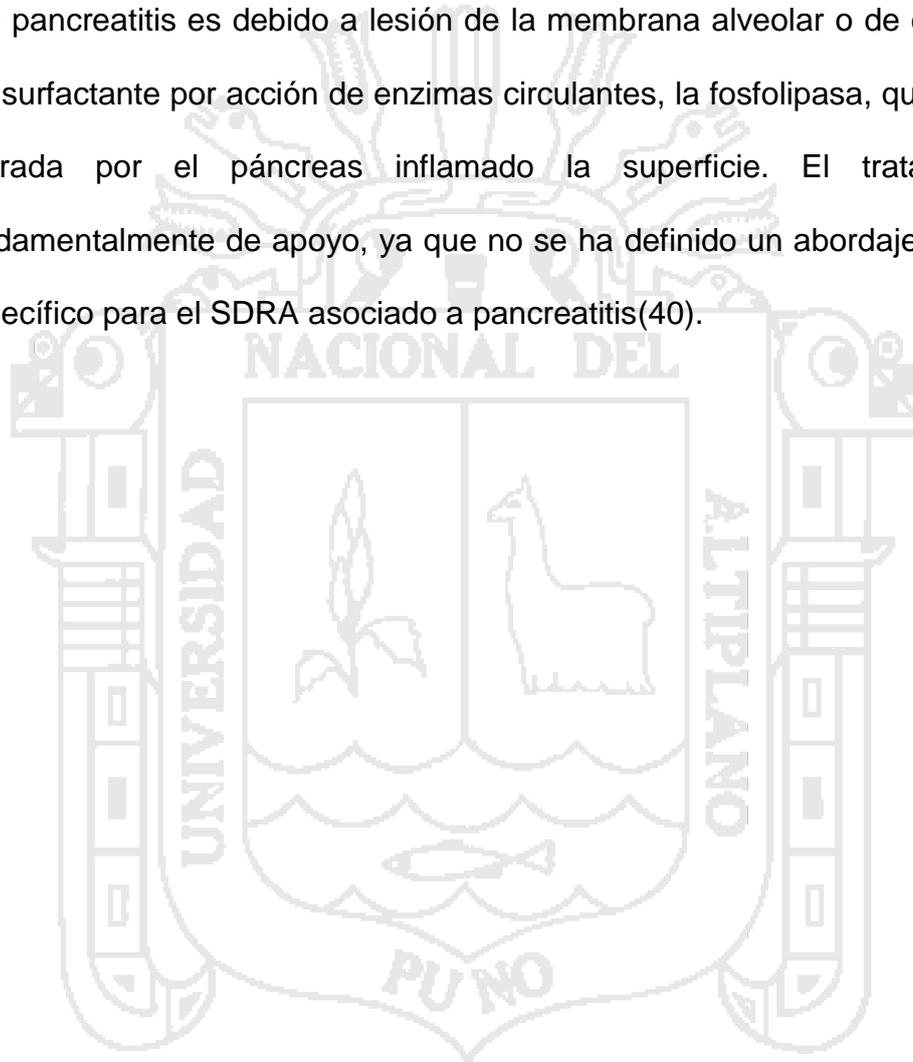
En muchos pacientes el dolor se acompaña de náuseas y vómitos (54-92%); éstos pueden ser alimentarios o biliosos y, rara vez, hemáticos (12%), en cuyo caso debe considerarse siempre como signo de gravedad y mal pronóstico.

Pueden ser secundarios a un síndrome de Mallory Weiss, a úlcera de estrés o a rotura de varices esofágicas o gástricas, por trombosis de la vena esplénica debida al proceso inflamatorio pancreático(38).

COMPLICACIONES SISTÉMICAS

Las dos más importantes de la pancreatitis aguda son las insuficiencias renal y respiratoria. La insuficiencia renal suele ser debida a hipovolemia y reducción de la perfusión renal. La prevención y el tratamiento de la insuficiencia renal relacionada con pancreatitis dependen, en buena medida, de la corrección de las anomalías de líquidos y electrolitos. Se cree que la insuficiencia respiratoria leve y transitoria es consecuencia de inflamación infra diafragmática, respiración superficial y atelectasias. La hipoxemia arterial con P02 arterial de menos de 70 mmHg se asocia a menudo a alcalosis respiratoria leve y se observa con asiduidad en pacientes con pancreatitis aguda. Suele detectarse en los 2 o 3 primeros días de un ataque. La hipoalbuminemia y la sobrecarga de líquidos son factores contribuyentes. En la mayoría de los casos la insuficiencia

respiratoria mejora cuando cesa la fase aguda de la pancreatitis. No obstante, algunos pacientes evolucionan a una forma más grave de insuficiencia respiratoria, similar al SDRA. Este signo de mal pronóstico se asocia a menudo a complicación del curso clínico o a muerte del paciente. El SDRA relacionado con pancreatitis es debido a lesión de la membrana alveolar o de degradación del surfactante por acción de enzimas circulantes, la fosfolipasa, que puede ser liberada por el páncreas inflamado la superficie. El tratamiento es fundamentalmente de apoyo, ya que no se ha definido un abordaje terapéutico específico para el SDRA asociado a pancreatitis(40).



CAPITULO III

3) MATERIALES Y MÉTODOS

3.1) TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente es un estudio es de diseño Observacional, Analítico, transversal y retrospectivo; y de tipo correlacional cuantitativo(98).

3.2) POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: Todo los pacientes con ingreso a los servicios de Emergencia, Medicina, Cirugía y UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2016 y el 31 de diciembre del 2016.

Unidad de análisis: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico definitivo de pancreatitis aguda.

El marco muestral: Listado de pacientes hospitalizados en los servicios de Emergencia, Medicina, Cirugía y UCI por diagnóstico definitivo de pancreatitis aguda durante los meses de enero del 2016 y diciembre del 2016.

Unidad de muestreo: Paciente con diagnóstico de pancreatitis aguda del Hospital Nacional Dos de Mayo del Ministerio de Salud (Minsa).

Tamaño y Selección de la muestra: En este caso es un muestreo no probabilístico por conveniencia, determinado por el error, variabilidad y exactitud que nos permitiesen obtener un mayor número de sujetos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todas las historias clínicas de pacientes de 18 o más años que cumplan con los criterios de diagnóstico definitivo de pancreatitis aguda (dos o más de los siguientes tres: dolor abdominal característico, aumento de amilasa y/o lipasa tres veces por encima del límite superior normal o hallazgos radiológicos característicos)(4), que serán admitidas en los servicios de Emergencia, Medicina, Cirugía y UCI del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2016 y el 31 de diciembre del 2016.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Historias clínicas que no cuenten con los datos clínicos y de laboratorio necesarias para el cálculo de las respectivas escalas de medición.
- Pacientes referidos de otros centros con el diagnóstico de pancreatitis aguda con previo manejo.

3.3) OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador	Categorías o valores	Criterios para valores finales	Instrumentos y procedimientos de medición
Variable dependiente SEVERIDAD DE PANCREATITIS AGUDA	Estratificación del grado de inflamación pancreática basado en la presencia o persistencia de falla orgánica y/o complicaciones locales y sistémicas	Cualitativa	Ordinal	1) Falla orgánica: Presencia de alteraciones de la función en los sistemas: - Respiratoria (PaO2/FiO2) - Renal (Nivel de creatinina) - Cardiovascular (Presión arterial sistólica) 2) Complicaciones sistémicas: Exacerbación de comorbilidades preexistentes	LEVE: No presenta falla de órganos ni complicaciones locales y sistémicas MODERADA: Falla transitoria de órganos (< 48 horas) o complicaciones sistémicas o locales en ausencia de falla orgánica SEVERA: Presencia de falla orgánica persistente (> 48 horas)	Score Marshall: LEVE: 0-1 MODERADA :2-4 (< 48 horas) SEVERA: 2-4 (> 48 horas)	-Score modificado de Marshall (ANEXOS a)
Variable independiente SCORE BISAP PARA SEVERIDAD DE PANCREATITIS AGUDA	Estratificación del grado de inflamación pancreática basado en criterios clínicos, laboratoriales y de imagen dentro de las primeras 24 horas	Cualitativa	Ordinal	Falla orgánica: Alteraciones de los sistemas asociado a grupo etario: - Renal: BUN > 25 mg/dl - Compromiso de la conciencia - Cardiovascular: Síndrome de respuesta inflamatoria aguda - Edad >60 años - Respiratoria: Derrame pleural	LEVE: No presencia de falla orgánica dentro de las primeras 24 horas GRAVE: Presencia de falla orgánica dentro de las primeras 24 horas	Score BISAP: LEVE: 0-2 SEVERA: 3-5	Score BISAP (ANEXOS b)
Variable independiente SCORE APACHE II PARA SEVERIDAD DE PANCREATITIS AGUDA	Estratificación del grado de inflamación pancreática basado en sistema de valoración de trastornos fisiológicos agudos y parámetros de laboratorio	Cualitativa	Ordinal	Falla orgánica: Presencia de alteraciones de los siguientes sistemas asociado a otras comorbilidades: - Score fisiológico agudo (APS) - Edad - Enfermedad crónica	Porcentaje de mortalidad	Grados de mortalidad (%): I (0-4), II (5-9), III (10-14), IV (15-19), V (20-24), VI (25-29), VII (30-34), VIII (>34)	Score APACHE II (ANEXOS c y d)

3.4) TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Mediante la revisión de historias clínicas, se registraron en formularios por medio de la observación directa y utilizando un método cuantitativo. Cumpliendo los siguientes pasos:

- Revisión y aprobación del presente proyecto de tesis por medio de la plataforma PILAR a cargo del vicerrectorado de investigación (VRI) y autoridades de la Universidad Nacional del Altiplano – Puno.
- Aprobación del proyecto de investigación y su ejecución por parte de la oficina de apoyo a la capacitación, docencia e investigación (OACDI), así mismo de las autoridades del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- Revisión de los concentrados mensuales del departamento de estadística del nosocomio en mención para identificar los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda durante el periodo entre enero y diciembre del 2016
- Revisión de las historias clínicas con diagnóstico de pancreatitis aguda del hospital en mención en pacientes que fueron admitidas en los servicios de Emergencia, Medicina, Cirugía y UCI durante el periodo entre enero del 2016 y diciembre del 2016.
- Recolección de la información en un formulario previamente elaborado de las historias clínicas

3.5) ANÁLISIS DE LOS DATOS

La recolección de datos fue de forma directa con el seguimiento de las historias clínicas y los datos recogidos fueron digitalizados en una base de datos del programa Excel 2013 y procesados con el paquete estadístico STATA versión 11.1 para Windows, a partir de ésta se generarán tablas de

distribuciones para todas las variables, además se obtendrán medidas estadísticas de dispersión y de ubicación según la variable.

Se evaluó la capacidad discriminativa de los test diagnóstico mediante la utilización de curvas ROC, el cual evalúa la proporción de verdaderos positivos sobre el total de pacientes enfermos versus la proporción de falsos positivos frente al total de sujetos sanos; este proyecto incluye la comparación de 2 test diagnósticos (BISAP y APACHE II) frente a un Gold standard (Marshall modificado).

3.6) ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio contempla el uso de datos de las historias clínicas de pacientes hospitalizadas con fines exclusivamente investigativos, por lo cual no entrara en infidencia de los datos ajenos a los pedidos en la ficha de recolección, por lo que no entra en conflicto con la Ley N° 27815, Ley del Código de Ética de la Función Pública y su modificatoria, la Ley N° 28496. Tampoco existe conflicto de interés y se cumplirá con lo establecido en el código ético y deontológico del colegio médico del Perú (capítulo 6) respecto al trabajo de investigación. El presente trabajo fue evaluado por la OACDI del HNDM, no ameritando de un comité de ética por tratarse de un estudio observacional, sin intervención de pacientes.

CAPITULO IV

4) RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1) RESULTADOS

El presente estudio incluye las historias clínicas de 175 pacientes, de los cuales se excluyeron 39 por no cumplir con los criterios de inclusión y/o cumplir con los de exclusión, así que trabajamos con una muestra de 136 casos.

Tabla 1. Promedio de la Edad y desviación estándar en pacientes con pancreatitis aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Enero - Diciembre del 2016.

Variable	Total	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
Edad	136	40.86029	17.25717	18	87

Fuente: Ficha de recolección de datos de las historias clínicas del "HNDM".

Podemos observar que la media de la edad fue de 40.86 años (DS 17.26), donde el mínimo de edad fue 18 años y el máximo de 87 años

Tabla 2. Distribución según el género de los pacientes con pancreatitis aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Enero - Diciembre del 2016.

Sexo	Frecuencia (n°)	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Femenino	102	75	75
Masculino	34	25	100
Total	136	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos de las historias clínicas del "HNDM".

Aquí observamos que la distribución de la totalidad de los pacientes con esta patología por genero se presentó en 75% mujeres (n=102) y 25% de hombres (n=34).

Grafico 1. Distribución según el género de los pacientes con pancreatitis aguda

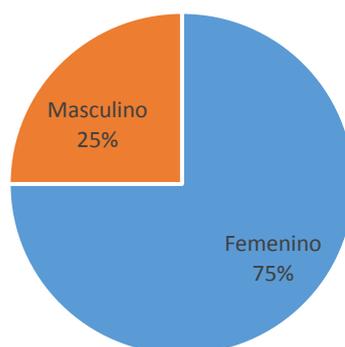


Tabla 3. Distribución según la Etiología de los pacientes con pancreatitis aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Enero - Diciembre del 2016.

Etiología	Frecuencia (n°)	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Biliar	117	86.03	86.03
Alcohólica	10	7.35	93.38
Otros	9	6.62	100.00
Total	136	100.00	

Fuente: Ficha de recolección de datos de las historias clínicas del "HNDM".

De acuerdo a la etiología de la pancreatitis aguda, vemos que un 86.03% (n=117) corresponde a la biliar, el 7.35% (n=10) a la alcohólica y el 6.62% (n=9) a los que presentaron otra etiología.

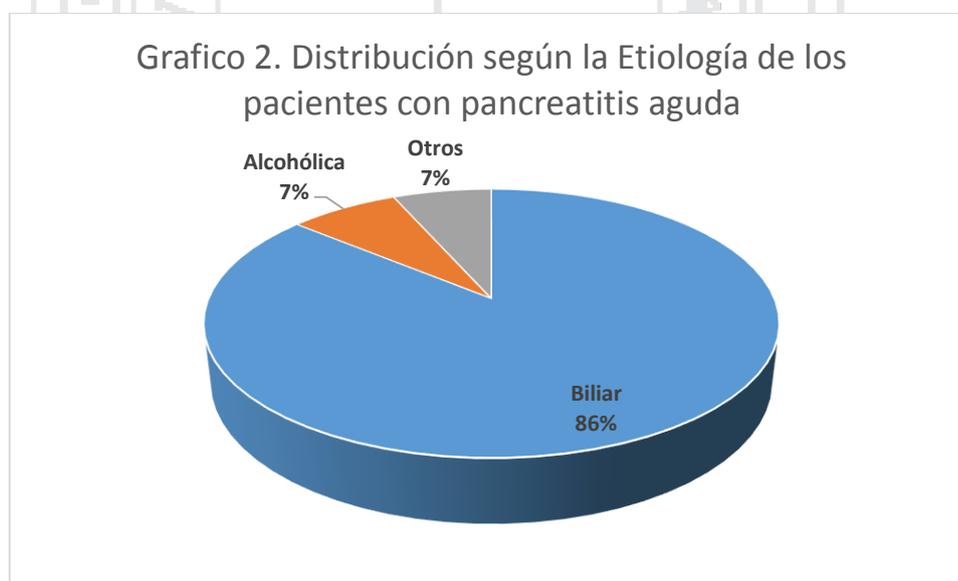


Tabla 4. Distribución según el tiempo de enfermedad de los pacientes con pancreatitis aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Enero - Diciembre del 2016.

Tiempo de inicio	Frecuencia (n°)	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
< 24 h	57	41.91	41.91
> 24 h	79	58.09	100.00
Total	136	100.00	

Fuente: Ficha de recolección de datos de las historias clínicas del "HNDM".

De acuerdo al tiempo de enfermedad que presentaban al momento de acudir a emergencia tenemos que 41.91% (n=57) acudió con menos de 24h y un 58.09% (n=79) acudió con más de 24h.

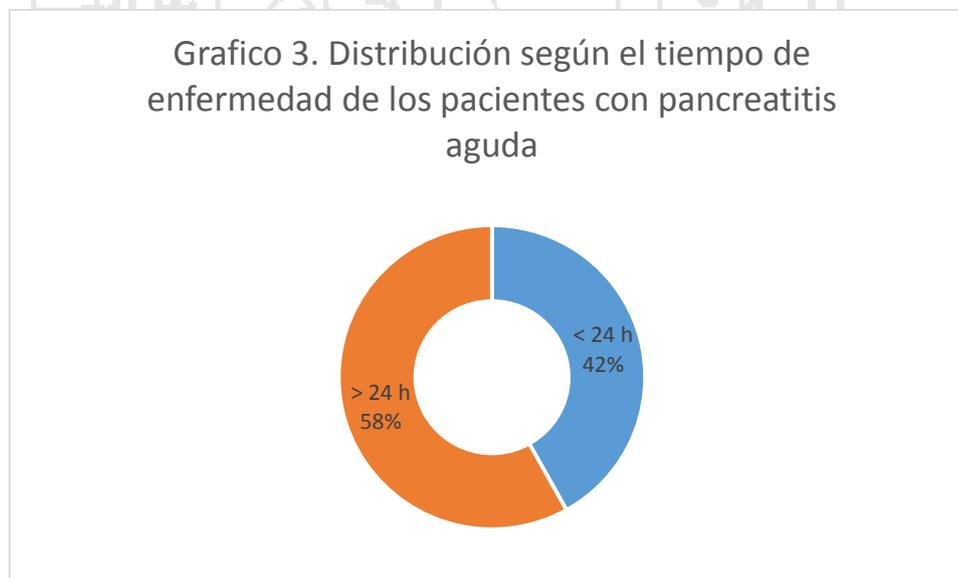


Tabla 5. Clasificación de la severidad según la Escala Marshall Modificado de los pacientes con pancreatitis aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Enero - Diciembre del 2016.

Severidad	Frecuencia (n°)	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Leve	119	87.50	87.50
Moderado	12	8.82	96.32
Severo	5	3.68	100.00
Total	136	100.00	

Fuente: Ficha de recolección de datos de las historias clínicas del "HNDM".

En relación a la severidad la frecuencia fue de 119 casos (87.50%) para Pancreatitis aguda leve, 12 casos (8.82%) para la Pancreatitis aguda moderada y 5 (3.68%) casos para la Pancreatitis aguda severa.

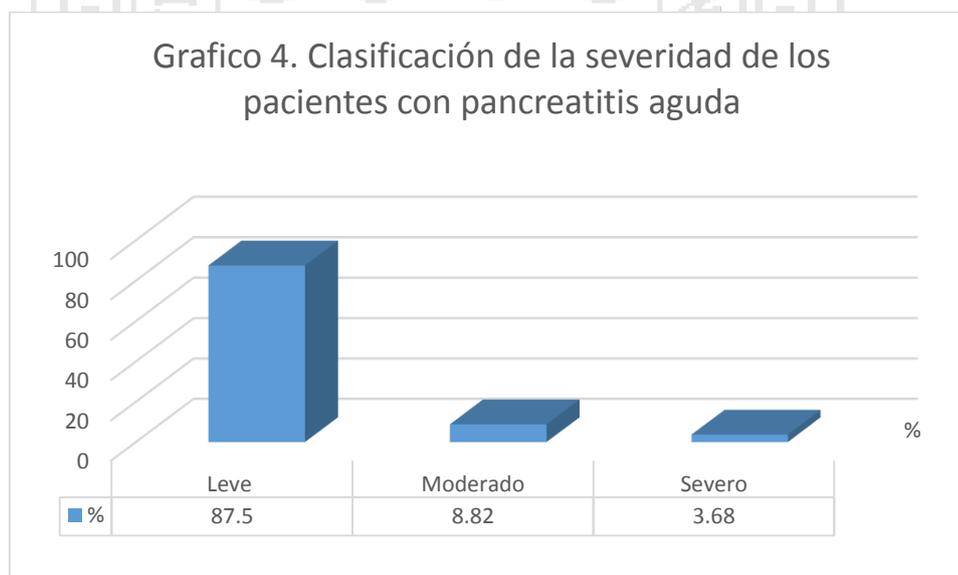


Tabla 6. Frecuencia y clasificación de Falla Orgánica, de los pacientes con pancreatitis aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Enero - Diciembre del 2016.

FALLA ORGÁNICA	Si 27 (19.9%)	F. O. Precoz 17 (12.5%)	F. O. Transitoria 12 (8.8%)
		F. O. Tardía 10 (7.4%)	F. O. Persistente 5 (3.7%)
		No 109 (80.1%)	

Fuente: Ficha de recolección de datos de las historias clínicas del "HNDM".

La presencia de Falla Orgánica se dio en 27 pacientes (19.9%), correspondiendo de estas el 12.5% (n=17) a FO Precoz (8.8% para FO Transitoria y 3.7% para FO Persistente) y el 7.4% (n=10) a FO Tardía.

Tabla 7. Clasificación de la severidad según la Escala BISAP, de los pacientes con pancreatitis aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Enero - Diciembre del 2016.

BISAP	Frecuencia (n°)	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Leve (< 3)	129	94.85	94.85
Severa (≥ 3)	7	5.15	100.00
Total	136	100.00	

Fuente: Ficha de recolección de datos de las historias clínicas del "HNDM".

Con respecto a la clasificación según la Escala de BISAP el 94.85% (n=129) tuvo < a 3 puntos correspondiendo a una PA Leve y el 5.15% (n=7) tuvo \geq a 3 puntos clasificándola como PA Severa.

Tabla 8. Clasificación de la severidad según la Escala APACHE II, de los pacientes con pancreatitis aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Enero - Diciembre del 2016.

APACHE II	Frecuencia (n°)	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Leve (< 8)	96	70.59	70.59
Severa (\geq 8)	40	29.41	100.00
Total	136	100.00	

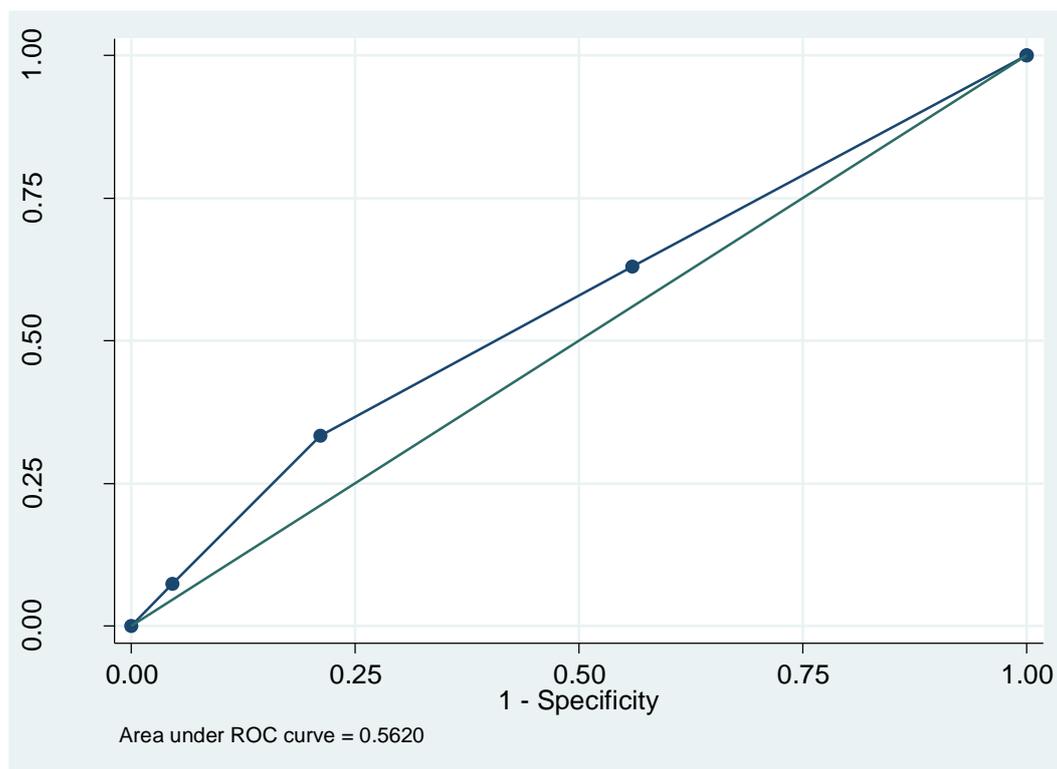
Fuente: Ficha de recolección de datos de las historias clínicas del "HNDM".

Para la clasificación según la Escala de APACHE II el 70.59% (n=96) tuvo < a 8 puntos correspondiéndose con una PA Leve y el 29.41% (n=40) tuvo un puntaje \geq a 8 siendo clasificada como PA Severa.

La curva de características operativas para el receptor (COR) siendo la prueba utilizada para comparar las escalas, para esto se utilizó como estándar de oro para la relación de las escalas; Marshall Modificado para correlacionarlas; utilizando como punto de corte de \geq 2.

EVALUACIÓN DE LA ESCALA BISAP COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD DE PANCREATITIS AGUDA EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2016.

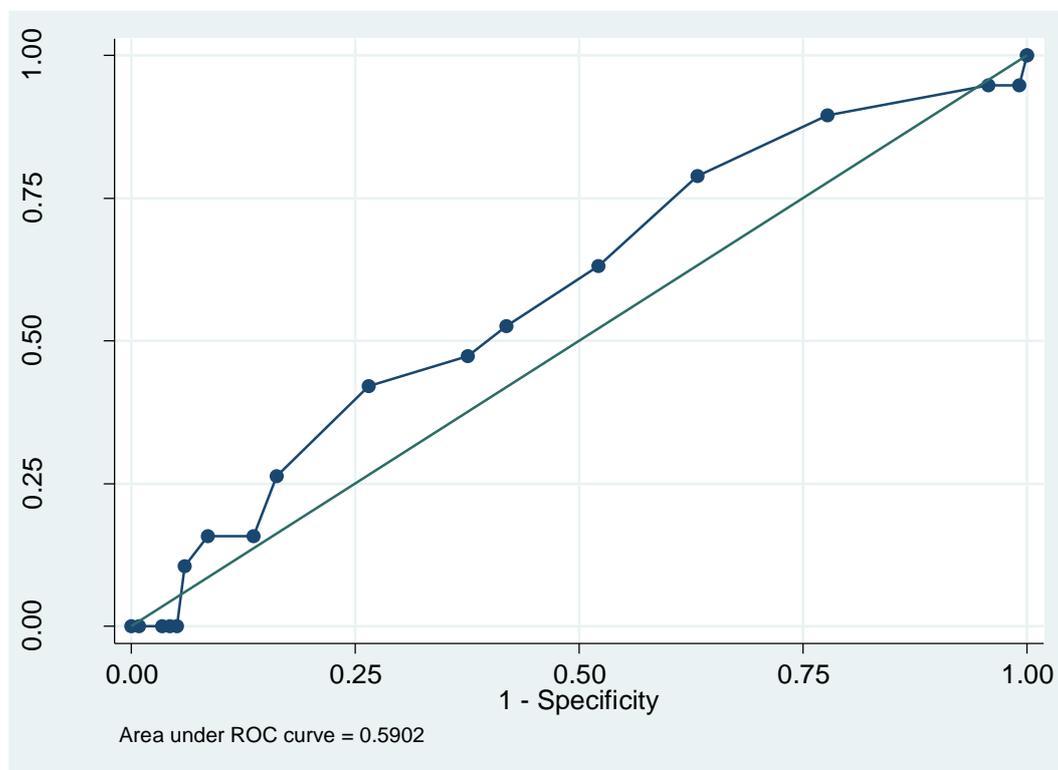
Grafico 5. Curva ROC para la Escala BISAP como predictor de severidad y falla orgánica.



Se puede observar en la curva ROC de la escala BISAP en relación con los Criterios de clasificación de Atlanta que esta curva se encuentra poco alejada de la línea media lo cual indica que esta escala se puede usar para la evaluación pronóstica de la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda pero de una manera no tan confiable.

EVALUACIÓN DE LA ESCALA APACHE II COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD DE PANCREATITIS AGUDA EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2016

Grafico 6. Curva ROC para la Escala APACHE II como predictor de severidad y falla orgánica.



De igual manera aquí se observa en la curva ROC de la escala APACHE en relación con los Criterios de clasificación de Atlanta que esta curva se encuentra poco alejada de la línea media lo cual indica que esta escala se puede usar para la evaluación pronóstica de la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda pero de una manera ligeramente más confiable que el BISAP.

De cada una de las escalas comparadas se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Dando los siguientes resultados, los mismos que se resumen en las tablas:

Tabla 9. Tabla de contingencia para BISAP y Pancreatitis Aguda Severa

		Pancreatitis Aguda Severa		Total
		SI	NO	
BISAP	Severa (≥ 3)	3	4	7
	Leve (< 3)	14	115	129
Total		17	119	136

Fuente: Ficha de recolección de datos de las historias clínicas del "HNDM".

En la comparación entre BISAP y Pancreatitis aguda severa (según Marshall modificado) se encontró: una concordancia de 115 casos con pancreatitis aguda leve y 3 casos de pancreatitis aguda severa en ambos métodos.

Sin embargo existe una discordancia de 4 casos con PA severa según BISAP mientras que Marshall modificado lo diagnosticó como PA no severa; y 14 casos con PA leve según BISAP sucediendo lo contrario para Marshall modificado.

Tabla 10. Tabla de contingencia para APACHE II y Pancreatitis Aguda Severa.

		Pancreatitis Aguda Severa		Total
		SI	NO	
APACHE II	Severa (≥ 8)	7	33	40
	Leve (< 8)	10	86	96
Total		17	119	136

Fuente: Ficha de recolección de datos de las historias clínicas del "HNDM".

En la comparación entre APACHE II y Pancreatitis aguda severa (según Marshall modificado) se encontró: una concordancia de 86 casos con pancreatitis aguda leve y 7 casos de pancreatitis aguda severa en ambos métodos.

Sin embargo existe una discordancia de 33 casos con PA severa según APACHE II mientras que Marshall modificado lo diagnosticó como PA no severa; y 10 casos con PA leve según APACHE II sucediendo lo contrario para Marshall modificado.

Tabla 11. Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo de las dos escalas para predecir severidad y Falla Orgánica.

Escalas	Pacientes	Severidad (%)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
BISAP						
< 3	129	14 (10.9)	0.18	0.97	0.43	0.89
≥ 3	7	3 (42.9)				
APACHE II						
< 8	96	10 (10.4)	0.41	0.72	0.18	0.90
≥ 8	40	7 (17.5)				

Fuente: Ficha de recolección de datos de las historias clínicas del "HNDM".

El número de pacientes con puntaje BISAP mayor o igual a 3 fue 7 de los cuales 3 (42.9%) evolucionaron como cuadros severos. El indicador APACHE II mayor o igual a 8 fueron 40 pacientes de los cuales 7 (17.5%) desarrollaron pancreatitis aguda severa.

4.2) DISCUSIÓN

La PA se ha convertido en los últimos años en un gran reto para el médico de emergencia, el poder identificar y categorizar la severidad de la PA es de suma importancia, ya de esta forma se podría aplicar los correctos manejos al paciente. Como se conoce, en pocas horas puede complicarse hasta generar fallas en varios órganos y hasta la muerte del paciente.

Por este motivo, en esta tesis de investigación se evaluó la utilidad de las escalas de valoración de severidad y falla orgánica, como son el BISAP y el APACHE II, estos sobre un Gold Standard como es la Escala MARSHALL MODIFICADO.

El género del paciente en la presentación de la PA parece no tener ningún tipo de preferencia hacia hombres o mujeres, dato que se comparte artículos publicados por el Departamento de Cirugía de la Universidad de Nueva York(99).

Por otro lado, el sexo femenino tiende a presentar más casos de PA secundarios a la etiología biliar donde es prevalente esta; el sexo masculino es más común a las etiologías alcohólicas, detalles que pudimos comparar y aseverar en el análisis de nuestro estudio obteniendo resultados similares a la de los estudios revisados(99,100). Así es que en nuestro estudio encontramos una prevalencia de 75% de pancreatitis aguda en el sexo femenino frente a un 25% en el sexo masculino.

Con respecto a la edad de presentación de la PA, pudimos denotar el promedio en nuestro estudio fue de 40.9 años, dato que se asemeja mucho a los presentados en varios estudios de incidencias estadísticas, donde ponen el pico de la presentación de la PA los 45 a 55 años de edad correspondiente al adulto

mayor, con una tendencia a disminuir conforme avanza la edad de los pacientes(9,99,100).

La etiología es otro interesante punto a poner en discusión, ya que se demostró de forma muy clara, como los pacientes con PA secundarios a una patología de la vía biliar ocuparon el 86%, dato muy parecido a los de grandes investigaciones donde la patología biliar ocupa el primer lugar(9,75,99,100), seguido muy de lejos por la etiología alcohólica (7.4%).

En relación a la clasificación de acuerdo a la severidad de pancreatitis, según el consenso de Atlanta 2012 (utilizando la escala de Marshall modificado), tenemos un 87.5%, 8.8% y 3.7% para la PA Leve, Moderada y Severa respectivamente; hallazgos muy similares (81.9%, 12.1% y 6%) a los que encontró VARGAS CARRILLO E en el hospital María Auxiliadora en el año 2014(21); discrepando estos y nuestros hallazgos con los de HUALLPA PALOMINO V (54.5%, 23.8% y 21.7% respectivamente) en el Hospital Ramiro Priale (Huancayo 2010 - 2013)(101).

En relación a las Curvas ROC o Área bajo la curva, GONZALES-GARZA F y cols, encontraron un ROC = 0.62 para BISAP y ROC = 0.65 para APACHE II(102), resultados muy similares a los que nosotros obtuvimos: ROC = 0.56 para BISAP y ROC = 0.59 para APACHE II (ambos de ellos están por encima de la línea de base) lo cual indica que son útiles como predictores tempranos de severidad de pancreatitis aguda y falla orgánica, pero con menor confiabilidad en comparación a los encontrados en otros estudios como los de Y. SURCO y cols, quienes encontraron un ROC de 0.78 para BISAP y de 0.74 para APACHE II(9), lo cual se podría explicar debido al reducido porcentaje de presentación de Pancreatitis aguda severa y falla orgánica en nuestro estudio.

Al comparar los indicadores de BISAP y APACHE-II (0.56 vs 0.59) para predecir severidad y falla orgánica se observa que no existe una diferencia estadísticamente significativa, estos hallazgos concuerdan con los descritos por Wu y Georgios(8,10), por lo cual se asume que BISAP tiene igual capacidad predictiva que APACHE-II pero con la ventaja de que BISAP es un score sencillo y fácil de obtener a la emergencia.

Los resultados obtenidos en este estudio han permitido contrastar a la escala de BISAP con la prueba referencia (Marshall modificado). El mayor beneficio encontrado en la escala de BISAP es su muy alta especificidad (97%) de acuerdo a su punto de corte que es 3, significando que puede predecir con tan alta probabilidad que aquellas pancreatitis con puntajes menor a 3, no evolucionaran hacia la gravedad, así mismo el Valor Predictivo Negativo para enfermedad grave es del 89%; concordando de manera muy íntima con los hallazgos de VILLACIS XIMENA y cols (2011), quienes evidenciaron una Sensibilidad y VPN de 97.6% y 90.9% respectivamente para la escala de BISAP(103). Valores más bajos se obtuvieron para la escala APACHE II en cuanto a la Sensibilidad (72%), pero más alto para VPN (90%).

La principal limitación de nuestro estudio fue el bajo número de casos severos de pancreatitis aguda sin ningún caso fatal, por lo que no es posible analizar la relación de estas escalas pronosticas y mortalidad.

CAPITULO V

5) CONCLUSIONES

Después de realizar un exhaustivo análisis con respecto a los resultados que hemos obtenido en el presente estudio, concluimos:

- La frecuencia de presentación de la pancreatitis aguda de acuerdo a su gravedad fue del 87.5% (n=119) para Pancreatitis Aguda Leve, 8.8% (n=12) para la Moderada y 3.7% (n=5) para la Severa.
- Se encontró la presencia de Falla Orgánica en 27 pacientes (19.9%), correspondiendo de estas el 12.5% (n=17) a FO Precoz (8.8% para FO Transitoria y 3.7% para FO Persistente) y el 7.4% (n=10) a FO Tardía.
- De acuerdo a la escala de BISAP para severidad y falla orgánica de pancreatitis aguda se encontró que el 94.8% (n=129) curso con una PA Leve y un 5.2% (n=7) con PA Severa.
- De acuerdo a la escala de APACHE II para severidad y falla orgánica de pancreatitis aguda se encontró que el 70.6% (n=96) curso con una PA Leve y un 29.4% (n=40) con PA Severa.

- Al comparar las Escalas BISAP y APACHE II, no existe una diferencia estadísticamente significativa entre una y otra para predecir Severidad y Falla Orgánica.
- Las escalas BISAP y APACHE II son herramientas útiles para predecir de forma temprana la severidad de la pancreatitis aguda y falla orgánica debida a esta etiología.

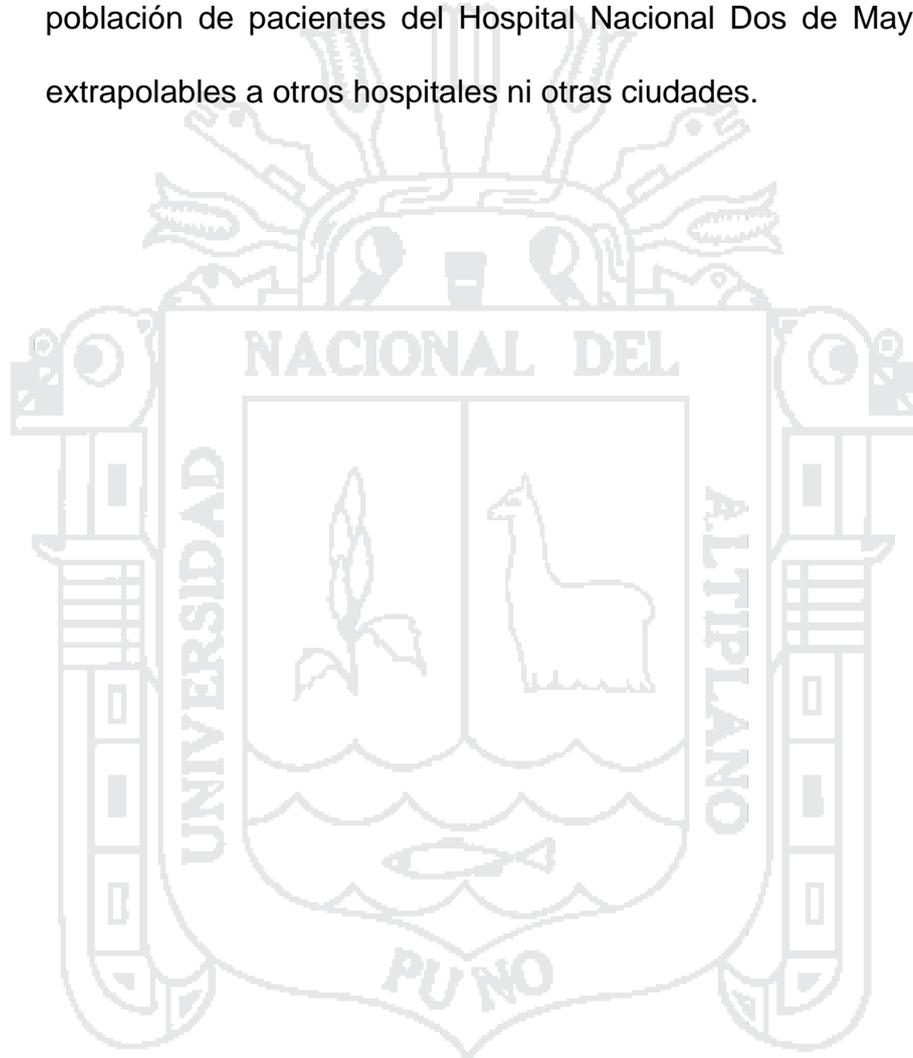


CAPITULO VI

6) RECOMENDACIONES

- Continuar en la realización de estudios comparativos con mayor número de pacientes en un mayor tiempo de estudio, mejoraría los resultados obtenidos, tanto como su veracidad, y así generar una mejor herramienta para el profesional de la salud sobre las prácticas y decisiones basadas en la evidencia médica.
- Las escalas de severidad diagnóstica para pancreatitis aguda, sirven de gran ayuda para el médico de emergencia sepa dirigir de mejor forma según la gravedad del paciente.
- Se recomienda, siempre que sea posible, calcular la severidad de la pancreatitis aguda con más de una escala pronóstica. Si en más de 2 de ellas se logra concluir que la pancreatitis aguda es de alta complejidad, no dudar referir oportunamente al servicio competente o al siguiente nivel de salud.
- Si no se logra conseguir todas las variables para calcular APACHE II, realizar un análisis más rápido con BISAP y catalogar la pancreatitis aguda de forma más precoz.

- Se recomienda realizar estudios con poblaciones donde se hayan evidenciado decesos debido a la pancreatitis aguda para así determinar la predicción temprana de mortalidad de las escalas ya mencionadas.
- Los resultados obtenidos en este estudio son solo válidos para la población de pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo, y no son extrapolables a otros hospitales ni otras ciudades.



CAPITULO VII

7) REFERENCIAS

1. Norton J. Greenberger, Darwin L. Conwell, Bechien U. Wu, Peter A. Banks. Pancreatitis aguda y crónica [Internet]. | Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e | McGraw-Hill Medical 2015; capítulo 371. [citado 17 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=865§ionid=68952081&jumpsectionID=68952114>
2. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg Chic Ill 1960. mayo de 1993;128(5):586-90.
3. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, et al. Low Mortality and High Morbidity in Severe Acute Pancreatitis Without Organ Failure: A Case for Revising the Atlanta Classification to Include «Moderately Severe Acute Pancreatitis». Am J Gastroenterol. marzo de 2009;104(3):710-5.
4. Banks PA, Freeman ML. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol. octubre de 2006;101(10):2379-400.
5. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis

- score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* abril de 2009;104(4):966-71.
6. Zubirán. Salvador, Gullas Herrero. Alfonso. *Manual de Terapeutica Medica* [Internet]. 6a edicion. Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias. Mc Graw Hill; 2011. [citado 17 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.laleo.com/manual-de-terapeutica-medica-p-274.html>
 7. Balci Z, Kiliç MÖ, Şenol K, Erdoğan A, Tez M. Prognostic scores in acute pancreatitis: A review. *Acta Gastro-Enterol Belg.* septiembre de 2016;79(3):337-47.
 8. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 1 de diciembre de 2008;57(12):1698-703.
 9. Surco Y, Huerta Mercado J, Pinto J, Piscoya A, De Los Ríos R, Prochazka R, et al. Predicción precoz de severidad en pancreatitis aguda. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru.* septiembre de 2012;32(3):241-50.
 10. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* febrero de 2010;105(2):435-441; quiz 442.
 11. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med.* octubre de 1999;27(10):2272-83.
 12. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 1 de enero de 2013;62(1):102-11.

13. Darwin L. Conwell, Peter Banks, Norton J. Greenberger. Pancreatitis aguda y crónica | Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e | HarrisonMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. Disponible en: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1717§ionid=114935700>
14. Consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento de la Pancreatitis aguda [Internet]. Disponible en: <https://reunionclinica.files.wordpress.com/2010/02/pancreatitis-sochinf.pdf>
15. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny PC, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. Br J Surg. enero de 2008;95(1):6-21.
16. Maraví Poma E, Zubia Olascoaga F, Petrov MS, Navarro Soto S, Laplaza Santos C, Morales Alava F, et al. SEMICYUC 2012. Recomendaciones para el manejo en cuidados intensivos de la pancreatitis aguda. Med Intensiva. 1 de abril de 2013;37(3):163-79.
17. Acevedo Tizón A, Targarona Modena J, Málaga Rodríguez G, Barreda Cevalco L. Identifying the severe acute pancreatitis. Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru. septiembre de 2011;31(3):236-40.
18. Carioca AL, Jozala DR, Bem LO de, Rodrigues JM da S, Carioca AL, Jozala DR, et al. Severity assessment of acute pancreatitis: applying Marshall scoring system. Rev Colégio Bras Cir. octubre de 2015;42(5):325-7.
19. Daniel Etxeberria Lekuona, Antonio Pueyo Royo, Edurne Arteché Daubagna, Enrique Maraví Pomar. Pancreatitis Aguda. Libro Electrónico Temas Urgenc [Internet]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/5.Digestivas%20y%20Quirurgicas/Pancreatitis%20aguda.pdf>

20. Farfán G, Cabezas C. Mortalidad por enfermedades digestivas y hepatobiliares en el Peru, 1995 - 2000. Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru. diciembre de 2002;22(4):310-23.
21. Vargas Carrillo E. M. Escala BISAP como predictor precoz de gravedad y riesgo de mortalidad en pancreatitis aguda. Hospital María Auxiliadora, 2014. 2015 [citado 20 de marzo de 2017]; Disponible en: https://core.ac.uk/display/54209108?source=3&algorithmId=14&similarToDoc=46160854&similarToDocKey=CORE&recSetID=11f53224-9ed6-4a94-80a4-efae1786c371&position=2&recommendation_type=same_repo&otherRecs=46162551,54209108,54236788,54245067,54223986
22. Molina Socola JC. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de la pancreatitis aguda grave. Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de medicina; 2013.;
23. Longo D, Fauci AS. Harrison's Gastroenterology and Hepatology, 2e [Internet]. 2 edition. Vol. Vol 1. New York: McGraw-Hill Education / Medical; 2013. 784 p. Disponible en: https://www.amazon.com/Harrisons-Gastroenterology-Hepatology-Dan-Longo/dp/0071814884#reader_0071814884
24. Frederic H. Martini, Michael J. Timmons, Robert B. Tallitsch. Anatomía humana - 6ta Edición [Internet]. 6ta Edición 2009. Addison Wesley; [citado 20 de marzo de 2017]. 904 p. Disponible en: <http://librosgratisparauniversitario.blogspot.com/2014/05/anatomia-humana-frederic-h-martini.html>
25. Keith L. Moore, Arthur F. Dailey, Anne M.R. Agur. Anatomía con orientación clínica. 7a edición [Internet]. 7ma edición. Editorial Lippincott Williams & Wilkins; 2013; Disponible en: <https://es.slideshare.net/mariadelmar214/anatoma-con-orientacin-clnica-moore-ed7>

26. Eduardo Pérez Torres, Juan Miguel Abdo Francis, Fernando Bernal Sahagún, David Ker shenobich Stalnikowitz. Gastroenterología. 1a ed. [Internet]. 1era Edición. Mexico: Editorial McGraw Hill; 2011. 489-515 p.; Páginas 758. Disponible en: <http://librosgratisparaeluniversitario.blogspot.pe/2014/03/gastroenterologia-eduardo-perez-torres.html>
27. Pérez Garrido S. Papel del estrés oxidativo y del tejido adiposo en la pancreatitis aguda experimental (Tesis doctoral) [Internet]. Valencia: Universitat de València. Facultad de medicina; 2013 [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://roderic.uv.es/handle/10550/32138>
28. Michel Latarjet, Alfredo Ruiz Liard. Anatomía humana. 4a edición [Internet]. 4ta edición. Vol. Volumen 1. Panamericana, 2006; [citado 20 de marzo de 2017]. 869 p. Disponible en: https://books.google.es/books/about/Anatom%C3%ADa_humana.html?hl=es&id=Gn64RKVTw0cC
29. Hershel Raff, Michael Levitzky. Fisiología Medica - Un Enfoque Por Aparatos Y Sistemas. 1a ed. [Internet]. 1ra edición. Mexico: McGRAW HILL, 2013. 595-597 p.; 2013 [citado 20 de marzo de 2017]. (LANGE). Disponible en: https://www.elkar.eus/es/ficha_del_libro/fisiologia-medica-un-enfoque-por-aparatos-y-sistemas/raff-hershel/9786071509130
30. Guyton CG, Hall JE. Tratado de Fisiología Medica 13a ed. [Internet]. 13va edición. Elsevier; 2016 [citado 20 de marzo de 2017]. 1112 páginas. Disponible en: <https://www.casadellibro.com/libro-guyton--hall-tratado-de-fisiologia-medica-12-ed/9788480868198/1851753>
31. Sastre J, Sabater L, Aparisi L. Physiology of pancreatic secretion. Gastroenterol Hepatol. febrero de 2005;28 Suppl 1:3-9.
32. J. A. F. Tresguerres, D. Cardinali, E. Escrich, P. Gil Loyzaga, V. Lahera Julia, F. Mora Teruel, et al. Fisiología Humana. 3a ed. [Internet]. 3ra edición. Mexico: McGraw Hill; 2005.; [citado 20 de marzo de 2017].

Disponible en: <https://www.casadellibro.com/libro-fisiologia-humana-3-ed/9788448606473/1045569>

33. Silverthorn DU. Fisiología Humana. Un enfoque integrado 4a edición. Ed. Médica Panamericana; 2008. 984 p.
34. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Heddwen Brooks. Ganong Fisiología Médica. 24a ed. [Internet]. 24a edición. McGRAW HILL, 2013; [citado 20 de marzo de 2017]. 752 p. Disponible en: http://www.academia.edu/15906846/GANONG_Fisiolog%C3%ADa_M%C3%A9dica_24a_edici%C3%B3n_Kim_E._Barret_Susan_M._Barman_Scott_Boitano_Heddwen_Brooks
35. Silbernagl S, Despopoulos A. Fisiología: texto y atlas. 7a ed. [Internet]. 7a edición. Madrid - España: Ed. Médica Panamericana; 2009. 460 p. Disponible en: https://books.google.es/books?id=ZGSzM2E-PmUC&printsec=frontcover&dq=Silbernagl+S,+Despopoulos+A.+Atlas+De+Bolsillo+De+Fisiologia.+In:+5a+edicion.+editorial+harcourt;+2001.&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiSrcuS2OXSAhUBC5AKHd_rDVQQ6AEIKDAC#v=onepage&q&f=false
36. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 6 de febrero de 2017;8(1):10-25.
37. Dvorkin MA, Cardinali DP. Best & Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 14a ed. [Internet]. 14a edición. Ed. Médica Panamericana; 2010. 1172 p. Disponible en: <http://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/4094/Best-Taylor-Bases-Fisiologicas-de-la-Practica-Medica.html>
38. Ciril Rozman Borstnar, López FC. Farreras y Rozman. Medicina Interna. 18a ed. [Internet]. 18a edición. Madrid - España: Elsevier España; 2016. 2674 p. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=f9pyAgAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=:+Medicina+Interna.++Farreras&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjZh9r9iub>

SAhUGGZAKHYUUI4Q6AEIHDAB#v=onepage&q=%3A%20Medicina%
20Interna.%20%20Farreras&f=false

39. Huether SE, McCance KL, Brashers VL, Rote NS. Understanding Pathophysiology, 6a ed. [Internet]. 6 edition. St. Louis, Missouri: Mosby; 2016. 1160 p. Disponible en: https://www.amazon.com/Understanding-Pathophysiology-Sue-Huether-PhD/dp/0323354092/ref=pd_sbs_14_img_0?_encoding=UTF8&psc=1&refRID=17CD1K3KVXV0DGEMZFJG#reader_0323354092
40. Goldman L, Ausiello DA, Schafer AI. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 25a ed. [Internet]. 25a edicion. Elsevier; 2016 [citado 20 de marzo de 2017]. 2888 p. Disponible en: <https://tienda.elsevier.es/goldman-cecil-tratado-de-medicina-interna-expertconsult-9788491130338.html?gclid=CK-E0t6S5tICFUNbhgodINyBVQ>
41. Fan ST, Choi TK, Lai CS, Wong J. Influence of age on the mortality from acute pancreatitis. Br J Surg. mayo de 1988;75(5):463-6.
42. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. Pancreas. noviembre de 2006;33(4):336-44.
43. Yamada T., Hasler W., Inadomi J. Manual de Gastroenterología. 2a ed. [Internet]. Second edition. España: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 844 p. Disponible en: <https://www.amazon.com/Manual-Gastroenterolog%C3%ADa-Spanish-Tadataka-Yamada/dp/8493531847>
44. Cho SM, Shin S, Lee KA. PRSS1, SPINK1, CFTR, and CTRC Pathogenic Variants in Korean Patients With Idiopathic Pancreatitis. Ann Lab Med. noviembre de 2016;36(6):555-60.
45. Epele J. Conductas en Gastroenterología. 1a ed. Vol 1. La Plata - Argentina [Internet]. 1a edicion. La Plata - Argentina: Residencia 2013; [citado 20 de marzo de 2017]. (La plata- Argentina; vol. 1). Disponible en: <http://articulos.sld.cu/gastroenterologia/archives/4765>

46. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins. Patología Humana - 9ª Edición [Internet]. Edición: 9. México etc.: Elsevier - Madrid; 2013. 928 p. Disponible en: <https://www.amazon.es/Robbins-Patolog%C3%ADa-Humana-Edici%C3%B3n-StudentConsult/dp/8480869941>
47. Perez Tamayo R, Lopez Corella E. Principios de Patología. 4ª ed. [Internet]. 4a edicion. Mexico: Panamericana - UNAM; 2007 [citado 21 de marzo de 2017]. 672 p. Disponible en: <https://www.casadellibro.com/libro-principios-de-patologia-4-ed/9789687988863/1164110>
48. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. Am J Surg. enero de 1998;175(1):76-83.
49. Kapoor K, Repas K, Singh VK, Conwell DL, Mortele KJ, Wu BU, et al. Does the duration of abdominal pain prior to admission influence the severity of acute pancreatitis? JOP J Pancreas. 10 de marzo de 2013;14(2):171-5.
50. Suros Batllo A, Suros Batllo J. Semiología médica y técnica exploratoria. 8a ed. [Internet]. 8a edicion. España: Elsevier España; 2001. 1188 p. Disponible en: https://books.google.es/books?id=weny_PBNun0C&printsec=frontcover&dq=Suros+A,+Suros+J.+Semiologia+Medica+Y+Tecnica.+8va+edicio.+Elsevier;+2011.&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwi8glWUrebSAhUBbiYKHcavB2AQ6AEIHTAA#v=onepage&q&f=false
51. Argente HA, Alvarez ME. Semiología médica: fisiopatología, semiotecnia y propedeútica. [Internet]. Médica Panamericana; 2005. 1604 p. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=SUH-oAEACAAJ&dq=Argente+H,+Alvarez+M.+Semiologia+Medica.+buenos+aires:+Panamericana;+2005.&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwivhtPDrubSAhWCg5AKHUiaD1YQ6AEINDAE>
52. LeBlond R, Brown D, DeGowin R. DeGowin's Diagnostic Examination, Ninth Edition [Internet]. 9 edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2008. 944 p. Disponible en:

https://www.nhqualitycampaign.org/files/Degowins_Diagnostic_Examination_Chapters_12_HP.pdf

53. Montoro Huguet M. A, García Pagán J. C. Manual de Emergencias en Gastroenterología y Hepatología (2ª edición) [Internet]. 2a edición. Madrid: Editorial Jarpyo - Madrid, 2013; 2013 [citado 21 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.actasanitaria.com/manual-de-emergencias-en-gastroenterologia-y-hepatologia-2-edicion/>
54. Uhl W, Büchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas*. mayo de 1991;6(3):253-9.
55. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta DV, Papoila AL, et al. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. julio de 2013;25(7):784-9.
56. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. diciembre de 2012;256(6):875-80.
57. Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, Yabes JG, Slivka A, Whitcomb DC, et al. Revised Atlanta and Determinant-Based Classification: Application in a Prospective Cohort of Acute Pancreatitis Patients. *Am J Gastroenterol*. diciembre de 2013;108(12):1911-7.
58. Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R. Prospective validation of 4-category classification of acute pancreatitis severity. *Pancreas*. abril de 2013;42(3):392-6.
59. Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, Gil S, Sempere L, Martínez J, et al. Validation of the determinant-based classification and revision of the Atlanta classification systems for acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. febrero de 2014;12(2):311-6.

60. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. mayo de 2000;20(4):367-72.
61. Brown A, Baillargeon J-D, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2002;2(2):104-7.
62. Gardner TB, Olenec CA, Chertoff JD, Mackenzie TA, Robertson DJ. Hemoconcentration and pancreatic necrosis: further defining the relationship. *Pancreas*. agosto de 2006;33(2):169-73.
63. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 28 de noviembre de 2005;11(44):7018-23.
64. Wu BU, Conwell DL, Singh VK, Repas K, Maurer R, Bollen TL, et al. Early hemoconcentration is associated with pancreatic necrosis only among transferred patients. *Pancreas*. julio de 2010;39(5):572-6.
65. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. julio de 2009;137(1):129-35.
66. Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2014;27(2):113-20.
67. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut*. octubre de 2000;47(4):546-52.
68. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery*. julio de 2009;146(1):72-81.

69. Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, Besselink MG, Timmer R, Rosman C, et al. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis. *J Am Coll Surg.* enero de 2014;218(1):26-32.
70. Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, Houghton FD, Guenther A, Eagon PK, et al. Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany. *Am J Gastroenterol.* octubre de 2010;105(10):2287-92.
71. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* junio de 2006;93(6):738-44.
72. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Mortelet KJ, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* noviembre de 2009;7(11):1247-51.
73. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* julio de 1974;139(1):69-81.
74. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet Lond Engl.* 22 de julio de 1989;2(8656):201-5.
75. Zhang J, Shahbaz M, Fang R, Liang B, Gao C, Gao H, et al. Comparison of the BISAP scores for predicting the severity of acute pancreatitis in Chinese patients according to the latest Atlanta classification. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* septiembre de 2014;21(9):689-94.
76. Park JY, Jeon TJ, Ha TH, Hwang JT, Sinn DH, Oh T-H, et al. Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in

- predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* HBPD INT. diciembre de 2013;12(6):645-50.
77. Kim BG, Noh MH, Ryu CH, Nam HS, Woo SM, Ryu SH, et al. A comparison of the BISAP score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis. *Korean J Intern Med.* mayo de 2013;28(3):322-9.
 78. Chen L, Lu G, Zhou Q, Zhan Q. Evaluation of the BISAP score in predicting severity and prognoses of acute pancreatitis in Chinese patients. *Int Surg.* marzo de 2013;98(1):6-12.
 79. Cho Y-S, Kim H-K, Jang E-C, Yeom J-O, Kim S-Y, Yu J-Y, et al. Usefulness of the Bedside Index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas.* abril de 2013;42(3):483-7.
 80. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* abril de 2012;107(4):612-9.
 81. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* agosto de 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
 82. Jeanneth Verónica Morales Marca, Maritza Irene Reinoso Andrango. Estudio comparativo entre las escalas Marshall modificado y Apache II en la evaluación del estado de severidad de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, en cinco Hospitales de Quito D.M., durante el período de Enero 2013-Agosto 2014. [tesis] [Internet] [[tesis]]. [Quito]: Universidad Central del Ecuador; 2015 [citado 21 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/4739>
 83. Àngels Ginès Gibert, Enrique de Madaria Pascual. Enfermedades comunes del páncreas: Clínicas Iberoamericanas de Gastroenterología y Hepatología. 1a ed. [Internet]. 1a edición. Vol. Volumen 2. Elsevier España; 2014. 169 p. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=2->

- XTBQAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Gin%C3%A8s+%C3%80,+Mada
ria+E.+ENFERMEDADES+COMUNES+DEL+PANCREAS.+2015.&hl=es
&sa=X&ved=0ahUKEwjP_Mr54ubSAhVMziYKHXIUB2IQ6AEIHjAB#v=on
epage&q=Gin%C3%A8s%20%C3%80%2C%20Madaria%20E.%20ENFE
RMEDADES%20COMUNES%20DEL%20PANCREAS.%202015.&f=false
84. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg.* febrero de 2013;257(2):182-8.
 85. Bachmann KA, Trepte CJC, Tomkötter L, Hinsch A, Stork J, Bergmann W, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on survival and microcirculation in severe acute pancreatitis: a randomized experimental trial. *Crit Care Lond Engl.* 5 de diciembre de 2013;17(6):R281.
 86. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* 2009;9(6):770-6.
 87. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, Lopez-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, et al. Influence of Fluid Therapy on the Prognosis of Acute Pancreatitis: A Prospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* octubre de 2011;106(10):1843-50.
 88. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* septiembre de 2013;108(9):1400-15.
 89. Baillie J. AGA Institute Medical Position Statement on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 1 de mayo de 2007;132(5):2019-21.
 90. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2012;51(6):523-30.

91. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, et al. A Randomized Study of Early Nasogastric versus Nasojejunal Feeding in Severe Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* febrero de 2005;100(2):432-9.
92. Besselink MGH, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 23 de 2008;371(9613):651-9.
93. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* marzo de 2011;46(3):261-70.
94. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CHC, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg.* marzo de 2009;96(3):267-73.
95. Shenvi S, Gupta R, Kang M, Khullar M, Rana SS, Singh R, et al. Timing of surgical intervention in patients of infected necrotizing pancreatitis not responding to percutaneous catheter drainage. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* octubre de 2016;16(5):778-87.
96. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* junio de 2015;22(6):405-32.
97. Gardner TB, Chahal P, Papachristou GI, Vege SS, Petersen BT, Gostout CJ, et al. A comparison of direct endoscopic necrosectomy with transmural endoscopic drainage for the treatment of walled-off pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc.* mayo de 2009;69(6):1085-94.
98. Manterola C, Otzen T. Estudios Observacionales: Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. *Int J Morphol.* junio de 2014;32(2):634-45.

99. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep.* abril de 2009;11(2):97-103.
100. Spanier BWM, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(1):45-63.
101. Huallpa Palomino V. F, Pérez Nestares I. Evaluación de la escala BISAP como predictor de severidad de pancreatitis aguda en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé Huancayo, 2010 - 2013. *Univ Nac Cent Peru [Internet].* 2014 [citado 21 de marzo de 2017]; Disponible en: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/UNCP/534>
102. González-Garza F, García-Zermeño K, Álvarez-López F. Validación de las escalas BISAP, APACHE II y RANSON para predecir falla orgánica y complicaciones en pancreatitis aguda. *Rev Médica MD.* 2013;4.5(2):66-72.
103. Villacís X, Calle P, Patiño J, Calle G. Validación del Score de BISAP como Sistema Pronóstico en Pancreatitis Aguda. *Rev Gastroenterol Perú.* julio de 2011;31(3):230-5.

ANEXOS

a. Score modificado de Marshall

Tabla 1. Score de Marshall para falla de órganos

SCORE	0	1	2	3	4
RESPIRATORIO (PaO2/FiO2)	>400	301-400	201-300	101-200	<101
RENAL (Creatinina sérica)	<1,4	1,4 - 1,8	1,9 – 3,6	3,6 – 4,9	> 4,9
CARDIOVASCULAR (Presión arterial sistólica en mm Hg)	> 90	< 90 Responde a fluidos	< 90 no responde a fluidos	< 90 pH < 7,3	< 90 pH < 7,2

b. Score BISAP

Tabla 2. Score BISAP para falla orgánica

SCORE	PUNTAJE
Urea > 25 mg/dl	1
Alteración del estado mental	1
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)	1
Edad > 60 años	1
Presencia de efusión pleural	1

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3			Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
65 - 74	5			Enfermedad crónica:					
≥ 75	6			Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA) Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar Renal: diálisis crónica Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					

c. Score APACHE II

d. Valoración de mortalidad
Según APACHE II para
Pancreatitis aguda

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

