

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA.**



**UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO, ÍNDICE
PLAQUETA-LINFOCITO Y ANCHO DE DISTRIBUCIÓN
ERITROCITARIA COMO PREDICTORES TEMPRANOS DE SEVERIDAD,
EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL
PERIODO DE ENERO 2019-DICIEMBRE 2021.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**

Md. Edison Daniel Narváez Guerrero

Director de tesis: Dra. Estefhaníe Elizabeth Villalba Leiva

Tutor metodológico: Ana María Troya Zuleta, M.Sc.

Quito, 2022

DEDICATORIA

El presente trabajo es dedicado a mi hijo Zaid, eres lo más importante en mi vida, hoy he dado un paso para servir de ejemplo a la persona que más amo en este mundo.

A mis padres por enseñarme valores, perseverancia y paciencia para afrontar las adversidades que se presentan durante el camino.

A mi suegra Luisa, quien ha estado en los momentos difíciles y durante este largo trabajo de investigación.

A mi compañera de vida Karina, quien ha sido el apoyo fundamental durante mis retos académicos. Su paciencia y lealtad incondicional ha permitido cumplir una larga etapa de formación.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por brindarme la oportunidad y la dicha de la vida, al facilitarme los medios necesarios para culminar mi formación como médico gastroenterólogo.

A la doctora Villagómez, quien permitió iniciar este sueño, con su motivación permanente me enseñó que el éxito se construye con el esfuerzo y la dedicación.

Al doctor Galo Pazmiño, por haber iniciado un programa de formación de gastroenterólogos que cumplen con el objetivo de prevenir, curar y dar un manejo oportuno a las enfermedades gastrointestinales.

A la doctora Estefhaníe Villalba, por su guía en la elaboración del presente trabajo de investigación. Y durante estos tres años indicarme valores, empatía y principios del buen médico gastroenterólogo. Ha sido un honor ser su alumno durante este proceso.

A la magister Ana Troya, por su enseñanza y correcciones durante el proceso de investigación, su compromiso con la docencia ha permitido la formación de múltiples profesionales de la salud.

A la doctora Lorena Novillo, quien ha sido un ejemplo como médico y ha permitido fortalecer mis habilidades como gastroenterólogo.

Tabla de contenido

GLOSARIO Y ABREVIATURAS	VII
LISTA DE TABLAS	VIII
LISTA DE FIGURAS	IX
RESUMEN.....	X
ABSTRACT	XI
CAPÍTULO I.....	1
1. INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO II:	4
2. MARCO TEÓRICO.....	4
2.1. PANCREATITIS AGUDA (Definición)	4
2.2. Epidemiología	4
2.3. Fisiopatología.....	6
2.4. Etiología y factores de riesgo:.....	10
2.5. Criterios Diagnósticos	15
2.6. Clasificación de la severidad (según criterios de Atlanta 2012):.....	17
2.6.1. Estratificación de la severidad:	18
2.7. Fases de la pancreatitis aguda:	21
2.8. Manejo Terapéutico	21
2.9. Biomarcadores como predictores de severidad.....	23
2.9.1. Índice neutrófilo-linfocito (INL):.....	23

2.9.2.	Índice plaqueta-linfocito (IPL):.....	26
2.9.3.	Ancho de distribución eritrocitaria (ADE):.....	27
CAPITULO III.....		29
3.	METODOLOGÍA	29
3.1.	JUSTIFICACIÓN	29
3.2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	31
3.3.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:.....	32
3.4.	OBJETIVOS:	32
3.5.	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	33
3.6.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.	33
3.7.	POBLACIÓN Y MUESTRA:.....	36
3.8.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	36
3.9.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	36
3.9.	PROCESAMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:	37
3.10.	ANÁLISIS DE DATOS	37
3.11.	ASPECTOS BIOÉTICOS	38
CAPÍTULO IV		40
4.	RESULTADOS.....	40
4.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO UNIVARIADO.	40
4.1.1.	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	40
4.1.2.	Biomarcadores como predictores de severidad.....	44
4.1.3.	Índice neutrófilo/linfocito:	44
4.1.4.	Índice plaqueta-linfocito.	45
4.1.5.	Ancho de distribución eritrocitaria.....	46

4.1.6. Características Sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Aguda, según la severidad (Atlanta 2012).	47
4.2. ANÁLISIS BIVARIADO	49
4.2.1. Relación entre el índice neutrófilo-linfocito y la severidad de la pancreatitis aguda.	49
4.2.2. Relación entre el índice plaqueta-linfocito y la severidad de la Pancreatitis Aguda.	51
4.2.3. Relación entre el Ancho de distribución eritrocitaria y la severidad de la Pancreatitis Aguda.	54
4.3. Valores de los biomarcadores y la relación con la severidad.....	56
CAPÍTULO V.....	58
5. DISCUSIÓN:	58
CAPÍTULO VI	66
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	66
6.1. CONCLUSIONES	66
6.2. RECOMENDACIONES	67
BIBLIOGRAFÍA.....	67
ANEXOS:.....	80

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

ACG: American College of Gastroenterology

ADE: ancho de distribución eritrocitaria.

BISAP: Bedside index for severity of acute pancreatitis.

CPRE: Colangiopancreatoscopia retrógrada endoscópica.

DOM: Disfunción orgánica múltiple.

FO: Fallo orgánico.

IMC: Índice de masa corporal.

INL: índice neutrófilo-linfocito.

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos.

IPL: índice plaqueta linfocito.

LB: Litiasis biliar.

ORP: odds ratio de prevalencia

MODS: Síndrome de disfunción múltiple de órganos.

PA: Pancreatitis Aguda.

PAS: Pancreatitis aguda severa.

PAL: Pancreatitis aguda leve.

PAMS: Pancreatitis aguda moderadamente severa

PCR: Proteína C reactiva.

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Grados de severidad en pancreatitis aguda según la clasificación de Atlanta 2012.	17
Tabla 2. Frecuencias y porcentajes de pacientes según el índice neutrófilo-linfocito, medido al ingreso y a las 48 horas.	45
Tabla 3. Frecuencias y porcentajes de pacientes según el índice plaqueta-linfocito, medido al ingreso y a las 48 horas.	46
Tabla 4. Frecuencias y porcentajes de pacientes según el ancho de distribución eritrocitaria, medido al ingreso y a las 48 horas.	46
Tabla 5. Indicadores de tendencia central y dispersión según los valores de los biomarcadores.	47
Tabla 6. Indicadores de tendencia central y dispersión de los pacientes según la edad con pancreatitis leve y severa.	48
Tabla 7. Frecuencias y porcentajes de las características demográficas de los pacientes con pancreatitis leve y severa.	48
Tabla 8. Relación entre el índice neutrófilo-linfocito y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medido al ingreso hospitalario.	50
Tabla 9. Relación entre el índice neutrófilo-linfocito y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medidos a las 48 horas.	50
Tabla 10. Relación entre el índice plaqueta-linfocito y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medida al ingreso hospitalario.	52
Tabla 11. Relación entre el índice plaqueta-linfocito y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medido a las 48 horas.	53

Tabla 12. Relación entre el ancho de distribución eritrocitaria y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medida al ingreso hospitalario..... 55

Tabla 13. Relación entre el ancho de distribución eritrocitaria y la severidad de la pancreatitis aguda a las 48 horas. 55

Tabla 14. Distribución de los pacientes según la relación entre los valores de los biomarcadores (INL, IPL y ADE) y la severidad (Leve y severa). 57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de los pacientes según la edad al diagnóstico de pancreatitis aguda. 40

Figura 2. Distribución de los pacientes según el sexo. 41

Figura 3. Distribución de los pacientes según el índice de masa corporal..... 42

Figura 4. Distribución de los pacientes según la etiología de la pancreatitis aguda. 43

Figura 5. Distribución de los pacientes según la severidad (clasificación de Atlanta 2012). 43

Figura 6. Relación entre el índice neutrófilo–linfocito y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medido al ingreso y a las 48 horas. 51

Figura 7. Relación entre el índice plaqueta-linfocito y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medida al ingreso y a las 48 horas de hospitalización..... 53

Figura 8. Relación entre el ancho de distribución eritrocitaria, al ingreso y a las 48 horas, y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda. 56

RESUMEN

La evaluación de la severidad en pacientes con pancreatitis aguda es el eje principal para prevenir mortalidad, actualmente se utiliza la clasificación revisada de Atlanta 2012. Sin embargo, la estadificación demora 48 horas en aplicarse y no permite predecir tempranamente que pacientes presentarán falla orgánica o complicaciones. Por tal razón se ha postulado que los biomarcadores inflamatorios se encuentran alterados durante el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y su medición permitirá predecir que pacientes presentarán estadios leves y severos.

El objetivo principal del estudio fue determinar si el índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito y ancho de distribución eritrocitaria permiten predecir severidad temprana, en pacientes con pancreatitis aguda, atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el periodo de enero 2019 hasta diciembre 2021. Evaluando las historias clínicas de 116 pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión, se estratificó la severidad de la enfermedad; mediante la clasificación de Atlanta 2012, y los biomarcadores se calcularon al ingreso hospitalario y a las 48 horas.

Los casos leves se presentaron en 80 pacientes (69%) y los severos en 36 pacientes (31%). El resultado primario evaluado fue la asociación de los biomarcadores con la severidad, observando que los valores de los biomarcadores al ingreso y a las 48 horas, fueron estadísticamente significativos; representado un factor pronóstico de severidad para desarrollar estadios severos.

Se concluyó que valores altos de biomarcadores inflamatorios, medidos al ingreso y a las 48 horas se asociaron con casos severos; por ser marcadores simples y factibles, se pueden utilizar para predecir severidad en pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda.

Palabras claves: pancreatitis aguda, severidad, índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito, ancho de distribución eritrocitaria.

ABSTRACT

The evaluation of severity in patients with acute pancreatitis is the main axis to prevent mortality, currently the revised Atlanta 2012 classification is used. However, staging takes 48 hours to apply and does not allow early prediction of which patients will present organ failure or complications. For this reason, it has been postulated that inflammatory biomarkers are altered during the systemic inflammatory response syndrome, and their measurement will allow predicting which patients will present mild and severe stages.

The main objective of the study was to determine if the neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and erythrocyte distribution width allow to predict early severity, in patients with acute pancreatitis, treated at the Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

An observational, descriptive and retrospective study was carried out in the period from January 2019 to December 2021. Evaluating the medical records of 116 patients, who met the inclusion criteria, the severity of the disease was stratified; using the Atlanta 2012 classification, and biomarkers were calculated at hospital admission and at 48 hours.

Mild cases occurred in 80 patients (69%) and severe cases in 36 patients (31%). The primary result evaluated was the association of biomarkers with severity, observing that the values of the biomarkers at admission and at 48 hours were statistically significant; represented a prognostic factor of severity to develop severe stages.

It was concluded that high values of inflammatory biomarkers, measured at admission and at 48 hours, were associated with severe cases; Because they are simple and feasible markers, they can be used to predict severity in patients diagnosed with acute pancreatitis.

Keywords: Acute pancreatitis, severity, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, red-cell distribution width

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es la lesión inflamatoria súbita del páncreas exocrino, independientemente de los diferentes factores patógenos (etiologías), es provocada por la disfunción de las células acinares pancreáticas; secundario a la sobrecarga de calcio intracelular que conduce a la activación prematura de zimógenos (tripsinógeno en tripsina), induciendo reacción inflamatoria local (por medio de neutrófilos, macrófagos, citoquinas y quimiocinas), y posteriormente genera respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que podría desarrollar falla orgánica (Dumnicka et al., 2017).

La inflamación aguda del parénquima pancreático representa a nivel mundial una de las patologías gastrointestinales más frecuentes en pacientes hospitalizados; la incidencia mundial está aumentando gradualmente, se reporta 34 casos por cada 100.000 personas al año, presentándose con una alta demanda y gastos al sistema de salud (Petrov & Yadav, 2019).

Clínicamente la PA se caracteriza por dolor abdominal intenso y aumento de enzimas pancreáticas elevadas ($>$ a 3 veces del valor normal) (Jaber et al., 2022). Las causas más prevalentes son los litos biliares y el consumo crónico de alcohol; representando aproximadamente dos tercios de los casos (Bálint et al., 2020).

La Clasificación de Atlanta ha sido una herramienta de evaluación estándar para estadificar severidad en pacientes con PA, desde que se creó en 1992, algunas de las definiciones en la clasificación han sido confusas, especialmente la definición de gravedad. En 2012, la clasificación se modificó con un enfoque en la insuficiencia orgánica persistente (Banks et al., 2013).

El pronóstico de los pacientes con diagnóstico PA, dependerá de una oportuna estratificación de la gravedad; se clasifica en leve, moderadamente severa y severa (Colvin et al., 2020). Los casos leves ocurren en un 80%, por lo general el paciente se recupera en pocos días, y los casos severos ocurren en un 20%; con estancias hospitalarias prolongadas que ameritaran manejo en unidades de cuidados intensivos y tasas de mortalidad del 15-20% (Jaber et al., 2022). Por lo que es importante, en la fase temprana identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar estadios severos, con el objetivo de iniciar el manejo clínico oportuno (Cofaru et al., 2020).

Actualmente en la práctica clínica, para la detección temprana de estadios severos; se utilizan escalas pronosticas como: APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) y escala de Marshall modificado, que utilizan parámetros clínicos, laboratoriales y radiológicos. Pueden ser obtenidos a la admisión o dentro de las primeras 48 horas, desafortunadamente ninguno ha demostrado ser un predictor exacto del curso clínico de manera independiente (Li et al., 2017).

La importancia de estadificar la severidad de los pacientes con PA, sin escalas predictivas que ameriten varios exámenes, permitió la propuesta de que los biomarcadores están relacionados con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad (AKDUR, 2020). Debido a que la PA es un proceso inflamatorio, independiente de la causa; se propone que el grado de disminución de los neutrófilos está relacionado con la mejoría del pronóstico, en contraste, la elevación de los linfocitos está relacionado con la gravedad de la enfermedad (Liu et al., 2019). Se ha demostrado que la severidad depende en última instancia de la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica, promoviendo la muerte y la inhibición de los eritrocitos; provocando incremento del número de reticulocitos y el grado de heterogeneidad de glóbulos rojos que ocasionará un porcentaje alto. Por lo que los biomarcadores en etapas tempranas se encontrarán levados (Ekin et al., 2020).

Estudios previos han demostrado que la elevación del índice neutrófilo-linfocito (INL), índice plaqueta-linfocito (IPL) y el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) durante las primeras 48 horas de ingreso, se asocian significativamente con estadios severos, y se catalogan como indicadores independientes de mal pronóstico (Karabuga et al., 2022). Además, han evidenciado que pueden predecir tempranamente la severidad en pacientes con PA (Li et al., 2017).

En nuestro país no se disponen de estudios que demuestren que estos biomarcadores (INL, IPL y ADE) puedan ser utilizados como predictores de severidad en pacientes con PA, por lo que el presente estudio observacional retrospectivo se propone determinar si los biomarcadores se pueden utilizar para predecir severidad, en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Quito, durante un periodo de 3 años.

CAPITULO II:

2. MARCO TEÓRICO

2.1. PANCREATITIS AGUDA

Definición:

Es una inflamación aguda de inicio abrupto del parénquima pancreático, caracterizado por cambios necroinflamatorios agudos del páncreas, y se distingue histológicamente por la destrucción de las células acinares (Garber et al., 2018).

Se ha descrito como una patología heterogénea, que va desde un curso clínico leve hasta complicaciones locales y sistémicas graves; potencialmente mortales. Por lo general, y sin sufrir complicaciones, el páncreas restablece su fisiología al superar el proceso inflamatorio agudo (Zádori et al., 2020).

2.2. Epidemiología

La incidencia global es de 4.9 a 73.4 casos por cada 100.000 habitantes, es muy variable en cada país (Iannuzzi et al., 2022). En una revisión sistemática, reportó que la incidencia global agrupada es de 34 casos por cada 100.000 habitantes en general por año, siendo la patología gastrointestinal más frecuente que amerita ingreso hospitalario (Petrov & Yadav, 2019). La incidencia está aumentando en muchos países posiblemente en relación con el aumento en la frecuencia de las etiologías más comunes, debido al aumento de las tasas de obesidad y cálculos biliares; en una revisión sistemática que evaluó las tendencias temporales en la incidencia global en PA, aumentó un 3.07 % por año; se presume que es debido a la innovación

tecnológica respecto al diagnóstico por imágenes (Iannuzzi et al., 2022). En Latinoamérica se notificó una incidencia de 15,9 casos por cada 100.000 habitantes (Xiao et al., 2016).

Presenta una gran carga al sistema de salud, debido a que requiere ingreso hospitalario para su manejo, ocasionando estancias hospitalarias a largo plazo, con promedio de hospitalización de 4 días; de aproximadamente 40 casos por cada 100.000 habitantes por año (Iannuzzi et al., 2022).

La mortalidad generalmente se debe al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la falla orgánica en el primer período de dos semanas, mientras que después de dos semanas generalmente se debe a la sepsis y sus complicaciones (Jinno et al., 2019). En una revisión sistemática se reportó que la tasa de mortalidad general fue de 1.6 por 1000.000 habitantes por año, con tasas de mortalidad en pacientes con pancreatitis intersticial y necrotizante del 3 % y el 17 %, respectivamente. y en el subconjunto necrotizante, infectado versus estéril (30% versus 12%) (Xiao et al., 2016).

Durante la última década, la mortalidad asociada con la pancreatitis aguda ha disminuido del 1.6 % al 0.8 %, esta tendencia puede deberse a las mejoras en el diagnóstico, la atención oportuna y precisa de los pacientes en estado crítico con pancreatitis aguda; sin embargo, la morbilidad y las secuelas a largo plazo siguen siendo importantes (Iannuzzi et al., 2022).

Hasta el 40 % de los pacientes desarrollan prediabetes o diabetes después de su primer episodio de pancreatitis aguda, y una cuarta parte de todos los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan insuficiencia pancreática exócrina (Lee & Papachristou, 2019).

En el Ecuador, según el INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos), durante el 2021 se registraron 5.144 casos de pancreatitis aguda a nivel nacional (0.49% de las patologías presentadas en ese año), con predominancia en la provincia de pichincha, es más frecuente en mujeres mayores de 65 años, promedio de 6 días de hospitalización. En el 2021 se reportó una

tasa de letalidad de 2.99%, se redujo en comparación con el 2014 reportado con 4.69 por cada 100 ingresos (“Instituto Nacional de Estadística y Censos,” 2021).

En un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado en el Hospital General Ambato del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), comprendido entre enero a diciembre de 2017, concluyeron que la incidencia de PA fue 1,99%, menor a la exhibida en reportes poblacionales previos a nivel mundial y en Ecuador. Aunque las características clínicas y severidad son similares a la de otras poblaciones, el porcentaje de mortalidad (8,5%) es superior a la de varios estudios europeos (Russo Lozano et al., 2020).

En un estudio epidemiológico, analítico, retrospectivo de casos y controles, realizado en la ciudad de Quito durante el periodo 2018-2019, en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, concluyó que la obesidad es el factor de riesgo principal para desarrollar pancreatitis aguda biliar, incrementándose el riesgo con una edad igual o superior a 50 años (Abarca Ruiz & González González, 2022).

2.3. Fisiopatología

La PA es un trastorno intracelular del calcio en la célula acinar pancreática, el cual constituye la vía final común de múltiples estímulos etiopatogénicos, y puede desencadenar cambios necroinflamatorios locales, efectos multisistémicos y compromiso en órganos distantes (P. J. Lee & Papachristou, 2019).

No se ha descrito con exactitud los mecanismos que ocasionan cambios en la célula acinar, varios estudios se han centrado principalmente en la activación anormal de zimógenos (Zhan et al., 2019). La hipótesis más aceptada es que la elevación de la concentración de calcio en las células acinares, ocasiona activación prematura del tripsinógeno a tripsina; que originará una cascada de activación enzimática de distintos zimógenos pancreáticos generando autodigestión pancreática anormal (Saluja et al., 2019).

Para comprender el mecanismo de autodigestión pancreática, se detalla 4 etapas en la fisiopatología de la pancreatitis aguda:

1. Fase intracelular:

El incremento desregulado de calcio citosólico por factores tóxicos y estrés celular genera concentración tóxica de calcio con lesión del retículo endoplásmico, contribuyendo al aclaramiento anormal del calcio y disfunción mitocondrial, por lesión del poro de transición de permeabilidad mitocondrial. Ocasionando secreción ductal y acinar anormal, activación intracelular de zimógenos, ruptura de organelas y necrosis (Pallagi et al., 2020).

2. Fase intra-acinar:

Se presenta un fenómeno de Colocalización, que significa que tanto los gránulos de zimógeno y los lisosomas (que se encuentran en el acino) se van a fusionar, produciendo la activación de zimógenos por la catepsina B (conversión de tripsinógeno a tripsina) que desencadena estrés oxidativo, junto con la lesión mitocondrial y el estrés del retículo endoplásmico, favorece mecanismos de necrosis, apoptosis y autodigestión pancreática (Saluja et al., 2019).

3. Fase pancreática:

La lesión de la célula acinar promueve la liberación de citoquinas y quimioquinas, produciendo infiltración pancreática por leucocitos, generando un sistema local con retrocontrol positivo que perpetúa la lesión y que puede generar el desarrollo de complicaciones sistémicas (P. J. Lee & Papachristou, 2019).

4. Fase sistémica y síndrome de disfunción orgánica múltiple:

La extensión de la respuesta inflamatoria pancreática produce anomalías en la microcirculación peripancreática, trastornos de coagulación, aumento de endotelina, activación plaquetaria, aumento de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-

22) y factor de necrosis tumoral α , los cuales causan aumento de permeabilidad de la barrera intestinal con translocación bacteriana, además de un desbalance en el microbioma habitual (Hirota et al., 2020).

Se han descrito factores genéticos relacionados con la regulación del calcio, activación de zimógenos y patrones de secreción ductal que favorecen el desarrollo de patología pancreática. Ante estímulos específicos, se asocian con un mayor riesgo relativo de desarrollo de patología pancreática (Mayerle et al., 2019).

Los mecanismos por los cuales la lesión de las células acinares conduce a la inflamación local y sistémica no están claros (Hirota et al., 2020). El papel de los marcadores inflamatorios y la activación del sistema inmunológico es un campo muy relevante desde la perspectiva de encontrar dianas para la intervención terapéutica (Zhan et al., 2019). La activación anormal de zimógenos puede ser ocasionado por los siguientes mecanismos:

1. Reflujo de la bilis proveniente de las vías biliares hacia el conducto pancreático de wirsung, producto de una obstrucción de colédoco distal (P. J. Lee & Papachristou, 2019).
2. Aumento de la presión intraductal, secundario a obstrucción del conducto pancreático (Saluja et al., 2019).
3. Reflujo del contenido duodenal (P. J. Lee & Papachristou, 2019).
4. Activación primaria de zimógenos por etiologías diversas (Dumnicka et al., 2017).

La autodigestión pancreática anormal es desencadenada por la tripsina, ocasionando una cascada de distintos zimógenos pancreáticos como la: fosfolipasa A2, carboxipeptidasa, quimiotripsina, elastasa, ribonucleasa, desoxirribonucleasa (Zhan et al., 2019).

En general el producto de la autodigestión pancreática genera:

- Estimulación de plexo celiaco y fibras del retroperitoneo ocasionando dolor, náuseas y vómitos (Saluja et al., 2019).
- Aumento de citoquinas inflamatorias que serán detectadas por los receptores termorreguladores en el cerebro; manifestándose como alza térmica (Dumnicka et al., 2017).
- Irritación por continuidad y disminución de la motilidad del diafragma, causante de atelectasia y derrame pleural (Saluja et al., 2019).
- Hipoperfusión tisular: a nivel renal genera disminución del filtrado glomerular ocasionando oliguria y en exámenes de laboratorio se refleja como elevación de azoados; además acidosis metabólica (Garber et al., 2018).
- Activación de los factores de coagulación y activación del complemento produciendo isquemia y necrosis en los islotes pancreáticos; disminuyendo así la insulina y dando como resultado aumento de la glicemia (Dumnicka et al., 2017).
- Aumento de las enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa), la lipasa circulante produce necrosis grasa (Mayerle et al., 2019).
- Aumento de la pérdida de potasio, produciendo hipocalcemia, clínicamente se evidencia con íleo y distensión abdominal (P. J. Lee & Papachristou, 2019).
- La generación de fosfolipasa A2 en el acino pancreático es el responsable de incrementar los niveles de ácido araquidónico, generando prostaglandinas y leucotrienos; ocasionando inflamación, permeabilidad vascular y vasodilatación, con lo que se explica la hipoperfusión tisular y el secuestro de líquidos (hipovolemia), clínicamente se presenta como disminución de la presión arterial, presión venosa central y aumento de frecuencia cardíaca (Dumnicka et al., 2017).

- Ejerce efectos nocivos contra el surfactante de los alveolos pulmonares generando insuficiencia respiratoria. Esta a su vez produce hipoxemia quien refuerza el estado de hipoperfusión tisular (Mihoc et al., 2021).
- Aumento de la lisolecitina generando toxicidad en eritrocitos y la elastasa digiere la pared vascular ocasionando hemorragias, evidenciando los signos de grey Turner y Cullen (Hirota et al., 2020).

2.4. Etiología y factores de riesgo:

Existen múltiples estímulos etiológicos que desencadenarán la inflamación del parénquima pancreático, para determinar la causa específica, se deberá determinar los factores de riesgo y características sociodemográficas de cada paciente; mediante una adecuada historia clínica, examen físico completo, pruebas de laboratorio e imágenes en caso de ameritar, con el objetivo de establecer un plan terapéutico (Gliem et al., 2021).

Puede ocurrir a cualquier edad, pero es poco común en el niño. El aumento de la edad incrementa el riesgo de padecer pancreatitis grave; aumenta la mortalidad en pacientes mayores de 60 años (Mihoc et al., 2021). La gravedad no está influenciada por el sexo, mecanismos obstructivos, tóxicos, anomalía anatómica y/o genética (Jinno et al., 2019) .

Con relación a la obesidad como factor de riesgo, varios estudios han demostrado que, el aumento del índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 ; es un factor de riesgo para presentar pancreatitis aguda grave, y si la etiología es alcohólica o biliar es posible que existan mayores complicaciones, las más frecuentes son la necrosis pancreática y peripancreática al igual que mayor riesgo de infección (Yoon et al., 2017).

Fumar aproximadamente duplica el riesgo de pancreatitis aguda no biliar (Petrov & Yadav, 2019). La diabetes tipo 2 aumenta de 2-3 veces el riesgo especialmente en pacientes más

jóvenes. (P. J. Lee & Papachristou, 2019). Los factores de riesgo para una enfermedad más grave incluyen cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica o enfermedad hepática crónica (Cofaru et al., 2020).

Según una revisión sistemática reciente, el cannabis es un posible factor de riesgo para la PA inducida por toxinas. Aunque los datos del estudio provinieron de solo 26 pacientes, 15 informes de casos, 8 de un solo estudio prospectivo y 3 de series de casos, puede haber asociaciones clínicamente significativas, particularmente el uso de cannabis y la relación entre inflamación del páncreas idiopático (Barkin et al., 2017).

La incidencia de cáncer de páncreas se ha reportado del 1.5%, posterior a presentarse el evento de PA, y fue mayor en el primer año de presentación, con predominancia en la quinta a la octava década de vida (Mihoc et al., 2021). En un estudio de cohorte realizado en Dinamarca, que incluyó a 41.669 pacientes con PA, se asoció con un aumento general del riesgo absoluto de cáncer de páncreas, que fue mayor después de 2 años de seguimiento (Kirkegård et al., 2018).

A continuación, se describirán las etiologías con su respectiva frecuencia que desencadenan lesión en las células acinares.

2.4.1. Litiasis biliar (LB):

Los cálculos biliares (incluida la microlitiasis) representan el 40-70% de la etiología de la PA; el 3-7% de los pacientes con cálculos biliares desarrollan inflamación del parénquima pancreático (Silva-Vaz et al., 2020). La fisiopatología de los cálculos biliares no se ha descrito con precisión, y se sospecha que se debe a un proceso obstructivo en la ampolla de Vater; los cálculos biliares producen reflujo de bilis hacia el conducto pancreático, o edema de la ampolla de Vater debido a la expulsión del cálculo, lo que aumenta la presión pancreática; dañando las células ductales y acinares (Tintara et al., 2022).

El riesgo de desarrollar pancreatitis aguda en pacientes con cálculos biliares es mayor en hombres; sin embargo, la incidencia por cálculos biliares es mayor en las mujeres debido a una mayor prevalencia de colelitiasis (Bálint et al., 2020). Los cálculos biliares pequeños (menores a 5 mm) presenta 4 veces más riesgo de desarrollar pancreatitis aguda, más probabilidades que los cálculos más grandes de atravesar el conducto cístico y causar obstrucción en la ampolla de Vater (Tintara et al., 2022).

Según el INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos), la colelitiasis es la segunda causa de morbilidad en el 2021 con 3.98%, con predominio en el sexo femenino (siendo la primera causa con el 4.47%), se presenta en pacientes mayores de 30 a 64 años (“Instituto Nacional de Estadística y Censos,” 2021).

2.4.2. Alcohol:

Representa el 25 – 35% de los casos de PA a nivel mundial. Las definiciones varían al igual que la duración con el consumo entre 50 y 80 gramos o 4-7 bebidas por día por más de 5 años. Se ha descrito que el 10 % de los pacientes con consumo crónico desarrollarán pancreatitis aguda (Gliem et al., 2021).

2.4.3. Hipertrigliceridemia:

Representa del 1-14% de los casos, se presenta cuando las concentraciones séricas de triglicéridos se encuentran por encima de 1000 mg/dl; se debe a la descomposición de los triglicéridos en ácidos grasos tóxicos por parte de las lipasas pancreáticas, y la gravedad va a depender tanto de la respuesta inflamatoria causada por la propia pancreatitis como de la lesión causada por la lipotoxicidad de la hidrólisis de triglicéridos (Cao et al., 2021).

El valor umbral de triglicéridos para causar PA fue establecido en al menos 1.000 mg /dl por la ACG (American College of Gastroenterology) y al menos 885 mg/dl por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (Crockett et al., 2018).

2.4.4. Post Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE):

Representa el 3 – 5% de los casos, los factores de riesgo importantes incluyen la falta de experiencia en CPRE, la disfunción del esfínter de Oddi, la canulación difícil y la realización de una CPRE terapéutica (en lugar de diagnóstica). Está relacionado con el aumento de la presión dentro del conducto pancreático principal que resulta de la inflamación peri ampular causada por la instrumentación (S. H. Lee et al., 2022).

2.4.5. Medicamentos:

Es una causa infrecuente, representa del 1 – 4% de los casos. El pronóstico de la pancreatitis inducida por fármacos es bueno y la mortalidad es baja. Se han implicado más de 120 fármacos, por lo general se presenta a las 4 a 8 semanas de iniciar la administración de un fármaco; producido por una reacción adversa inmunológicamente mediada. La mayor parte de la evidencia publicada se basa en informes de casos y, por lo tanto, es muy importante descartar todas las demás causas antes de atribuir a un fármaco la causa de la PA (Leppäniemi et al., 2019).

2.4.6. Hipercalcemia:

La incidencia es baja, los mecanismos propuestos detallan el depósito de calcio en el conducto pancreático y la activación del tripsinógeno por calcio dentro del parénquima pancreático (Cofaru et al., 2020).

2.4.7. Infecciones y toxinas:

La pancreatitis se ha relacionado con las siguientes infecciones (Bálint et al., 2020):

- Virus: paperas, coxsackievirus, hepatitis B, citomegalovirus, varicela zóster, herpes simple, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Bacterias: Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella.

- Hongos: Aspergillus.
- Parásitos: Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris.

2.4.8. Enfermedad vascular:

La isquemia pancreática es una causa poco común de pancreatitis clínicamente significativa; se ha informado isquemia con pancreatitis resultante en asociación con vasculitis (lupus eritematoso sistémico y poliarteritis nodosa), ateroembolismo, hipotensión intraoperatoria y shock hemorrágico, la mayoría de los pacientes tienen ataques leves de pancreatitis secundaria a isquemia, aunque puede ocurrir pancreatitis necrosante fatal (Dumnicka et al., 2017).

2.4.9. Anomalías pancreáticas anatómicas o fisiológicas:

Los quistes biliares (algunos tipos de quistes de colédoco) pueden aumentar el riesgo, presumiblemente debido a la presión y obstrucción del conducto pancreático o consolidación defectuosa pancreaticobiliar anómala con un canal común largo, otras anomalías anatómicas como consolidación defectuosa pancreaticobiliar, divertículos yuxtaampulares grandes y páncreas anular también se han asociado con pancreatitis aguda, posiblemente debido a obstrucción mecánica a nivel ampular (Crockett et al., 2018).

2.4.10. Idiopática:

Representa el 15 – 25% de los casos, se cataloga cuando no se puede identificar el agente causal con exactitud (Petrov & Yadav, 2019).

2.4.11. Autoinmune:

La pancreatitis autoinmune es una causa rara, se presenta menor al 1%, implica un proceso inflamatorio predominantemente linfocítico que resulta en fibrosis y disfunción eventual de órganos. De probable origen autoinmune, que incluye 2 fenotipos diferentes: tipo 1:

(pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica) y tipo 2 (pancreatitis ductocéntrica idiopática). Su presentación habitual es pérdida de peso, ictericia y agrandamiento del páncreas en las imágenes, simulando una neoplasia. Si bien se han promulgado muchos criterios de diagnóstico, los Criterios modificados de la Sociedad Pancreática de Japón requieren una combinación de imágenes típicas y serología (IgG4 o IgG) o hallazgos pancreaticobiliares/extraintestinales (sialoadenitis, nefritis o neumonitis IgG4) para el diagnóstico. Típicamente tiene una respuesta clínica a la terapia con glucocorticoides (Masood, 2022).

2.5. Criterios Diagnósticos

El diagnóstico se basa en los Criterios de Atlanta Revisados en 2012; los cuales requieren que se cumplan dos de tres de las siguientes condiciones (Banks et al., 2013):

1. Dolor abdominal agudo persistente característico con pancreatitis aguda (dolor epigástrico de inicio agudo con irradiación en hemicinturón).
2. Lipasa o amilasa ≥ 3 veces el límite superior de lo normal.
3. Evidencia en imagen (ecografía, tomografía y resonancia magnética de abdomen) de signos característicos de PA; las imágenes del páncreas se recomiendan solo en pacientes en los que el diagnóstico no está claro, para aquellos que no mejoran dentro de las primeras 48-72 horas, o para evaluar las complicaciones (Waldron et al., 2019).

El valor de las enzimas pancreáticas no es un parámetro útil para predecir severidad, definir pronóstico ni establecer el momento adecuado para reiniciar la alimentación, realizar una colecistectomía o externar a un paciente (Gliem et al., 2021).

2.6. Clasificación:

Se describirá la clasificación de acuerdo con su morfología y a la severidad según los criterios de Atlanta 2012.

2.6.1. Clasificación Morfológica (determinada por tomografía contrastada de abdomen):

2.6.1.1. Pancreatitis edematosa intersticial:

Es la inflamación aguda del parénquima pancreático, sin presentar tejido necrótico. En la tomografía contrastada se evidencia agrandamiento difuso o localizado del páncreas, realce homogéneo (normal) del parénquima pancreático, y la grasa peripancreática generalmente muestra algunos cambios inflamatorios; que generalmente se resuelve dentro de la primera semana (Colvin et al., 2020)

2.6.1.2. Pancreatitis Necrotizante:

Es la inflamación aguda del parénquima pancreático asociada con necrosis del parénquima y afectación peripancreática, la necrosis puede ser estéril o infectada (Colvin et al., 2020). No existe una correlación absoluta entre la extensión de la necrosis y el riesgo de infección y la duración de los síntomas; se presume infección si hay gas extraluminal presente en áreas sin realce en la tomografía con contraste (patognomónico para la presencia de un organismo formador de gas sin o con perforación) (Jaber et al., 2022). Puede evolucionar desde una necrosis sólida al principio del curso hasta una licuefacción y una reabsorción variables si no se reabsorbe por completo, puede persistir como un área de necrosis pancreática amurallada (Gliem et al., 2021).

2.6.2. Clasificación de la severidad (según criterios de Atlanta 2012):

La clasificación más utilizada es la de Atlanta, en su revisión del 2012, que se basa en factores reales de severidad en lugar de factores predictivos; con el objetivo de definir la severidad únicamente sobre la base de factores determinantes de la evolución (Banks et al., 2013).

Clasifica la severidad como leve, moderadamente severa y severa según cumpla con sus criterios, como se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Grados de severidad en pancreatitis aguda según la clasificación de Atlanta 2012.

Pancreatitis aguda leve (PAL): <ul style="list-style-type: none">• No hay falla de órganos.• No hay complicaciones sistémicas o locales.
Pancreatitis aguda moderadamente severa (PAMS): <ul style="list-style-type: none">• Presencia de falla de órganos que se resuelve en menos de 48 horas.• Presenta complicaciones locales o sistémicas.
Pancreatitis aguda severa (PAS): <ul style="list-style-type: none">• Presenta falla de órganos persistente:<ul style="list-style-type: none">- Falla de un órgano- Falla multiorgánica.

Tomado de: “2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis”

La PAL representa aproximadamente el 60 % de los casos, son autolimitadas y con recuperación total del proceso inflamatorio, generalmente en 1 semana (Pá Rniczky et al., 2016). Los casos severos se determinan por la presencia de falla orgánica; en caso de que el paciente se recupere dentro de las 48 horas se cataloga como PAMS, y se presentan en 30% de los casos (Jaber et al., 2022) . En contraste si persiste por más de 48 horas se cataloga como severa y se presenta en el 10% de los casos; los estadios severos pueden ser devastadores que compromete la vida del paciente, en países occidentales se ha registrado mortalidad hospitalaria

de aproximadamente el 15% a pesar de las medidas tomadas de forma óptima y oportuna (Leppäniemi et al., 2019) .

2.6.2.1. Estratificación de la severidad:

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM) es el determinante más importante para catalogar severidad; se lo define como la falla de dos o más sistemas de órganos, que pueden ser transitorios o persistentes (Jaber et al., 2022). Los tres órganos extrapancreáticos más comúnmente afectados son los pulmones, el corazón y los riñones; por lo que se utiliza el sistema de puntuación de Marshall modificado, para determinar insuficiencia orgánica con una puntuación de 2 o más para uno de estos tres sistemas de órganos, posee el mérito de la simplicidad, la aplicabilidad universal en todos los centros internacionales y la capacidad de estratificar la severidad de la enfermedad de manera fácil y objetiva (Colvin et al., 2020).

La premisa básica es que, predecir la gravedad de la PA dentro de las 48 a 72 horas posteriores a la presentación puede clasificar a los pacientes en el nivel de atención adecuado para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la PA (Cofaru et al., 2020).

Se han descrito y estudiado varios modelos para predecir la gravedad inicial de los episodios de pancreatitis aguda, siendo las escalas más comunes las que se describen a continuación:

- **El criterio de Ranson:** es uno de los primeros modelos predictivos, pero es difícil de utilizar en la práctica clínica; requiere 5 parámetros al ingreso y 6 parámetros después de 48 horas de hospitalización (Abaylı et al., 2018). Presenta una sensibilidad entre 75% y 87%, especificidad del 68 al 77%. Un metaanálisis de 110 estudios mostró que era un mal predictor de gravedad, con una alta tasa de falsos positivos, (Ong & Shelat, 2021).

- **El score APACHE – II:** comprende 12 medidas fisiológicas (escala de coma de Glasgow, recuento de leucocitos, hematocrito, creatinina, potasio, sodio, PH, HCO₃,

frecuencia respiratoria, gradiente arterial-alveolar, frecuencia cardíaca, presión arterial media y temperatura) y puntos extra para la edad y los diagnósticos crónicos (Zhou et al., 2019). Las puntuaciones inferiores a 8 al ingreso y a las 72 horas predicen una mortalidad inferior al 4% con un riesgo que aumenta al 11-18% con puntuaciones > 8, no es una evaluación para una enfermedad específica, generalmente se lo utiliza para clasificar a los pacientes que necesitan ser manejados en la unidad de cuidados intensivos, presenta una sensibilidad de 75% - 82% y especificidad del 74%- 92% (Garg et al., 2022).

- **El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (criterios SIRS):** un sistema de puntuación que asigna un punto a la presencia de varios umbrales en la temperatura, la frecuencia respiratoria, el recuento de leucocitos y la frecuencia cardíaca (y se considera presente cuando se cumplen dos o más criterios), se ha utilizado para predecir la severidad de la pancreatitis, con la presencia de SIRS en el día de la admisión que indica un mayor riesgo de enfermedad grave (Biberici Keskin et al., 2020).

- **El índice de gravedad en la pancreatitis aguda (BISAP),** utiliza un sistema de puntuación de un punto con cada componente de los índices: BUN > 25 mg/dl, estado mental alterado, SIRS, edad > 60 años y la presencia de derrames pleurales con mortalidad que varía de <1% (BISAP = 0) a 22% (BISAP = 5), Se ha reportado sensibilidad entre el 80 y 88%, especificidad entre 85 al 91 (Dancu et al., 2021).

Las puntuaciones descritas no han demostrado ser lo suficientemente sensibles o específicas y no se ha establecido un consenso definitivo sobre qué sistema de puntuación debe utilizarse (AKDUR, 2020). Además, los criterios de Ranson y las puntuaciones de APACHE II, tardan 48 horas en completarse, por lo que tienen limitaciones en su capacidad para predecir la severidad en el momento del diagnóstico y tratamiento inicial (Junare et al., 2021).

En los últimos años, se han estudiado muchos marcadores séricos para la predicción de la severidad, se describen los más estudiados:

Hemoconcentración:

Durante la inflamación del parénquima pancreático se produce pérdidas significativas del tercer espacio, produciendo hemoconcentración (definido por un hematocrito $>$ a 44%); producto de la cascada inflamatoria, un hematocrito normal o bajo al ingreso y durante las primeras 24 horas generalmente se asocia con un curso clínico más leve (Koutroumpakis et al., 2015).

Proteína C reactiva (PCR):

Es un biomarcador de fase aguda, producido por el hígado en respuesta a la interleucina 1 y la interleucina 6, es de los marcadores de inflamación más utilizado y muchos estudios han identificado una correlación entre los niveles altos de PCR y la PA grave (Zhou et al., 2019). Los niveles de PCR por encima de 150 mg/l a las 48 horas después del inicio de los síntomas, discriminan la enfermedad grave de la leve, y aumenta constantemente en relación con la gravedad de la pancreatitis (Karabuga et al., 2022). Por otro lado, la PCR no es específica para la PA, y se deben considerar otras causas de inflamación, su aumento en sangre puede retrasarse por lo que resulta en una fuerza predictiva reducida y se recomiendan mediciones repetidas (Li et al., 2017).

El nitrógeno ureico en sangre (BUN)

Se puede utilizar para la identificación temprana de pacientes pediátricos con mayor riesgo de desarrollar pancreatitis aguda grave, un valor elevado al ingreso, que no disminuye luego de 24 horas de hidratación amplia, se correlaciona con aumento de la mortalidad (Dancu et al., 2021).

Estudios observacionales han informado que la albúmina, el colesterol total, las lipoproteínas de alta densidad, la creatinina y las citocinas predicen la pancreatitis aguda grave (Hong et al., 2017). Sin embargo, estos marcadores séricos también tienen sus limitaciones y no existe un consenso claro sobre los criterios pronósticos (Jinno et al., 2019). Por lo tanto, la identificación temprana de pacientes en riesgo sigue siendo un gran desafío

2.7. Fases de la pancreatitis aguda:

Se ha descrito 2 fases que se presentan desde el momento del diagnóstico; que en algunas ocasiones pueden sobreponerse, basado en el tiempo que se presenta o si ocasiona complicaciones, las descritas son:

2.7.1. Fase temprana:

Inicia al momento del diagnóstico, es decir cuando inicia el dolor abdominal, se cataloga hasta primera semana; sin embargo, puede prolongarse hasta la segunda semana; se caracteriza por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y en algunos casos la falla multiorgánica transitoria, por lo que la severidad debe reevaluarse a las 24 horas, 48 horas y a los 7 días después del ingreso hospitalario (Zhou et al., 2019).

2.7.2. Fase tardía:

Se cataloga cuando persiste los signos sistémicos de inflamación o por la presencia de complicaciones locales y sistémicas, por lo general se presenta en estadios severos (Jaber et al., 2022).

2.8. Manejo Terapéutico

A continuación, se describe un breve resumen en base a las guías clínicas que brindan recomendaciones basadas en la evidencia, para diferentes aspectos de la atención del paciente con PA. Estos incluyen pautas del Colegio Estadounidense de Gastroenterología (ACG)

(2013), la Asociación Estadounidense de Gastroenterología (AGA) (2018) y la Asociación Internacional de Pancreatología (IAP) (2013).

Basándose en el diagnóstico temprano, determinación de la etiología y estadificación de la severidad al momento del ingreso hospitalario; permitirán utilizar los siguientes objetivos:

1) Tratamiento de soporte para prevenir complicaciones:

Mantener una adecuada analgesia, oxigenación en caso de ameritar, alimentación temprana (cuando exista un manejo del dolor y tolerancia adecuada) (Crockett et al., 2018). En los últimos años la reanimación con líquidos por vía intravenosa ha sido un componente fundamental de la terapia de apoyo inicial, con la hipótesis de que la hipoperfusión pancreática no tratada contribuye a falla orgánica y complicaciones (necrosis pancreática y muerte) (Zádori et al., 2020). Actualmente no se recomienda hidratación parenteral agresiva; no ha demostrado evitar complicaciones tardías, al contrario puede provocar sobrecarga hídrica, en base al ensayo controlado aleatorizado multicéntrico: WATERFALL (Reanimación temprana con líquidos agresiva basada en el peso versus no agresiva dirigida por objetivos en la fase temprana de la PA), demostró que, una adecuada reanimación con cristaloides (lactato ringer o solución salina) durante las primeras 72 horas, dirigida por objetivos, para mantener rangos hemodinámicos estables (presión venosa central: 8 – 12 mm Hg, presión arterial media > 65 mm Hg, diuresis de 0.5 ml/kg/hora) disminuye las complicaciones y la mortalidad (de-Madaria et al., 2022).

2) Tratamiento dirigido a la etiología específica:

Posterior a la estabilización del paciente durante las primeras 48 – 72 horas, se recomienda iniciar el manejo etiológico específico de la patología (Bálint et al., 2020).

3) Reconocimiento temprano y tratamiento agresivo de complicaciones:

En caso de que el paciente no mejore en 48 -72 horas, se recomienda realizar tomografía contrastada de abdomen, con el propósito de reconocimiento de complicaciones locales y manejo oportuno (Gliem et al., 2021).

2.9. Biomarcadores como predictores de severidad.

El sistema inmunitario, tanto el sistema innato (neutrófilos, monocitos y macrófagos) como el sistema adaptativo compuesto principalmente por linfocitos; participa en la progresión del proceso inflamatorio (P. J. Lee & Papachristou, 2019). La razón de esto es que la lesión local del tejido pancreático provoca una respuesta inflamatoria sistémica mayor, como respuesta a la inflamación se produce un exceso de neutrófilos y provoca la muerte celular programada de los linfocitos (apoptosis). Esto conduce a la inestabilidad inmunológica, lo que aumenta la gravedad de la enfermedad y la tasa de mortalidad (Khan et al., 2021).

Si bien el papel exacto del sistema inmunitario en la pancreatitis no se comprende completamente, existe interés en desarrollar marcadores que puedan predecir la gravedad rápidamente (Biberici Keskin et al., 2020). El INL, IPL y ADE se utilizan como marcadores de inflamación sistémica, se determinan mediante biometría hemática, la cual es un examen asequible, económico y básico al ingreso hospitalario (Garg et al., 2022).

Se describirá a continuación el antes, durante y después del uso de estos biomarcadores como predictores tempranos de severidad en pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda.

2.9.1. Índice neutrófilo-linfocito (INL):

El INL consiste en la relación entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos, es un nuevo indicador de inflamación subclínica que tiene valor en la predicción de resultados en enfermedades oncológicas, cardiovasculares e infecciosas (Kong et al., 2020).

Los neutrófilos y los linfocitos forman parte de los glóbulos blancos, se puede calcular fácilmente a partir de la biometría hemática (Park et al., 2019).

El nivel sérico de leucocitos se eleva como respuesta fisiológica a varias reacciones inflamatorias, como la PA (Azab et al., 2011) . Varios estudios lo informan como una buena herramienta predictiva para determinar la severidad (Kong et al., 2020). Sin embargo, hay estudios que muestran resultados diferentes y a veces contradictorios (Abaylı et al., 2018). Los niveles séricos de glóbulos blancos varían con las condiciones fisiológicas y patológicas, incluido el estado de hidratación, el estrés y el embarazo (Lorente et al., 2022).

La respuesta inflamatoria sistémica representa el contraste de dos vías inmunes complementarias, por contradictorias que sean. Los neutrófilos son las principales células responsables de la respuesta inflamatoria inespecífica y es el que inicia la lesión tisular. La respuesta inmune de los linfocitos ocurre más tarde y su función principal es mediar y resolver el proceso inflamatorio inespecífico preexistente. Se determinó que hubo una disminución en el número de linfocitos y un aumento en la apoptosis celular (Kokulu et al., 2018).

El reclutamiento excesivo de neutrófilos al centro de la progresión de la inflamación desencadena la migración celular, y genera una respuesta inflamatoria sostenida y daño tisular local; que media lesiones multiorgánicas remotas. Las respuestas inflamatorias sistémicas agudas se han asociado con cambios en la neutrofilia y la linfocitopenia, lo que refleja cambios dramáticos en el sistema inmunitario (Saluja et al., 2019).

Las citoquinas inflamatorias generadas, incitan a la neutrofilia, causando un aumento del índice neutrófilo-linfocito, siendo el responsable del daño del tejido pancreático. Se ha demostrado que los linfocitos disminuyen dentro de las 48 horas de iniciado la autodigestión pancreática (Jeon & Park, 2017).

En el 2011 un estudio observacional retrospectivo concluyó que el índice neutrófilo-linfocito era un mejor predictor de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos u hospitalización prolongada en PA que el recuento total de leucocitos y sugirieron un valor de corte de < 4.7 como predictor de un resultado deficiente; Sin embargo, la mortalidad en el hospital fue extremadamente baja en ese estudio, y los investigadores no evaluaron los registros de insuficiencia orgánica (Azab et al., 2011).

Suppiah et al. (2013), revelaron una asociación entre el índice neutrófilo-linfocito medida en las primeras 48 h y el riesgo de que la PA se convierta en una forma más grave; sin embargo, ese estudio estuvo limitado por un tamaño de muestra pequeño ($n = 146$), y los casos de PA incluidos fueron en su mayoría leves, sin complicaciones locales / sistémicas o insuficiencia orgánica.

Zhang et al. (2019), realizaron un estudio retrospectivo de un solo centro con 974 pacientes con pancreatitis aguda, encontraron una asociación significativa entre el índice neutrófilo-linfocito y la duración de los cuidados intensivos, el riesgo de desarrollar insuficiencia orgánica persistente y la mortalidad.

Li et al. (2017), realizaron un estudio retrospectivo de un solo centro con 359 pacientes con PA y determinaron que la INL era el marcador más confiable de supervivencia general.

En un estudio retrospectivo, que estaba integrado por 490 pacientes con pancreatitis aguda, establecieron una relación entre la severidad y el desarrollo de insuficiencia multiorgánica (Jeon & Park, 2017) .

En un metaanálisis realizado el 2020 por Kong et al. Indica que el valor del INL tiene un valor predictivo moderadamente alto, el aumento se asoció con pancreatitis aguda grave que puede utilizarse como una herramienta clínica útil para la orientación del tratamiento.

La alteración en esta proporción refleja la gravedad de la enfermedad, es decir, un aumento en el recuento de neutrófilos indica una respuesta inflamatoria aguda y una disminución en el recuento de linfocitos refleja un deterioro en la salud general (Valga et al., 2019).

El valor aceptado para determinar severidad es de ≥ 9 , con una sensibilidad del 78,12% y una especificidad del 70,27% para predecir severidad (Kong et al., 2020). Un valor de INL entre 1-3 se considera normal, 6-9 leve, 9-18 moderada y >18 como estrés severo (Suppiah et al., 2013).

Compararon el sistema de puntuación APACHE-II, la puntuación de Ranson con el INL; reportó que el INL posee una sensibilidad y especificidad moderadas con el mismo valor diagnóstico. Por lo tanto, puede ser un marcador potencial que se puede usar para distinguir pacientes con pancreatitis grave y pacientes con pancreatitis leve a moderada (Kong et al., 2020).

2.9.2. Índice plaqueta-linfocito (IPL):

Es una herramienta que permite la medición de la respuesta inflamatoria sistémica. Las plaquetas juegan un papel importante en la hemostasia y en la respuesta inmuno-inflamatoria en el contexto de los procesos inflamatorios y la disfunción microvascular. Los linfocitos están involucrados en la respuesta inmune adaptativa (Valga et al., 2019) .

Zhou et al. (2019), encontró un cambio con significación estadística para la evaluación de la gravedad de la pancreatitis biliar aguda a las 48 horas. Para un valor de corte \geq de 187,80, la sensibilidad, la especificidad fue del 73% y 66%, respectivamente. Los autores también confirmaron que el índice plaqueta-linfocito era un biomarcador inflamatorio y el papel de la plaqueta como un vínculo crucial entre la inflamación y la disfunción microvascular. Es considerado como una herramienta con un valor predictivo para determinar severidad en pacientes con pancreatitis aguda, aunque con menos precisión que el índice neutrófilo-linfocito.

Kaplan et al. (2018), encontraron un valor más alto en pacientes con pancreatitis aguda en el grupo de alto riesgo en comparación con los grupos de riesgo intermedio y bajo, encontró que la combinación INL-IPL tenía una importancia pronóstica similar a la de otros sistemas de puntuación utilizados para determinar severidad.

Se ha descrito que IPL es un parámetro inflamatorio y de estrés simple, rápido, económico y de uso rutinario en pacientes críticos. Hay estudios en la literatura que investigan la relación entre IPL y PA. En un estudio realizado, se ha sugerido que el IPL es superior al total de leucocitos en la predicción de los resultados negativos de PA, el aumento de IPL en pacientes con diagnóstico de PA puede distinguir efectivamente entre PA leve y grave (Ilhan et al., 2016).

En la literatura actual no se dispone de un valor estandarizado para determinar severidad, sin embargo, múltiples estudios de cohorte retrospectivo proponen un valor de corte ≥ 208 (Cho et al., 2018)

2.9.3. Ancho de distribución eritrocitaria (ADE):

Refleja la variabilidad del tamaño de los eritrocitos circulantes, se obtiene dividiendo la desviación estándar del volumen de glóbulos rojos por el volumen corpuscular medio y multiplicándolo por 100, se expresa los resultados en porcentajes. Es un parámetro fácil de obtener, económico y rutinariamente informado como parte de la prueba de hemograma completo (Han et al., 2022). Se ha utilizado tradicionalmente como una herramienta para explorar la etiología de la anemia, mientras que las investigaciones en los últimos años mostraron que es un fuerte marcador pronóstico en diversas patologías; como enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal, hepatitis viral (Gravito-Soares et al., 2018). Los estudios preliminares revelaron que se asocia positivamente con la gravedad de la pancreatitis aguda y es probable que sea un parámetro predictivo útil de la severidad (Yalçın et al., 2018). El estado inflamatorio podría cambiar los valores, sin embargo, el mecanismo entre el ancho de

distribución eritrocitaria y la severidad de PA aún se desconoce, pero investigaciones anteriores indicaron que puede atribuirse a las siguientes razones:

- La inflamación promueve la muerte de los glóbulos rojos o inhibe su maduración, disminuyendo así la vida útil (Zhang et al., 2019).
- Las citoquinas inflamatorias pueden desensibilizar a los progenitores eritroides de la médula ósea, bloqueando su muerte celular programada y promoviendo los efectos de maduración (Goyal et al., 2017).

Ganji et al. (2017), realizaron un estudio en el que demostraron que el ADE al ingreso hospitalario es un factor de riesgo de muerte, independiente de otros factores. Este es el primer estudio que muestra que el ancho de distribución de los eritrocitos está relacionado con la muerte en pacientes con pancreatitis.

Un estudio retrospectivo demostró que el ADE presenta una asociación con la severidad de la pancreatitis aguda y es probablemente un parámetro predictivo útil de la gravedad (O'Connell et al., 2018).

El estudio de Zhang et al. (2019), demostró que niveles elevados del ancho de distribución eritrocitaria al ingreso en pacientes con pancreatitis aguda es un factor de riesgo independiente de mortalidad, este fue el primer estudio en demostrar la asociación entre dicho marcador y mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda.

En una revisión sistemática donde se incluyeron 5 estudios que asociaron al ancho de distribución eritrocitaria y el pronóstico en pacientes con pancreatitis aguda, dio como resultado que niveles incrementados de ADE en pacientes con pancreatitis aguda al ingreso tienen un incremento en la mortalidad. Se estableció como punto de corte el valor de 13.55% para predecir mortalidad con una sensibilidad = 88.2 % y una especificidad = 91.8% (Goyal et al., 2017).

CAPITULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. JUSTIFICACIÓN

La pancreatitis aguda es una de las patologías digestivas que frecuentemente requieren manejo hospitalario (P. J. Lee & Papachristou, 2019). La mayoría de los casos son leves y se autolimitan, los casos severos pueden acompañarse de complicaciones tales como la necrosis pancreática o la falla orgánica en aproximadamente el 25% de los pacientes (Mihoc et al., 2021). En la pancreatitis aguda severa, la tasa de mortalidad se ha reportado en hasta el 50% (Petrov & Yadav, 2019). La mitad de los pacientes no muestran signos clínicos de falla orgánica durante las primeras horas o incluso días de hospitalización, es importante identificar los mecanismos que inducen el cambio de un estado leve a un severo y el punto en el que dicho cambio sucede (Biberici Keskin et al., 2020).

Un objetivo importante en el tratamiento de la PA es la predicción y el reconocimiento temprano de la severidad al momento del diagnóstico (Jinno et al., 2019). Hay varios sistemas de puntuación predictiva de uso clínico con limitaciones propias, consumen mucho tiempo y son difíciles de aplicar a los pacientes fuera de los entornos de cuidados intensivos, porque utilizan muchas variables (Valverde-López et al., 2017).

La estratificación de la severidad se basa principalmente en el sistema de clasificación de Atlanta 2012, cuando se obtiene valores de los scores de Ranson >3 , APACHE II >8 , insuficiencia orgánica o complicaciones locales y sistémicas; con persistencia a las 48 horas predice mal pronóstico y cambia el manejo clínico (Bálint et al., 2020).

Es importante disponer de marcadores simples, prácticos, cuantificables, dinámicos, ya que se podría identificar de forma temprana a los pacientes que requerirán un abordaje terapéutico más agresivo y determinar que pacientes deberán ser tratados en unidades de cuidados intensivos y así lograr reducir su morbimortalidad (Koutroumpakis et al., 2015).

En los últimos años, se ha postulado que el índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito y ancho de distribución eritrocitaria son predictores independientes del pronóstico en diversas afecciones benignas y malignas (Yapar et al., 2021). Con biometría hemática se obtiene varios biomarcadores que se han relacionado con el pronóstico de la pancreatitis aguda, debido que es una inflamación del páncreas de inicio rápido y una predicción eficaz de la gravedad; permitirá el manejo adecuado con un mejor pronóstico (Hong et al., 2017).

Los biomarcadores podrían usarse como predictores independientes, para determinar severidad de la pancreatitis aguda, han sido evaluados y validados en otros estudios donde se han relacionado como indicadores del grado de respuesta inflamatoria sistémica y la tormenta de citocinas (Kong et al., 2020).

En Latinoamérica y Ecuador las investigaciones acerca del uso de biomarcadores como predictores de severidad en pacientes con pancreatitis son escasos, en comparación con publicaciones de otras regiones (Iannuzzi et al., 2022).

Este estudio retrospectivo evaluará la relación de los biomarcadores (índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito y ancho de distribución eritrocitaria) en pacientes con pancreatitis aguda. Hasta donde conocemos, este será el primer trabajo publicado en nuestro país que expone y analiza la relación con la severidad de dichos biomarcadores en un centro de tercer nivel, contribuyendo de esta manera a un manejo adecuado en nuestro medio.

3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La predicción temprana de la severidad en pacientes con pancreatitis aguda durante el ingreso hospitalario, hace referencia a la clasificación establecida en el consenso de Atlanta 2012; clasifica la severidad en 3 categorías: leve (ausencia de falla orgánica, sin complicaciones locales ni sistémicas), moderadamente grave (si el paciente desarrolla complicaciones locales o sistémicas y falla orgánica transitoria menor de 48 horas) y severa (si el paciente desarrolla una falla de órgano persistente mayor a 48 horas), ha permitido realizar intervenciones clínicas tempranas; con el objetivo de reducir las complicaciones, acortar la duración de la hospitalización y disminuir la mortalidad (Banks et al., 2013).

La pancreatitis aguda es una patología inflamatoria causada por la activación y liberación de enzimas digestivas, se caracteriza por una mayor liberación de citoquinas y estrés oxidativo, responde a la inflamación produciendo neutrófilos excesivos y causando la muerte celular programada de los linfocitos (Khan et al., 2021). Está establecido que el grado de severidad depende en última instancia de la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica (Cofaru et al., 2020).

Actualmente se utilizan escalas pronósticas como el APACHE - II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) y escala de Marshall modificado que están conformados por algunas variables clínicas que demoran en categorizar la severidad y su complejidad da como resultado un uso limitado (Colvin et al., 2020).

En publicaciones recientes, han postulado la premisa que el índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito y ancho de distribución eritrocitaria, son biomarcadores útiles para predecir la severidad y los resultados adversos de la enfermedad; y se pueden aplicar de manera segura en la fase temprana de la PA (Zhou et al., 2019) .

Estos marcadores se informan rutinariamente en la biimetría hemática, que se solicita de forma rutinaria en todos los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda; lo que significa que son accesibles, y no generara gastos económicos adicionales. La respuesta de inflamación sistémica como consecuencia de una pancreatitis producirá alteraciones en el hemograma (plaquetas, neutrófilos y linfocitos) y alteración en el índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito y ancho de distribución eritrocitaria; se consideran fiables en cuanto a representar el estado inflamatorio del organismo constituyéndose en predictores independientes del pronóstico (Ekin et al., 2020).

3.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la utilidad de los biomarcadores (índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta- linfocito y ancho de distribución eritrocitaria) para predecir severidad temprana en pacientes con pancreatitis aguda, atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero 2019 – diciembre 2021?

3.4. OBJETIVOS:

3.4.1. OBJETIVO GENERAL:

Determinar si el índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito y ancho de distribución eritrocitaria permiten predecir severidad temprana, en pacientes con pancreatitis aguda atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero 2019 – diciembre 2021.

3.4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Evaluar la relación entre índice neutrófilo-linfocito con la severidad de pancreatitis aguda, medida al ingreso y a las 48 horas de hospitalización, en pacientes del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero 2019 - diciembre 2021.

- Evaluar la relación entre índice plaqueta-linfocito con la severidad de pancreatitis aguda, medida al ingreso y a las 48 horas de hospitalización, en pacientes del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero 2019 - diciembre 2021.
- Evaluar la relación entre el ancho de distribución de glóbulos rojos con la severidad de pancreatitis aguda, medida al ingreso y a las 48 horas de hospitalización, en pacientes del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero 2019 - diciembre 2021.

3.5. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.

Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de la persona hasta la fecha de toma de datos.	Años de vida	Medidas de tendencia central	Numérica	Cuantitativa discreta.
Sexo	Carga genética con la cual nació el individuo. (XX o XY)	Hombre Mujer	Frecuencias y porcentajes	Masculino (M) Femenino (F)	Cualitativa Nominal.
Índice de masa corporal	Relación entre peso en kilogramos y talla en metros al cuadrado. Expresa la relación entre el peso y la talla en el individuo.	Score de índice de masa corporal.	Frecuencias y Porcentajes.	- Bajo Peso: menor a 18.5. - Normal: 18.5 – 24.9 - Sobrepeso: 25 – 29.9 - Obesidad grado 1: 30 – 34.9 - Obesidad grado 2: 35 – 39.9 - Obesidad grado 3: > 40	Cualitativa Nominal
Pancreatitis aguda	Inflamación del parénquima pancreático por activación y auto digestión enzimática. Pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda registrada en la historia clínica.	Clasificación de Atlanta	Frecuencias y porcentajes.	- Pancreatitis aguda leve: ausencia de falla orgánica y complicaciones locales o sistémicas. - Pancreatitis aguda moderadamente severa: presencia de falla orgánica transitoria o complicaciones locales/sistémicas. Puede resolver en las primeras 48 horas. - Pancreatitis aguda grave: presencia de falla orgánica persistente.	Cualitativa Ordinal.
Índice neutrófilo/linfocito al ingreso.	Es un marcador efectivo de inflamación, definido por el cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y el valor absoluto de linfocitos obtenidos en el conteo diferencial de la biometría Hemática registrados al ingreso de la hospitalización.	Cálculo que se realiza al dividir el valor de neutrófilos y linfocitos reportados en el hemograma al ingreso hospitalario.	Frecuencias y porcentajes.	• Alto ≥ 9 • Bajo < 9	Cuantitativo categorizada a cualitativa ordinal categórica

Índice neutrófilo/linfocito a las 48 horas.	Es un marcador efectivo de inflamación, definido por el cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y el valor absoluto de linfocitos obtenidos en el conteo diferencial de la biometría Hemática registrados a las 48 horas del ingreso.	Cálculo que se realiza al dividir el valor de neutrófilos y linfocitos reportados en el hemograma a las 48 horas.	Frecuencias y porcentajes	<ul style="list-style-type: none"> • Alto ≥ 9 • Bajo < 9 	Cuantitativo categorizada a cualitativa ordinal categórica
Índice plaqueta/linfocito al ingreso	Cociente entre el valor de Plaquetas y el valor de linfocitos reportados en biometría hemática. registrados al ingreso de la hospitalización.	Cálculo que se realiza al dividir el valor de Plaquetas entre el valor de linfocitos reportados En el hemograma al ingreso.	Frecuencias y porcentajes	<ul style="list-style-type: none"> • Alto ≥ 208 • Bajo < 208 	Cuantitativo Categorizada a cualitativa ordinal categórica
Índice plaqueta/linfocito a las 48 horas.	Cociente entre el valor de Plaquetas y el valor de linfocitos reportados en biometría hemática. registrados a las 48 horas de hospitalización.	Cálculo que se realiza al dividir el valor de Plaquetas entre el valor de linfocitos reportados En el hemograma a las 48 horas.	Frecuencias y Porcentajes	<ul style="list-style-type: none"> • Alto ≥ 208 • Bajo < 208 	Cuantitativo Categorizada a cualitativa ordinal categórica
Ancho de distribución eritrocitaria al ingreso.	Medida de la variación porcentual del tamaño de los eritrocitos. [desviación estándar/volumen corpuscular medio] \times 100. registrados al ingreso de la hospitalización	Es un parámetro que aparece en los hemogramas de los pacientes incluidos en el estudio al ingreso.	Frecuencias y Porcentajes	Disminuida $< 13.55\%$. Aumentada: $\geq 13.55\%$.	Cuantitativo Categorizada a cualitativa ordinal categórica
Ancho de distribución eritrocitaria a las 48 horas.	Medida de la variación porcentual del tamaño de los eritrocitos. [desviación estándar/volumen corpuscular medio] \times 100 Registrados a las 48 horas de hospitalización.	Es un parámetro que aparece en los hemogramas de los pacientes incluidos en el estudio al ingreso.	Frecuencias y Porcentajes	Disminuida $< 13.55\%$. Aumentada: $\geq 13.55\%$.	Cuantitativo Categorizada a cualitativa ordinal categórica.

3.7. POBLACIÓN Y MUESTRA:

La población de estudio estuvo constituida por el universo de los pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Aguda (CIE 10: K85), que ingresaron al área de hospitalización del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM), en el periodo de enero 2019 – diciembre 2021. Se identificó retrospectivamente a 116 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

3.8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años con diagnóstico de pancreatitis aguda (CIE 10: K85), de cualquier sexo, que cuenten con valores de biometría hemática al ingreso y a las 48 horas de hospitalización, atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el periodo de enero 2019 –diciembre 2021.

3.9. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Información incompleta en las historias clínicas.
- Ingreso hospitalario mayor a 48 horas, después de inicio de la enfermedad.
- Pacientes con atención medica previa en otro establecimiento.
- Pacientes con enfermedades hematológicas e inmunológicas.
- Pacientes con pancreatitis crónica preexistente
- Pacientes con cirrosis.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con enfermedades oncológicas.

3.9. PROCESAMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

El área de investigación del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) entregó los datos de las historias clínicas del sistema AS400, previa autorización del CEISH – PUCE.

Los pacientes fueron identificados retrospectivamente utilizando el código de diagnóstico CIE 10: K85, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, durante el periodo enero 2019 – diciembre 2021.

Los datos entregados fueron pseudonimizados y codificados con un código alfanumérico, sobre una misma persona sin necesidad de conocer su identidad. Se recopiló retrospectivamente los registros de biometría hemática (recuento total de neutrófilos, linfocitos, plaquetas y ancho de distribución eritrocitaria) al ingreso y a las 48 horas de hospitalización. Además, los datos sociodemográficos como: edad, sexo, etiología e índice de masa corporal.

El índice neutrófilo-linfocito y el índice plaqueta-linfocito se calculó al ingreso y a las 48 horas, utilizando los criterios internacionales (INL: recuento del valor absoluto de neutrófilos dividido para el recuento del valor absoluto de linfocitos, IPL: recuento del valor absoluto de plaquetas dividido para el recuento del valor absoluto de linfocitos).

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con el consenso revisado de Atlanta 2013 en tres categorías (severidad de pancreatitis): leve, moderadamente severa y severa.

Los datos requeridos, de acuerdo con las variables planteadas fueron ingresados al instrumento de recolección de datos, elaborado en planilla de Microsoft Office Excel 365 (Anexo 1).

3.10. ANÁLISIS DE DATOS

Los datos se analizaron en el programa estadístico IBM SPSS Statistic V25.

La presentación de los resultados se realizó en tablas y gráficos.

El análisis univariado se describió dependiendo del tipo de variable de la siguiente manera:

- Para las variables cuantitativas se analizó mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (máximo, mínimo y desviación estándar).
- Para las variables cualitativas se analizó mediante frecuencias y porcentajes.

El análisis bivariado se realizó mediante tablas de contingencia, estableciendo la asociación entre los biomarcadores (índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito y ancho de distribución eritrocitaria), medidos al ingreso y a las 48 horas, con la severidad en pacientes con pancreatitis aguda, atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero 2019 – diciembre 2021. Dicha asociación se midió mediante la prueba estadística Chi Cuadrado (X^2) con un error alfa menor del 5%, y como medida de asociación se utilizó el Odds Ratio de prevalencia (ORP), con un intervalo de confianza del 95%.

3.11. ASPECTOS BIOÉTICOS

La presente investigación fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y del departamento de docencia e investigación del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

Se mantuvo absoluta confidencialidad de los datos entregados por servicio de investigación del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Respetando las normas de la Declaración de Helsinki.

Se guardó durante todo el proceso el debido cuidado con la privacidad y la confidencialidad de los participantes, utilizando un sistema de codificación para el manejo de los datos, con el objetivo de mantener los datos de manera pseudonimizada.

Al ser un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo la información entregada fue mediante fuentes secundarias, sin interferir en el manejo o pronóstico del paciente, ya que se utilizó los datos clínicos preexistentes en las historias clínicas del sistema AS400, por lo cual los participantes no están expuestos a riesgos físicos, ni psicológicos directos, por la naturaleza de la metodología de la investigación.

Los investigadores niegan tener algún conflicto de interés.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

Se evaluaron las historias clínicas de 116 pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Aguda (CIE 10: K85), atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el periodo de enero de 2019 hasta diciembre de 2021, que cumplieron con los criterios de inclusión.

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO UNIVARIADO.

4.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se evidenció que la edad de los pacientes al momento del diagnóstico de PA tuvo un promedio (media) de 47 años (± 12.85), siendo la edad mínima de 19 años y la edad máxima 64 años (Figura 1).

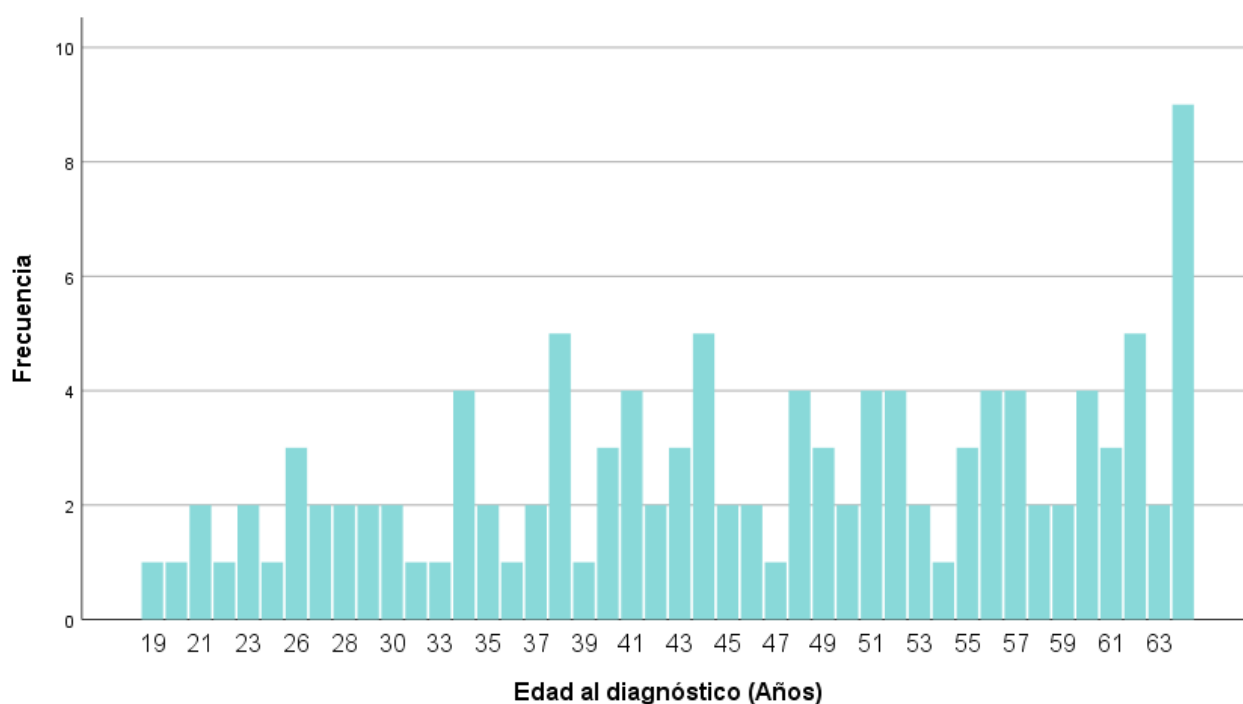


Figura 1. Distribución de los pacientes según la edad al diagnóstico de pancreatitis aguda.

En cuanto a la distribución por sexo, de los 116 pacientes estudiados, se determinó que 66 pacientes fueron mujeres y 50 pacientes fueron hombres, representando el 57% y el 43% respectivamente (Figura 2).

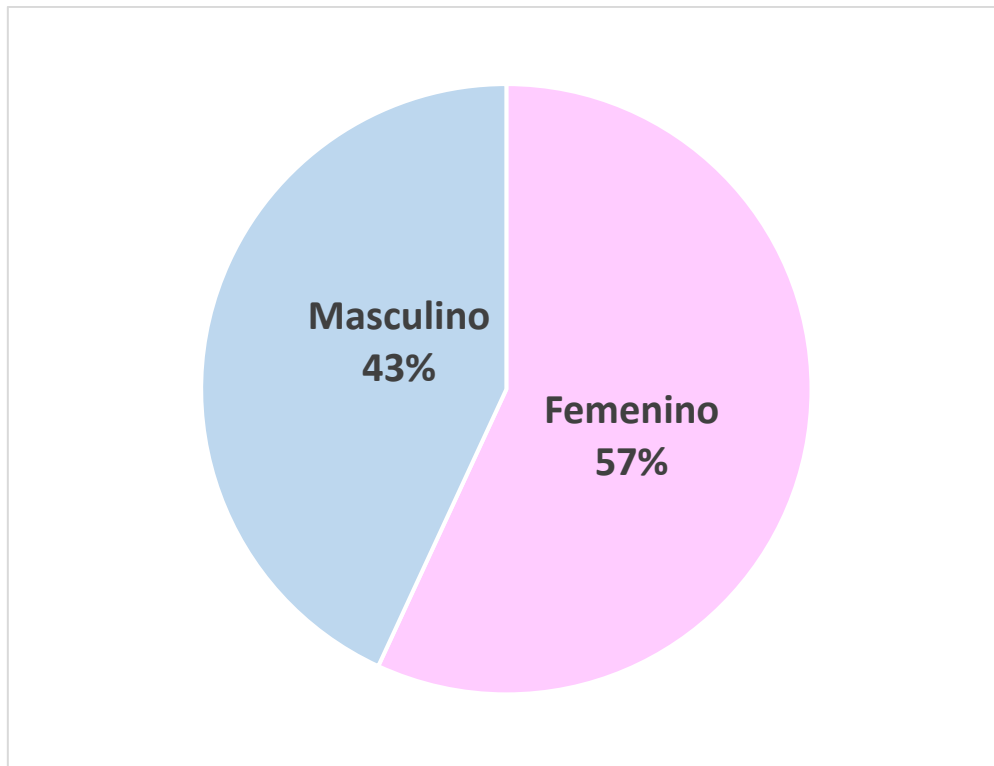


Figura 2. Distribución de los pacientes según el sexo.

El índice de masa corporal (IMC) se determinó de acuerdo con la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud), evidenciando que, la mayor parte de pacientes presentaron sobrepeso, lo cual representa el 57.75% (67/116), seguido de obesidad grado I con el 20.68% (24/116), peso normal con el 18.10% (21/116), obesidad grado II el 2.58% (3/116), y solo 1 paciente (0.86%) presento peso bajo (Figura 3).

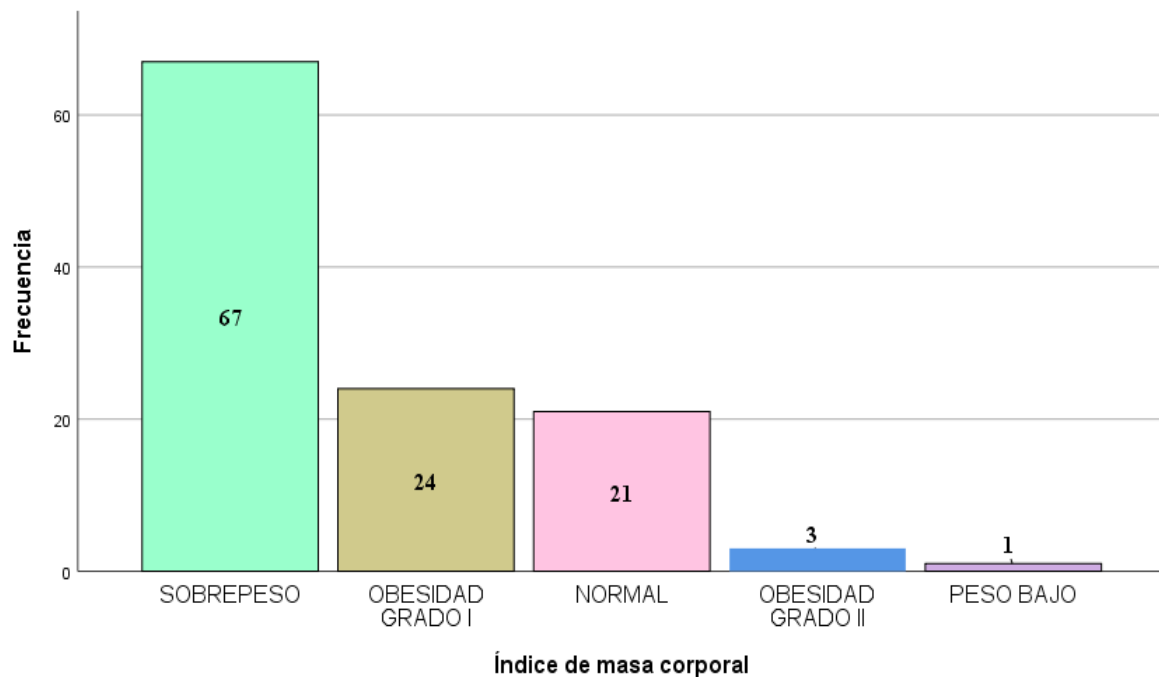


Figura 3. Distribución de los pacientes según el índice de masa corporal.

Respecto a la etiología de la pancreatitis aguda en la población estudiada y según lo reportado en las historias clínicas, se observó como primera causa subyacente la etiología biliar con el 57.76 % (67/100), seguida de post CPRE con el 18.10% (21/116), la etiología alcohólica con 9.5% (11/116) y la etiología idiopática representó el 6.9% (8/116). Entre las etiologías infrecuentes, la medicamentosa representó el 3.4% (4/116), la hipertrigliceridemia con el 2.6% (3/116) y autoinmune con el 1.7% (2/116) (Figura 4).

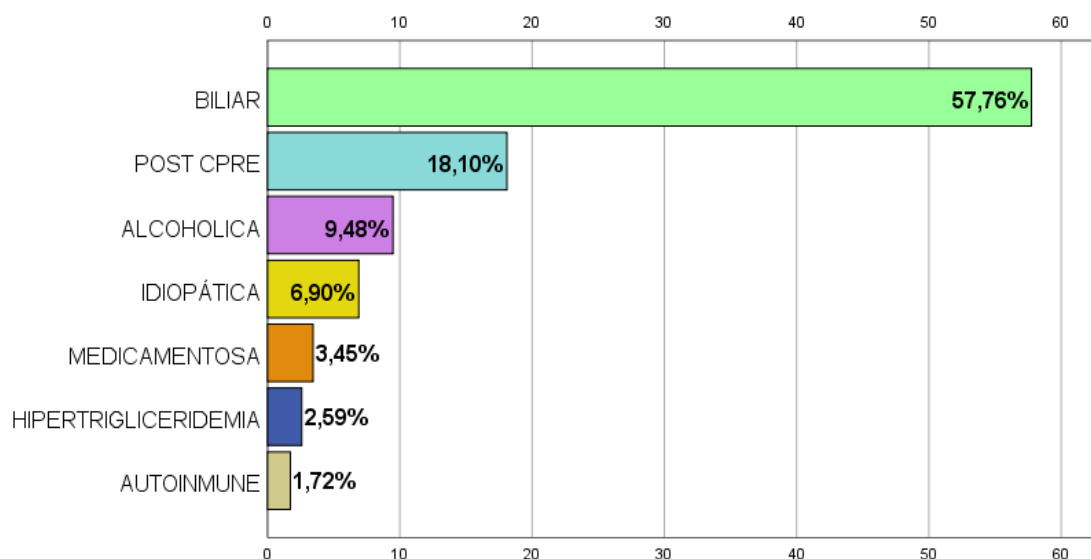


Figura 4. Distribución de los pacientes según la etiología de la pancreatitis aguda.

La severidad de la patología fue determinada por la clasificación de Atlanta 2012, se evidenció que los casos leves obtuvieron un 69% (80/116) y los casos severos el 31% (36/116); de los cuales, el 19% (22/116) presentó insuficiencia orgánica transitoria (PAMS), y el 12% (14/116) tuvieron falla orgánica persistente (PAS) (Figura 5).

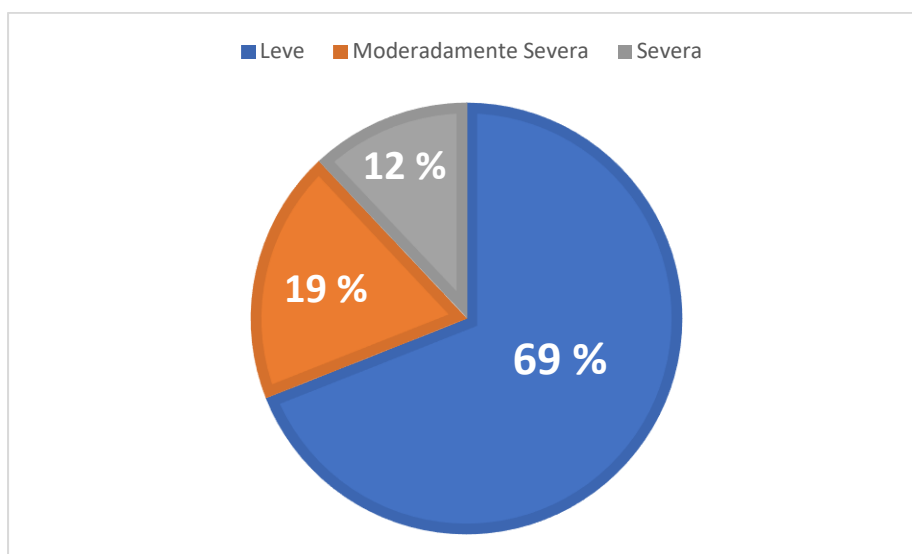


Figura 5. Distribución de los pacientes según la severidad (clasificación de Atlanta 2012).

4.1.2. Biomarcadores como predictores de severidad.

La investigación utilizó 3 biomarcadores (índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito y ancho de distribución eritrocitaria), para determinar la severidad en los pacientes con pancreatitis aguda.

Para proporcionar un análisis conveniente, se aplicó un punto de corte predeterminado a cada índice, con el fin de categorizar e identificar entre estadios leves y severos.

Los puntos de corte para cada índice fueron los siguientes:

- Índice neutrófilo-linfocito:
 - Bajo: menor de 9
 - Alto: igual o mayor de 9
- índice plaqueta-linfocito:
 - Bajo: menor de 208
 - Alto: igual o mayor de 208
- Ancho de distribución eritrocitaria:
 - Bajo: menor a 13.5
 - Alto: igual o mayor a 13.55.

4.1.3. Índice neutrófilo/linfocito:

Posterior al cálculo de la relación de neutrófilos y linfocitos, obtenida de los resultados de la biometría hemática de los pacientes del presente estudio, se evidenció que al ingreso hospitalario el 64.7% (75/116) presentó un índice disminuido en relación con el punto de corte y el 35.3% (41/116) se encontró elevado. A las 48 horas se observó que el 19.8% (23/116) permaneció elevado y el 80.2% (93/116) se encontró bajo (Tabla 2).

En relación con el valor del INL al ingreso, se estableció que la media fue de 8.08 (+/-7.63), la mediana 5.64, con un mínimo de 0.52 y máximo de 52.61. A las 48 horas la media fue de 6.05 (+/- 6.14), la mediana 3.68, con un mínimo de 0.34 y un valor máximo de 39.22 (Tabla 5).

Tabla 2. Frecuencias y porcentajes de pacientes según el índice neutrófilo-linfocito, medido al ingreso y a las 48 horas.

Índice neutrófilo-linfocito (INL)	Punto de corte (INL)	Frecuencia	Porcentajes
Al ingreso	≥ 9	41/116	35.3 %
	< 9	75/116	64.7%
A las 48 horas	≥ 9	23/116	19.8%
	< 9	93/116	80.2 %

4.1.4. Índice plaqueta-linfocito.

Posterior al cálculo de la relación de plaquetas con linfocitos, se observó que al ingreso hospitalario el 53.4% (62/100) de pacientes presentó un índice bajo y el 46.6% (54/116) un índice elevado. A las 48 horas se observó que el 57.8% (67/116) presentaron un índice elevado y el 42.2% (49/116) un índice disminuido (Tabla 3).

En relación con el valor del IPL al ingreso, se evidenció una media de 271.16 (+/- 180.71), mediana de 197, con un valor mínimo de 56 y un máximo de 2963. A las 48 horas la media fue de 261.04 (+/-180.71), la mediana de 202.50, con un valor mínimo de 75 y máximo de 976 (Tabla 5).

Tabla 3. Frecuencias y porcentajes de pacientes según el índice plaqueta-linfocito, medido al ingreso y a las 48 horas.

Índice plaqueta-linfocito (IPL)	Punto de corte (IPL)	Frecuencia	Porcentajes
Al ingreso	≥ 208	54/116	46.6 %
	< 207	62/116	53.4%
A las 48 horas	≥ 208	49/116	42.2%
	< 207	67/116	57.8%

4.1.5. Ancho de distribución eritrocitaria

Del total de pacientes del estudio se identificó que, al ingreso hospitalario, el 56.0% (65/116) tenía el ADE alto y el 44% (51/116) de pacientes presentaron ADE bajo. A las 48 horas el ADE alto fue 52.6% (61/116), y el ADE bajo 47.4% (55/116).

En relación con el valor del ADE al ingreso se obtuvo una media de 14.27 (+/- 2.33), mediana de 13.70, con un valor mínimo de 11.40 y máximo de 29.20. A las 48 horas los valores fueron similares (tabla 5).

Tabla 4. Frecuencias y porcentajes de pacientes según el ancho de distribución eritrocitaria, medido al ingreso y a las 48 horas.

Ancho de distribución eritrocitaria	Punto de corte (ADE)	Frecuencia	Porcentaje
Al ingreso	≥ 13.55	65/116	56.0 %
	< 13.55	51/116	44.0%
A las 48 horas	≥ 13.55	61/116	52.6%
	< 13.55	55/116	47.4%

Tabla 5. Indicadores de tendencia central y dispersión según los valores de los biomarcadores.

Indicador	Valor del INL al ingreso	Valor del INL a las 48 horas	Valor del IPL al ingreso	Valor del IPL a las 48 horas.	Valor de ADE al ingreso	Valor de ADE a las 48 horas.
Media	8.08	6.05	271.16	261.04	14.27	14.29
Desviación estándar	7.63	6.14	307.02	180.71	2.33	2.79
Mediana	5.64	3.68	197	202.50	13.70	13.60
Mínimo	0.52	0.64	56	75	11.40	11.40
Máximo	52.61	39.22	2963	976	29.20	29.20

4.1.6. Características Sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Aguda, según la severidad (Atlanta 2012).

Al categorizar la severidad de la PA, en casos leves y severos (según falla orgánica), se evidenció que, la edad promedio en PAL fue 46.33 (+/-13.03) y en PAS fue 45.17 (+/- 12.56). En PAL la edad mínima fue de 18 años y en PAS fue 23 años; la edad máxima fue 64 años en ambos grupos (tabla 6).

El sexo femenino se presentó con mayor porcentaje en PAL, con el 62.5% (50/80); al contrario, en PAS se presentó con mayor porcentaje el sexo masculino con el 55.6% (20/36). La primera causa de PA fue de etiología biliar en ambos grupos (PAL:58.8% y PAS:55.6%). En PAL la segunda causa fue post CPRE con el 16.3% (13/80), seguida de etiología alcohólica con el 11.3% (9/80), idiopática 7.6% (6/80), medicamentosa 5% (4/80) y solo 1 caso por hipertrigliceridemia con el 1.3%, en este grupo no se presentó etiología autoinmune. En PAS la segunda causa fue la etiología alcohólica con el 16.7% (6/36), seguida de hipertrigliceridemia e idiopática con el 8.3% (3/36), autoinmune y post CPRE se presentó con dos casos (5.6%) y no se evidenció etiología por medicamentos (Tabla 7).

El sobrepeso se presentó con mayor frecuencia en ambos grupos (PAL: 53.8% y PAS: 66.7%), seguido de la obesidad (grado I-II) con el 23.8% (19/80) en PAL frente al 13.9% (5/36) en PAS. El peso normal se presentó en 20% (16/80) en PAL frente al 13.9% (5/36). El peso bajo solo se presentó en 1 paciente con el 2.8% (Tabla 7).

Tabla 6. Indicadores de tendencia central y dispersión de los pacientes según la edad con pancreatitis leve y severa.

Indicador	Pancreatitis Leve (n:80)	Pancreatitis Severa (PAMS Y PAS) (n:36)
Media	46.33	45.17
Mediana	47.50	47
Desviación Estándar	13.03	12.56
Mínimo	19	23
Máximo	64	64

Tabla 7. Frecuencias y porcentajes de las características demográficas de los pacientes con pancreatitis leve y severa.

Variables Cualitativas		Pancreatitis Leve (n:80)		Pancreatitis Severa (PAMS Y PAS) (n:36)	
		Frecuencia	Porcentajes	Frecuencia	Porcentajes
Sexo	Masculino	30	37.5%	20	55.6%
	Femenino	50	62.5%	16	44.4%
Etiología	Biliar	47	58.8%	20	55.6%
	Post CPRE	13	16.3%	2	5.6%
	Alcohólica	9	11.3%	6	16.7%
	Autoinmune	0	0%	2	5.6%
	Hipertrigliceridemia	1	1.3%	3	8.3%
	Medicamentosa	4	5%	0	0
	Idiopática	6	7.6%	3	8.3%
IMC	Normal	16	20%	5	13.9%
	Sobrepeso	43	53.8%	24	66.7%
	Obesidad Grado I	19	23.8%	5	13.9%
	Obesidad Grado II	2	2.5%	1	2.8%
	Peso Bajo	0	0	1	2.8%

4.2. ANÁLISIS BIVARIADO

Se realizaron cruces de variables cualitativas para determinar la significación estadística y ampliar el análisis de cada variable; en relación con la severidad de la pancreatitis aguda, determinada por los criterios de Atlanta 2012, y los biomarcadores.

Se decidió dividir a la población de estudio en dos grupos, debido a que la clasificación estándar para determinar severidad se basa en sí el paciente presenta falla orgánica o complicaciones. Por lo que los casos leves no presentaron falla orgánica y los casos moderadamente severos y severos presentaron falla orgánica. Se dividió de la siguiente manera:

Grupo A: constituidos por pacientes con pancreatitis moderadamente severa y severa.

Grupo B: constituido por pacientes con pancreatitis leve.

4.2.1. Relación entre el índice neutrófilo-linfocito y la severidad de la pancreatitis aguda.

Al analizar el índice neutrófilo-linfocito al ingreso hospitalario en relación con la severidad de la pancreatitis aguda (Tabla 8), se observó que el 77.8% (28/36) de los pacientes con pancreatitis severa tenían el INL alto, y el 22.2% (8/36) INL bajo. En comparación con los pacientes con pancreatitis leve; que presentaron el 16.3% (13/80) el INL alto, y el 83.8% (67/80) el INL bajo, observando asociación estadísticamente significativa ($X^2 = 38.48$ $p < 0.001$).

Los pacientes que presentan un INL elevado al ingreso hospitalario, tuvieron 18.03 veces más probabilidades de desarrollar pancreatitis moderadamente severa y severa (IC 95 %: 6.73 – 48.30).

A las 48 horas los pacientes que presentaron pancreatitis severa (Tabla 9), el 52.8% (19/36) permaneció con el INL elevado, comparado con los pacientes de pancreatitis leve; se observó

un INL elevado en el 5% (4/80) y el INL disminuido en el 95 % (76/80), evidenciando relación estadísticamente significativa ($X^2 = 32.71$ $p < 0.001$).

La razón de presentar pancreatitis severa es de 21.23 veces mayor en pacientes con INL elevado a las 48 horas (IC 95%: 6.39 -70.47).

Se pudo evidenciar que los pacientes con estadios severos presentaron el INL al ingreso elevado, y a las 48 horas disminuyó el porcentaje de presentación; del 77.80% al 52.78% respectivamente (Figura 6).

Tabla 8. Relación entre el índice neutrófilo-linfocito y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medido al ingreso hospitalario.

Variable de exposición	Punto de corte (INL)	Severidad de Pancreatitis Aguda		Total	ORP	Intervalo de Confianza 95%	
		Grupo A (Severa)	Grupo B (Leve)			Menor	Mayor
Índice neutrófilo-linfocito al ingreso	≥ 9	28	13	41	18.03	6.73	48.30
	< 9	8	67	75			
Total		36	80	116			

$X^2 = 38.48$ $p < 0.001$.

Tabla 9. Relación entre el índice neutrófilo-linfocito y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medidos a las 48 horas.

Variable de exposición	Punto de corte (INL)	Severidad de Pancreatitis Aguda		Total	ORP	Intervalo de Confianza 95%	
		Grupo A (Severa)	Grupo B (Leve)			Menor	Mayor
Índice neutrófilo-linfocito a las 48 horas.	≥ 9	19	4	23	21.23	6.39	70.47
	< 9	17	76	93			
Total		36	80	116			

$X^2 = 32.71$ $p < 0.001$.

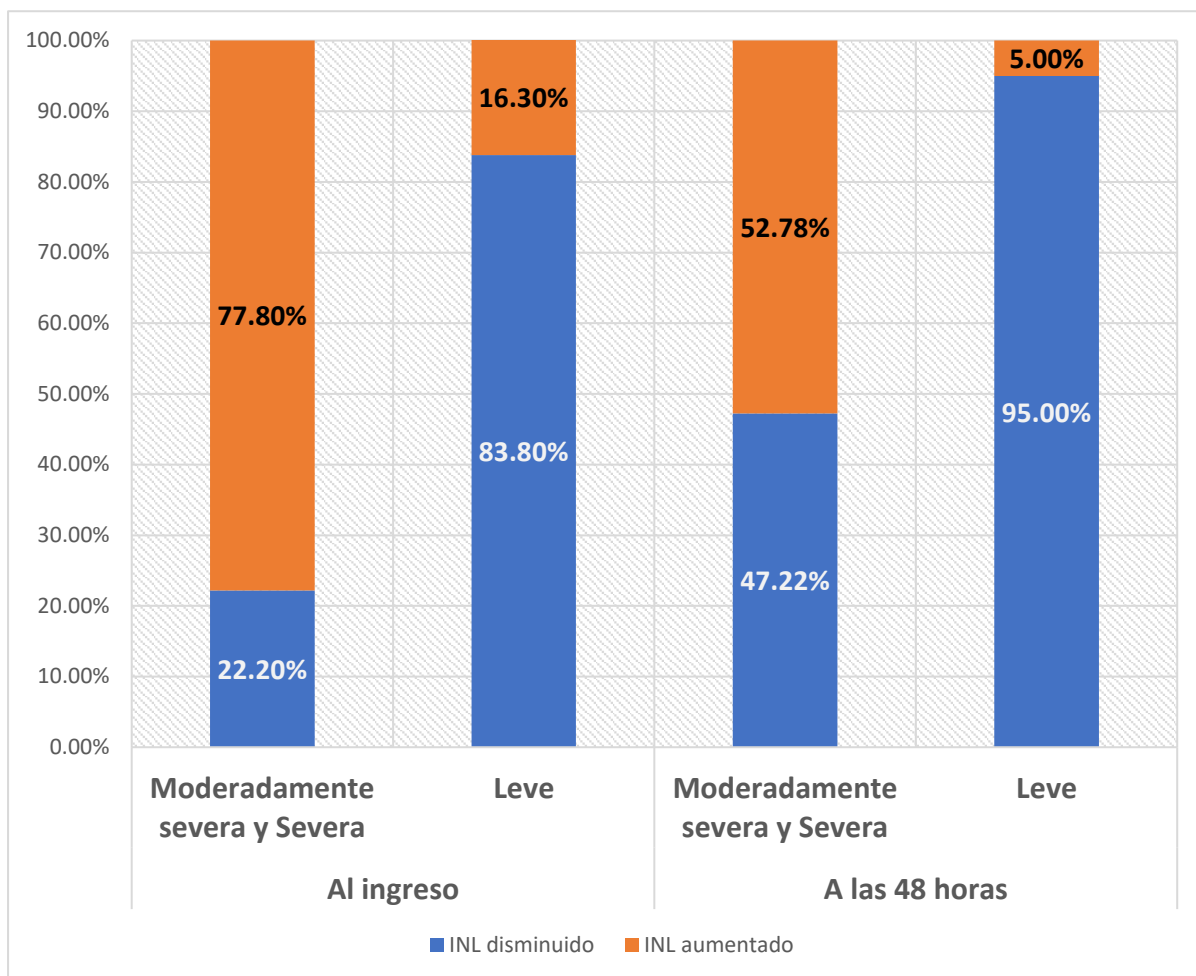


Figura 6. Relación entre el índice neutrófilo–linfocito y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medido al ingreso y a las 48 horas.

4.2.2. Relación entre el índice plaqueta-linfocito y la severidad de la Pancreatitis Aguda.

Al evaluar el IPL al ingreso hospitalario y la severidad de la PA (Tabla 10), se identificó que la mayor parte de los pacientes del grupo A (PA moderadamente severa y severa) tuvieron un IPL al ingreso elevado, esto representó el 75 % (27/36), y un IPL bajo en 25% (9/36), en cambio cuando se relacionó con pacientes del grupo B (pancreatitis leve) la mayor frecuencia fue un IPL bajo con el 66.3% (53/80) y un IPL alto en 33.8% (27/80), evidenciando una asociación estadísticamente significativa ($X^2 = 15.36$ $p < 0.001$).

Los pacientes con IPL elevado al ingreso, tuvieron 5.88 veces más probabilidades de presentar Pancreatitis Severa. (IC 95%: 2.43 – 14.27).

A las 48 horas (Tabla 11), el 72.2% (26/36) de los pacientes del grupo A (PAMS Y PAS) presentaron IPL elevado y el 27.8% IPL disminuido. La relación con el Grupo B (Leve), es inversamente proporcional, el 33.8% (27/53) IPL alto, y el 66.3% IPL bajo, evidenciando asociación estadísticamente significativa ($X^2 = 13.29$ $p < 0.001$).

Los pacientes con IPL alto a las 48 horas, tuvieron 5.10 veces más probabilidades de presentar Pancreatitis Severa (IC 95%: 2.15 – 12.11).

El IPL aumentado se asoció con pancreatitis aguda severa, los valores observados al ingreso permanecen a las 48 horas. Cuando el IPL se encuentra disminuido se relaciona con casos leves (Figura 7).

Tabla 10. Relación entre el índice plaqueta-linfocito y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medida al ingreso hospitalario.

Variable de exposición	Punto de corte (IPL)	Severidad de Pancreatitis Aguda		Total	ORP	Intervalo de Confianza 95 %	
		Grupo A (Severa)	Grupo B (Leve)			Menor	Mayor
Índice plaqueta-linfocito al ingreso	≥ 208	27	27	54	5.88	2.43	14.27
	< 207	9	53	62			
TOTAL		36	80	116			

$X^2 = 15.36$ $p < 0.001$.

Tabla 11. Relación entre el índice plaqueta-linfocito y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medido a las 48 horas.

Variable de exposición	(IPL) A las 48 horas	Severidad de Pancreatitis Aguda		Total	ORP	Intervalo de Confianza 95 %	
		Grupo A	Grupo B			Menor	Mayor
Índice plaqueta-linfocito a las 48 horas.	≥ 208	26	27	53	5.10	2.15	12.11
	< 207	10	53	63			
TOTAL		36	80	116			

$X^2 = 13.29$, $p < 0.001$.

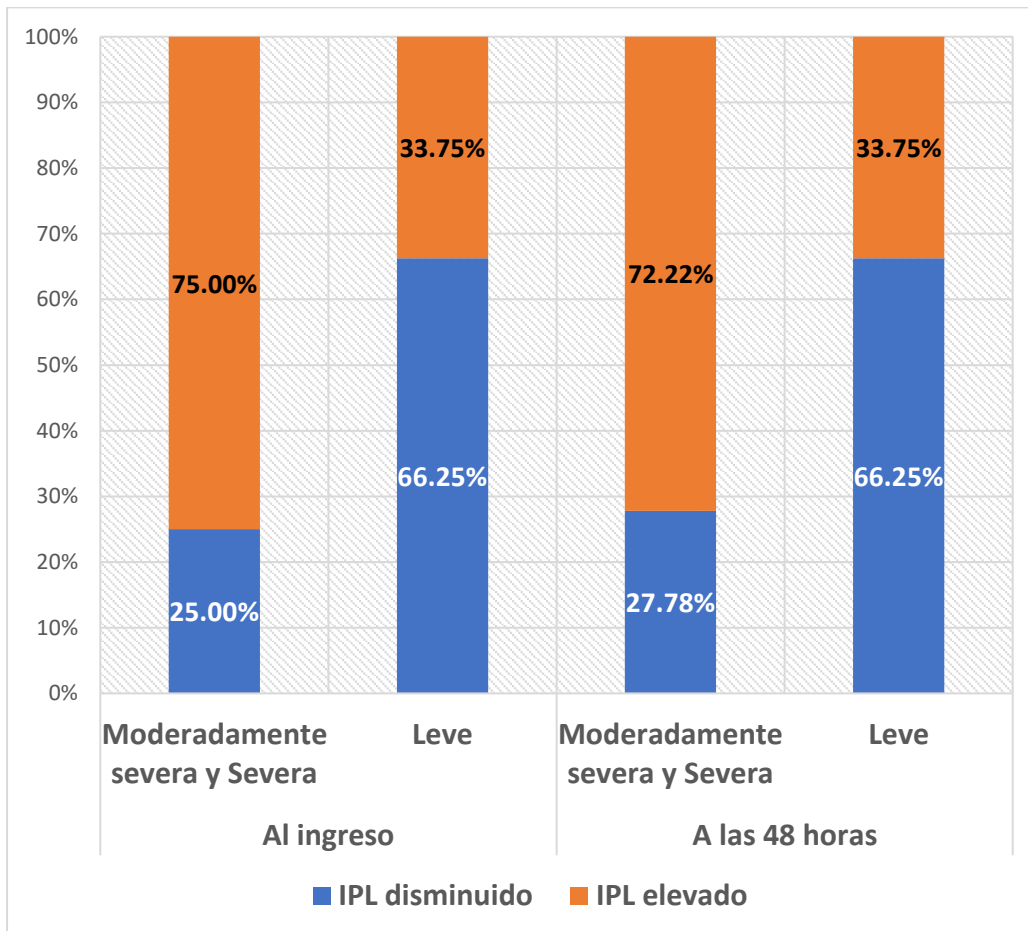


Figura 7. Relación entre el índice plaqueta-linfocito y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medida al ingreso y a las 48 horas de hospitalización.

4.2.3. Relación entre el Ancho de distribución eritrocitaria y la severidad de la Pancreatitis Aguda.

Al comparar el ADE al ingreso con la severidad de la PA, se evidenció que los pacientes del grupo A (PAMS y PAS) presentaron mayor porcentaje de ADE alto con el 75.00% (27/36); y el ADE bajo el 25,00% (9/36). Los pacientes del grupo B (leve) presentaron un ADE bajo en el 52,50% (42/80) y ADE elevado 47.50% (38/80); evidenciando una asociación estadísticamente significativa ($X^2 = 6.54$ $p < 0.001$).

Los pacientes con ADE al ingreso elevado tuvieron 3.31 veces más probabilidades de presentar pancreatitis moderadamente severa y severa (IC 95%: 1.38 – 7.93).

A las 48 horas el 72.20% (26/36) de paciente del grupo A (PAMS Y PAS) presento un ADE elevado y el 27.80% (10/36) presento el ADE disminuido. En el grupo B (leve) el 43.80 % (35/80) presento ADE elevado, y el 56.20% (45/80) disminuido. evidenciando relación estadísticamente significativa (Tabla 13).

Los pacientes con ADE a las 48 horas tuvieron 3.34 veces más probabilidades de presentar casos severos (IC 95%: 1.42 – 7.84).

El ADE medido al ingreso y a las 48 horas, cuando se encuentra elevado, se relaciona con casos severos. Y cuando se encuentra disminuido, se asocia a casos leves (Figura 8).

Tabla 12. Relación entre el ancho de distribución eritrocitaria y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda, medida al ingreso hospitalario.

Variable de exposición	Punto de corte (ADE)	Severidad de Pancreatitis Aguda		Total	ORP	Intervalo de Confianza 95 %	
		Grupo A (Severa)	Grupo B (Leve)			Menor	Mayor
Ancho de distribución eritrocitaria al ingreso	≥ 13.55	27	38	65	3.31	1.38	7.93
	< 13.55	9	42	51			
TOTAL		36	80	116			

$X^2 = 6.54, p < 0.01.$

Tabla 13. Relación entre el ancho de distribución eritrocitaria y la severidad de la pancreatitis aguda a las 48 horas.

Variable de exposición	Punto de corte (ADE)	Severidad de Pancreatitis Aguda		Total	ORP	Intervalo de Confianza 95 %	
		Grupo A (Severa)	Grupo B (Leve)			Menor	Mayor
Ancho de distribución eritrocitaria a las 48 horas	≥ 13.55	26	35	61	3.34	1.42	7.84
	< 13.55	10	45	55			
TOTAL		36	80	116			

$X^2 = 6.97, p=0.001.$

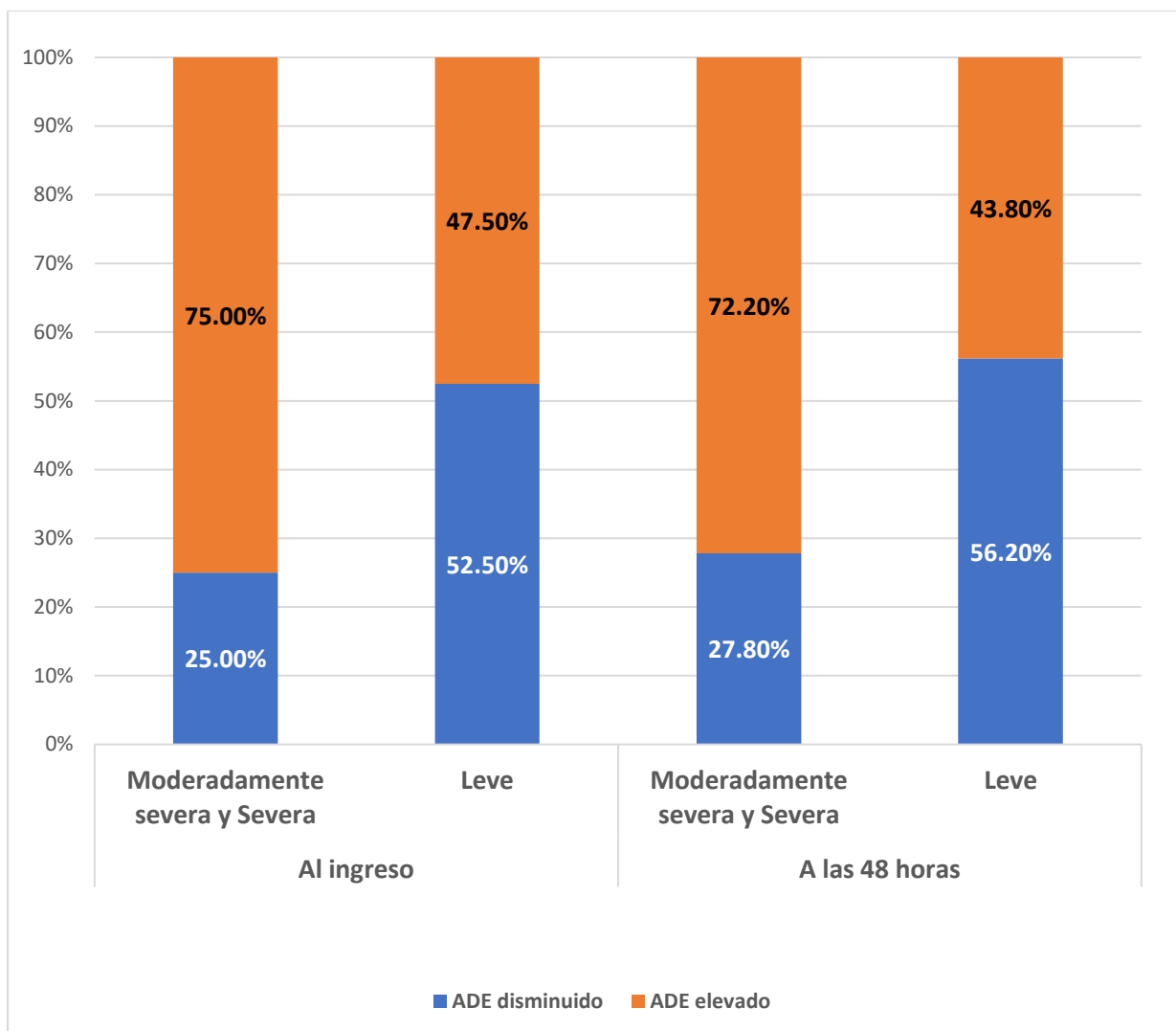


Figura 8. Relación entre el ancho de distribución eritrocitaria, al ingreso y a las 48 horas, y la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda.

4.3. Valores de los biomarcadores y la relación con la severidad.

El INL al ingreso tuvo una media de 4.90 (+/-3.54) en pacientes con Pancreatitis Leve, frente a una media elevada de 15.5 (+/- 9.39) en Pancreatitis Severa. Y a las 48 horas se evidenció descenso de los valores con 3.71 (+/-2.83) y 11.25 (+/- 9.10) respectivamente; dichas asociaciones fueron estadísticamente significativas (Tabla 14).

El IPL al ingreso tuvo una media de 219.30 (+/-162.77) en PAL; frente a una media elevada 386.39 (+/-479.71) con una p: 0.06. Y a las 48 horas los valores descendieron en ambos grupos,

se observó en PAL: 162.76 (+/- 271.16) y en PAS: 337: 47 (+/- 192.98); la diferencia descrita fue estadísticamente significativa (p:0.002) (Tabla 14).

El ADE al ingreso se observó elevado en Pancreatitis Severa, con una media de 15.31 (+/- 3.06), frente a Pancreatitis leve con el 14.27 (+/- 2.33) con una p: <0.001. Y a las 48 horas persistió elevado con 15.35 (+/- 3.06) y 14.29 (+/-2.79) respectivamente; con una relación estadísticamente significativa (p:0.006).

Tabla 14. Distribución de los pacientes según la relación entre los valores de los biomarcadores (INL, IPL y ADE) y la severidad (Leve y severa).

	Pancreatitis Leve Media (desviación estándar)	Pancreatitis Severa (PAMS Y PAS) Media (desviación estándar)	P
Numero	80	36	
INL al ingreso	4.90 (+/-3.54)	15.15 (+/- 9.39)	0.01
INL a las 48 horas.	3.71 (+/-2.83)	11.25 (+/- 8.10)	<0.001
IPL al ingreso	219.30 (+/-162.77)	386.39 (+/- 479.71)	0.06
IPL a las 48 horas.	162.76 (+/-271.16)	337.47 (+/- 192.98)	0.002
ADE al ingreso	14.27 (+/-2.33)	15.31 (+/- 3.06)	<0.001
ADE a las 48 horas.	14.29 (+/-2.79)	15.35 (+/- 3.72)	0.006

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN:

En la presente investigación se planteó identificar si los biomarcadores se pueden utilizar como predictores tempranos de severidad, en pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Aguda, que fueron ingresados en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el periodo de enero 2019 hasta diciembre 2021. Para lo cual se analizó la relación entre el índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito y ancho de distribución eritrocitaria (medidos al ingreso y a las 48 horas de hospitalización) con la severidad de la enfermedad.

La población del presente estudio estuvo conformada por 116 pacientes, clasificados por el grado de severidad, utilizando la clasificación de Atlanta 2012. Se evidenció que el 69% presentó Pancreatitis Aguda leve, el 19% moderadamente severa y el 12 % severa. La severidad reportada es similar a la establecida en la literatura, en un estudio prospectivo y multicéntrico nacional realizado por Pá Rniczky et al. (2016), en Hungría, en un total de 600 pacientes adultos diagnosticados con PA, la mayoría de los pacientes eran leves (61,2%), el 30% moderadamente graves y el 8.8% graves. A nivel nacional, en un estudio retrospectivo realizado por Díaz (2020), entre 148 pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, entre agosto 2018 – junio 2019, observó que el 76.4% presentó PAL, el 13.5% PAMS y el 10.1% PAS.

Para identificar la relación de los biomarcadores con la severidad de PA, se decidió dividir la población de estudio en dos grupos: el grupo A constituido por pacientes que presentaron disfunción orgánica; es decir PAMS y PAS, y el grupo B, constituido por pacientes con PAL. Se observó que el grupo A estuvo constituido por 36 pacientes (38.8%) y el Grupo B por 80 pacientes (61.2%).

Es importante señalar que el objetivo del estudio no fue evaluar las medidas de su validez (sensibilidad, especificidad) para cada biomarcador o punto de corte. Debido a que la presente investigación se realizó en un Hospital de tercer nivel; es decir, se atienden pacientes referidos de otras instituciones para el manejo concreto de la etiología, ejemplo: realización de CPRE para resolución de coledocolitiasis. Por lo que se decidió utilizar valores de corte, reportados en la literatura actual, para cada índice estudiado. Con el propósito de identificar la asociación entre los biomarcadores y la severidad de la PA.

Al analizar la relación del índice neutrófilo-linfocito con la severidad de PA, se observó que, al ingreso hospitalario los pacientes que presentaron estadios severos (Grupo A), tuvieron mayor frecuencia de presentar el INL elevado en un 77.80% (28/36), mientras que los leves grupo B fue más frecuente el INL disminuido con el 83.80 % (67/80). A las 48 horas en el grupo A, el INL elevado tuvo un descenso en el porcentaje de presentación con el 52.78% (19/36); mientras que en el grupo B el INL disminuido aumento en el 95% (76/80). Estos resultados son consistentes a los reportados por Dancu G et al. (2021), en un estudio retrospectivo que valoro 216 pacientes en un hospital de tercer nivel, reportó que los pacientes con PAS presentan un INL elevado al ingreso hospitalario y a las 48 horas presento una disminución gradual, reflejando la respuesta a la reposición de líquidos y la gravedad de respuesta inflamatoria. En un estudio realizado por Kaplan et al. (2018), evaluó la combinación de PLR y INL como nuevo marcador para determinar el pronóstico; demostró que el INL al ingreso, estaba asociado con la severidad. Un estudio prospectivo realizado en México, que incluyó a 203 pacientes, evaluó el comportamiento del INL elevado al ingreso y 48 horas; concluyendo que valores altos se relacionaron con estadios severos.

Los resultados del comportamiento del INL en el presente estudio son consistentes con estudios previos, se observó que, los pacientes con INL elevado al ingreso hospitalario, presentaron 18 veces más probabilidades de desarrollar PA severa; así mismo a las 48 horas, aumento 21.23

veces la probabilidad de padecer estadios severos. Del mismo modo, Bedel et al. (2021), informo mediante un estudio retrospectivo, de 227 pacientes, al comparar biomarcadores con la severidad de PA, que un INL elevado predice estadios severos (OR 1.05, IC del 95%: 1,004–1,113, $P < 0,001$), sin embargo, ocuparon un valor de corte > 6 . Lo evidenciado concuerda con el estudio realizado por Lippi et al (2018), en 271 pacientes, reporta que el INL fueron factores independientes para predecir la SAP (OR: 1,053, IC 95%: 1,009 - 1,101, $p < 0.001$).

El valor de corte del INL en el presente estudio fue de ≥ 9 , reportado en el metaanálisis realizado por Kong et al. (2020), examinó el valor predictivo para determinar la severidad en pacientes con PA (en 10 estudios retrospectivos); cuando comparó con las puntuaciones de APACHE II y Ranson, encontró que tenía una sensibilidad y una especificidad moderadas, con un valor diagnóstico similar. En un estudio retrospectivo publicado recientemente por Karabuga, B et al. (2022), que incluyó 500 pacientes, determinó que con un $\text{INL} \geq 9$ se obtuvo una sensibilidad de 75% y especificidad de 43.98% para predecir PAS. El mismo valor fue reportado por Dancu G et al. (2021), indica un valor de corte al ingreso de > 9 . Sin embargo, el primer estudio en reportar el valor de INL para determinar la severidad de PA, fue el estudio de Azab et al. (2011) reportó un valor > 4.7 . De igual manera Jeon & Park (2015), reportó un valor de corte > 6.14 . Kokulu et al. (2018) informaron un valor de corte basal de > 7.13 y un valor a las 48 horas de > 6.2 . El valor más alto para determinar estadios severos fue el reportado por un estudio de Kaplan et al. (2018) informaron un valor de corte de > 13.64 . Las diferencias entre los estudios pueden deberse a la población de estudio heterogénea y las diferencias en la clasificación de la gravedad de la PA. En la presente investigación, se obtuvo una media de INL al ingreso de 8.08 (+/- 7.63) y a las 48 horas una media de 6.05 (+/- 6.14). Estos valores se correlacionan con los estudios descritos. Al momento de categorizar la severidad se observó que la media del INL para pacientes que presentaron insuficiencia orgánica (estadio severo) al ingreso fue de 15.15 (+/- 9.39) y a las 48 horas de 11.25 (+/- 9.39). Este hallazgo se debe a que

la presente investigación se realizó en un hospital de tercer nivel y los pacientes atendidos son referidos de otros establecimientos de salud para el manejo de los casos severos.

Al evaluar la relación plaqueta-linfocito y la severidad de la PA, se evidenció que el IPL elevado medido al ingreso y a las 48 horas, ocurren con mayor frecuencia en pacientes con Pancreatitis Severa (ingreso: 75% y a las 48 horas: 72.22%), encontrando asociación entre el IPL y la severidad; hallazgos similares fueron reportados por Akdur et al. (2022), mediante un estudio retrospectivo, realizado en 171 pacientes, comparó la severidad de PA con el INL, IPL y ADE entre grupos de personas sanas; observó que los valores del IPL se encontraron elevados en casos severos y pueden utilizarse de manera efectiva para predecir resultados adversos. En el estudio retrospectivo realizado por Khan et al. (2021), en 154 pacientes, observó que el IPL elevado se relacionó estadísticamente con la PA severa. De la misma manera, Zhou et al. (2019), valoró a 472 pacientes retrospectivamente, reportó que la gravedad de la PA aumentó conforme se elevó el IPL; indicando un adecuado valor predictivo para catalogar casos severos, sin embargo Altintas et al (2020) en su estudio retrospectivo que evaluó 209 pacientes, observó que un IPL elevado persistente a las 48 horas se asocia con peor pronóstico a diferencia del IPL al ingreso, y las mediciones a las 48 horas son más fiables que las puntuaciones al ingreso. Los pacientes que presentaron un IPL alto al ingreso, tuvieron 5.8 veces más probabilidad de presentar casos severos, y en 48 horas, tuvieron 5.1 veces más probabilidades de presentar PA severa que los pacientes que presentaron IPL bajo. Con base a los resultados descritos, el IPL alto pudo predecir la severidad. Coincide con el estudio realizado por Liu et al. (2021); un estudio retrospectivo que valoró a 131 pacientes con PA, encontró que el IPL es un marcador independiente para valorar severidad (OR: 1.001 (IC 95%: 1.00 -1002, $p < 0.037$); además el estudio realizado por Khan et al. (2021), reportó que el IPL tuvo la capacidad para predecir entre estadios severos y leves; evidenciando un OR de 3.30 con valor $p < 0.001$ (IC 95%: 1.69 – 8.88).

Actualmente existen escasos reportes en la literatura sobre la relación del IPL con la severidad de PA; sin embargo, el valor que se utilizó como punto de corte fue de ≥ 208 ; valor reportado por Junare et al. (2021), en un estudio retrospectivo, que incluyó a 160 pacientes, comparo el IPL con la clasificación de Atlanta y complemento con la escala BISAP (para determinar falla orgánica) encontró que sus resultados son consistentes con estudios previos y el punto de corte está respaldado por la comparación con BISAP. En el presente estudio se encontró, que el valor medio del IPL al ingreso fue de 271 (+/- 307), y a las 48 horas, fue 261 (+/- 180).

El ancho de distribución eritrocitaria es un biomarcador controversial, para catalogar severidad en paciente con PA (Karabuga et al., 2022), se han reportado estudios que brindan puntos de vista opuestos, catalogándole como el biomarcador menos confiable; como el estudio realizado por Akdur et al. (2022), no encontró asociación estadísticamente significativa con los valores de ADE y la gravedad de la PA. Similar aporte es el estudio de Gazi et al. (2020), estudio retrospectivo que valoró 315 pacientes y comparó múltiples biomarcadores como predictor de severidad; con escala Ranson, realizo un análisis de correlación, evidenciando que los valores de ADE no se correlacionaban.

Contrariamente el estudio Zhang et al. (2018), estudio prospectivo realizado en china, en 106 pacientes con PA, observó un ADE significativamente mayor en pacientes con PAMS y PAS, concluyendo que es un parámetro predictivo útil. En nuestro estudio se encontró que, un valor alto del ADE al ingreso y a las 48 horas, se presentó con mayor frecuencia en el grupo de Pancreatitis Severa (75% y el 72.2% respectivamente) en comparación con estadios leves; dicha relación fue estadísticamente significativa. A nivel nacional, un estudio realizado en Guayaquil por Jaramillo (2019), mediante un estudio retrospectivo de 42 pacientes, reportó el primer estudio en relación con el ADE y la severidad; concluyó que valores elevados se relacionan con PAS. Similar el estudio de Gülen et al que incluyó a 322 pacientes

diagnosticados con pancreatitis aguda, se informó que RDW es un marcador de etapa temprana útil para predecir el pronóstico en casos de pancreatitis aguda.

El ADE aumenta en la PAS debido a la respuesta inflamatoria sistémica, que suprime la hematopoyesis y la maduración de los eritrocitos; ocasionando elevación de reticulocitos inmaduros, disminución de la producción de óxido nítrico en las células endoteliales y pueden ser responsables del cambio del ADE (Goyal et al., 2017). Por lo que los pacientes con estadios severos presentarán ADE elevado; dicho mecanismo fue estudiado por Zhou et al. (2019), en comparación con otros parámetros de laboratorio, demostró que predice estadios severos de la enfermedad. (OR: 1.73, IC 95%: 1.16-2.60, p: 0.007). Similares resultados fueron encontrados en el presente estudio; evidenciando que los pacientes que presentaron el ADE al ingreso y a las 48 horas elevado tuvieron más probabilidades de presentar estadios severos.

El valor de corte óptimo para el ADE utilizado en la presente investigación fue de 13.55, dicho resultado se respaldó en la revisión sistemática realizada por Goyal et al. (2017), analizó los resultados de 7 estudios retrospectivos; determinó que el ADE es un fuerte factor pronóstico. Un estudio realizado por Zhang et al (2018), comparó el valor de ADE, la puntuación APACHE II y la puntuación SOFA en pacientes con pancreatitis aguda y se obtuvieron resultados acordes al presente estudio. Determinaron su valor de corte en 13,55 y obtuvieron una sensibilidad del 83,3 % y una especificidad del 66,7 %. A pesar de que los valores normales de ADE varían de 11 a 15%, por los estudios señalados se decidió manejar con valor mayor de 13.5 al ingreso y 48 horas.

Respecto a las características sociodemográficas de la población del presente estudio, se evidenció que la mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino con el 57 %, resultados similares se han encontrado en estudios nacionales. En el estudio realizado por Díaz y Novillo (2020), su muestra estuvo constituida por el sexo femenino con el 52%. Similar lo reportado

por Russo L. et al., (2020), en un estudio descriptivo retrospectivo, realizado en el Hospital General de Ambato del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), de 2360 pacientes estudiados, fue más frecuente en mujeres con el 53.2%. Sin embargo, en una revisión sistemática realizada por Petrov & Yadav (2019), no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Probablemente la diferencia entre géneros se relacione más con la causa; ya que en los varones es más frecuente que la causa sea el consumo de alcohol, en las mujeres los cálculos biliares (Pá Rniczky et al., 2016).

De acuerdo con la edad, se obtuvo un promedio de 46 años (+/- 12.8), esto es debido a que se decidió incluir solo pacientes menores de 65 años; sin embargo, los resultados son similares reportados en estudios nacionales por Diaz y Novillo (2019), Russo et al. (2020). Internacionalmente Anikhindi et al., en el año 2015 en el instituto hindú del norte, obtuvieron una edad media de presentación de 42 años con un rango de 12 a 90 años. La variación de la edad es atribuible a las distintas causas; ya que en la tercera y cuarta década de la vida se presenta la inducida por alcohol y fármacos, mientras que la causada por traumatismo o cálculos biliares se presenta en la sexta década de la vida.

Con respecto al IMC, se encontró que la mayoría de los pacientes tuvieron sobrepeso con el 57.75%, seguido de obesidad grado I con el 20.68%. En un estudio retrospectivo realizado por Ince et al., (2022), encontró que las complicaciones, la mortalidad, la hospitalización más prolongada y los procedimientos intervencionistas se observaron más en personas con sobrepeso y obesidad. En un metaanálisis realizado por Wang et al., encontró que el sobrepeso es un factor pronóstico de gravedad, complicaciones locales y mortalidad; además confirmó la correlación entre obesidad y mal pronóstico, debido a que se asocia con una respuesta inflamatoria sistémica elevada y un mayor riesgo de complicaciones sistémicas y mortalidad. En particular, cuando el $IMC > 25$ aumenta el riesgo de PA grave. Estos datos son parecidos a los datos encontrados.

La causa más común fue la patología biliar, seguida de post CPRE y alcohólica; estos datos se relacionan con estudios nacionales e internacionales. En una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Iannuzzi J. et al. (2022), evaluó las tendencias temporales en la incidencia global de dicha patología, en los últimos 56 años; reportó que la enfermedad biliar fue la principal etiología a nivel mundial. La prevalencia de cálculos biliares en todo el mundo está entre el 10% y el 20%, con un aumento asociado del 14% al 35% en el riesgo de presentarse en los hombres y un aumento del 12% al 25% en el riesgo de presentarse en las mujeres cuando hay cálculos biliares presentes.

Según datos presentados por el INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos), la colelitiasis es la segunda causa de morbilidad en el 2021 con 3.98%, con predominio en el sexo femenino (siendo la primera causa con el 4.47%), se presenta en pacientes mayores de 30 a 64 años; resultados que se asemejan con los encontrados en este estudio.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

6.1. CONCLUSIONES

- El índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito y ancho de distribución eritrocitaria, se relacionaron con la clasificación de Atlanta 2012; demostrando que son útiles para determinar severidad temprana en pacientes con Pancreatitis Aguda.
- La elevación de los biomarcadores inflamatorios (INL, IPL y ADE), medidos al ingreso hospitalario y a las 48 horas en pacientes con Pancreatitis Aguda, son factores pronósticos de severidad para predecir estadios severos.
- Los valores elevados de los biomarcadores inflamatorios se presentaron con mayor frecuencia en los casos severos, y permite distinguir entre Pancreatitis leve y severa.
- En la población estudiada el promedio de edad fue de 46.97 años (\pm 12.85), el sexo femenino se presentó con mayor frecuencia y la etiología biliar fue la principal causa.

6.2. RECOMENDACIONES

- Se recomienda utilizar los biomarcadores (INL, IPL y ADE) para la predicción de la severidad al momento del diagnóstico en pacientes con Pancreatitis Aguda, y como marcadores de seguimiento durante el manejo clínico. Debido a que son marcadores simples, rápidos y disponibles para tomar una conducta terapéutica temprana que beneficie la evolución del paciente.
- Los resultados descritos deben complementarse con estudios de cohorte prospectivos y multicéntricos, que permitan identificar la asociación entre variables clínicas, comorbilidades y mortalidad con los biomarcadores.
- Establecer parámetros y puntos de corte de los valores de los biomarcadores al ingreso y a las 48 horas en la ciudad de Quito, y comparar con escalas pronósticas más utilizadas (Ranson, Glasgow y APACHE II); para poder realizar una adecuada interpretación de valores elevados con sospecha o riesgo de desarrollar necrosis pancreática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abarca Ruiz, J. W., & González González, M. J. (2022). Pancreatitis aguda biliar asociada a la obesidad, en pacientes que acudieron al Servicio de Gastroenterología del Hospital Eugenio Espejo, durante los años 2018 al 2019. *Trabajo de Titulación Modalidad Proyecto de Investigación Presentado Como Requisito Previo a La Obtención Del Título de Especialista En Gastroenterología y Endoscopía Digestiva]. UCE. .*
<http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/26387>
2. Abaylı, B., Gençdal, G., & Değirmencioglu, Ş. (2018). Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio and Ranson score in acute pancreatitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32(6). <https://doi.org/10.1002/JCLA.22437>
3. AKDUR, G. (2020). Diagnostic Utility of Hematological Indices in Predicting Adverse Outcomes and Severity of Acute Pancreatitis based on BISAP and modified Glasgow score. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*.
<https://doi.org/10.14744/tjtes.2020.26348>
4. Azab, B., Jaglall, N., Atallah, J. P., Lamet, A., Raja-Surya, V., Farah, B., Lesser, M., & Widmann, W. D. (2011). Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse outcomes of Acute Pancreatitis. *Pancreatology*, 11(4), 445–452.
<https://doi.org/10.1159/000331494>
5. Bálint, E. R., Fűr, G., Kiss, L., Németh, D. I., Soós, A., Hegyi, P., Szakács, Z., Tinusz, B., Varjú, P., Vincze, Á., Erőss, B., Czimmer, J., Szepes, Z., Varga, G., & Rakonczay, Z. (2020). Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 10(1), 1–17.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-74943-8>

6. Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G. G., Vege, S. S., Windsor, J. A., Horvath, K. D., Mortelet, K. J., Gardner, T. B., van Santvoort, H., Pelaez-Luna, M., Yadav, D., Stefanidis, G., Delakidis, S., Morgan, D. E., Thoeni, R. F. L., ... Zyromski, N. J. (2013). Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62(1), 102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
7. Barkin, J. A., Nemeth, Z., Saluja, A. K., & Barkin, J. S. (2017). Cannabis-Induced Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas*, 46(8), 1035–1038. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000873>
8. Biberici Keskin, E., Taşlıdere, B., Koçhan, K., Gülen, B., İnce, A. T., & Şentürk, H. (2020). Comparison of scoring systems used in acute pancreatitis for predicting major adverse events. *Gastroenterología y Hepatología*, 43(4), 193–199. <https://doi.org/10.1016/J.GASTROHEP.2019.10.008>
9. Cao, L., Zhou, J., Chen, M., Chen, T., Liu, M., Mao, W., Lin, J., Hong, D., Yao, W., Sun, Y., Qin, K., Guo, F., Zhou, Y., Jiao, Q., Chen, Y., Li, G., Ye, B., Ke, L., Tong, Z., ... Li, W. (2021). The Effect of Plasma Triglyceride-Lowering Therapy on the Evolution of Organ Function in Early Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis Patients With Worrisome Features (PERFORM Study): Rationale and Design of a Multicenter, Prospective, Observational, Cohort Study. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.756337>
10. Cho, S. K., Jung, S., Lee, K. J., & Kim, J. W. (2018). Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis. *BMC Gastroenterology*, 18(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0748-4>

11. Coelho, A. M. M., Machado, M. C. C., Sampietre, S. N., da Silva, F. P., Cunha, J. E. M., & D’Albuquerque, L. A. C. (2019). Local and systemic effects of aging on acute pancreatitis. *Pancreatology*, *19*(5), 638–645. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.06.005>
12. Cofaru, F. A., Nica, S., & FierbinȚeanu-Braticevici, C. (2020). Assessment of severity of acute pancreatitis over time. In *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne* (Vol. 58, Issue 2, pp. 47–54). NLM (Medline). <https://doi.org/10.2478/rjim-2020-0003>
13. Colvin, S. D., Smith, E. N., Morgan, D. E., & Porter, K. K. (2020). Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. In *Abdominal Radiology* (Vol. 45, Issue 5, pp. 1222–1231). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02214-w>
14. Crockett, S. D., Wani, S., Gardner, T. B., Falck-Ytter, Y., Barkun, A. N., Crockett, S., Feuerstein, J., Flamm, S., Gellad, Z., Gerson, L., Gupta, S., Hirano, I., Inadomi, J., Nguyen, G. C., Rubenstein, J. H., Singh, S., Smalley, W. E., Stollman, N., Street, S., ... Weinberg, D. (2018). American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, *154*(4), 1096–1101. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032>
15. Dancu, G. M., Popescu, A., Sirli, R., Danila, M., Bende, F., Tarta, C., & Sporea, I. (2021). The BISAP score, NLR, CRP, or BUN: Which marker best predicts the outcome of acute pancreatitis? *Medicine (United States)*, *100*(51), E28121. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028121>
16. de-Madaria, E., Buxbaum, J. L., Maisonneuve, P., Paredes, A. G. G. de, Zapater, P., Guilabert, L., Vaillo-Rocamora, A., Rodríguez-Gandía, M. Á., Donate-Ortega, J., Lozada-Hernández, E. E., Moreno, A. J. R. C., Lira-Aguilar, A., Llovet, L. P., Mehta, R., Tandel, R., Navarro, P., Sánchez-Pardo, A. M., Sánchez-Marin, C., Cobreros, M., ... Bolado, F. (2022). Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis.

17. Díaz Mora, L. G. (2019). Comparación entre el Score Panc3 con Apache II como escalas predictoras de severidad de Pancreatitis aguda entre agosto 2018 y junio 2019. PUCE-Quito.
18. Dumnicka, P., Maduzia, D., Ceranowicz, P., Olszanecki, R., Drożdż, R., & Kuśnierz-Cabala, B. (2017). The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2). <https://doi.org/10.3390/IJMS18020354>
19. Ekin, N., Araç, E., & Araç, S. (2020). Can hematological parameters predict the severity of acute pancreatitis? *Duzce Medical Journal*, 22(2), 79–83. <https://doi.org/10.18678/dtfd.684148>
20. Garber, A., Frakes, C., Arora, Z., & Chahal, P. (2018). Mechanisms and management of acute pancreatitis. In *Gastroenterology Research and Practice* (Vol. 2018). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2018/6218798>
21. Garg, A., Naskar, D., Gupta, N., Yelamanchi, R., & Gupta, A. K. (2022). Comparison of Red Cell Distribution Width and Neutrophil Lymphocyte Ratio with APACHE II Score in Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Indian Journal of Surgery* 2022, 1–8. <https://doi.org/10.1007/S12262-022-03345-Z>
22. Gliem, N., Ammer-Herrmenau, C., Ellenrieder, V., & Neesse, A. (2021). Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update Symptoms and Diagnosis. *To the Point Article Digestion*, 102, 503–507. <https://doi.org/10.1159/000506830>
23. Goyal, H., Awad, H., & Hu, Z. de. (2017). Prognostic value of admission red blood cell distribution width in acute pancreatitis: A systematic review. In *Annals of Translational*

Medicine (Vol. 5, Issue 17). AME Publishing Company.
<https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.61>

24. Gravito-Soares, M., Gravito-Soares, E., Gomes, D., Almeida, N., & Tomé, L. (2018). Red cell distribution width and red cell distribution width to total serum calcium ratio as major predictors of severity and mortality in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterology*, 18(1).
<https://doi.org/10.1186/s12876-018-0834-7>
25. Han, T., Cheng, T., Liao, Y., He, Y., Liu, B., Lai, Q., Pan, P., Liu, J., Cao, Y., & Yu, H. (2022). The ratio of red blood cell distribution width to serum calcium predicts severity of patients with acute pancreatitis. *American Journal of Emergency Medicine*, 53, 190–195. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.01.024>
26. Hirota, M., Ohmuraya, M., Hashimoto, D., Suyama, K., Sugita, H., & Ogawa, M. (2020). Roles of Autophagy and Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor in Trypsinogen Activation in Acute Pancreatitis. *Pancreas*, 49(4), 493–497.
<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001519>
27. Hong, W., Lin, S., Zippi, M., Geng, W., Stock, S., Zimmer, V., Xu, C., & Zhou, M. (2017). High-Density Lipoprotein Cholesterol, Blood Urea Nitrogen, and Serum Creatinine Can Predict Severe Acute Pancreatitis. *BioMed Research International*, 2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/1648385>
28. Iannuzzi, J. P., King, J. A., Leong, J. H., Quan, J., Windsor, J. W., Tanyingoh, D., Coward, S., Forbes, N., Heitman, S. J., Shaheen, A. A., Swain, M., Buie, M., Underwood, F. E., & Kaplan, G. G. (2022). Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 162(1), 122–134.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.043>
29. Ilhan, M., Ilhan, G., Gök, A. F. K., Bademler, S., Verit Atmaca, F., & Ertekin, C. (2016). Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and red blood cell

- distribution width-platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 29(9), 1476–1480. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1051026>
30. Jaber, S., Garnier, M., Asehnoune, K., Bounes, F., Buscail, L., Chevaux, J. B., Dahyot-Fizelier, C., Darrivere, L., Jabaudon, M., Joannes-Boyau, O., Launey, Y., Levesque, E., Levy, P., Montravers, P., Muller, L., Rimmelé, T., Roger, C., Savoye-Collet, C., Seguin, P., ... de Jong, A. (2022). Guidelines for the management of patients with severe acute pancreatitis, 2021. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 41(3), 101060. <https://doi.org/10.1016/J.ACCPM.2022.101060>
31. Jeon, T. J., & Park, J. Y. (2017). Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio as an early predictive marker for adverse outcomes in patients with acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 23(21), 3883–3889. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i21.3883>
32. Jinno, N., Hori, Y., Naitoh, I., Miyabe, K., Yoshida, M., Natsume, M., Kato, A., Asano, G., Sano, H., & Hayashi, K. (2019). Predictive factors for the mortality of acute pancreatitis on admission. *PLoS ONE*, 14(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221468>
33. Junare, P. R., Debnath, P., Nair, S., Chandnani, S., Udgirkar, S., Thange, R., Jain, S., Deshmukh, R., Debnath, P., Rathi, P., Contractor, Q., & Deshpande, A. (2021). Complete hemogram: simple and cost-effective in staging and predicting outcome in acute pancreatitis. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 133(13–14), 661–668. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01821-2>
34. Karabuga, B., Gemcioglu, E., Karabuga, E. K., Baser, S., & Ersoy, O. (2022). Comparison of the predictive values of CRP, CRP/albumin, RDW, neutrophil/lymphocyte, and platelet/lymphocyte levels in determining the severity of acute pancreatitis in patients with

- acute pancreatitis according to the BISAP score. *Bratislava Medical Journal*, 123(2), 129–135. https://doi.org/10.4149/BLL_2022_020
35. Khan, N. A., Haider Kazmi, S. J., Asghar, M. S., Singh, M., Iqbal, S., Jawed, R., Muhammad, L., Kirmani, T. A., Ahmed Khan, S., & Rajput, I. A. (2021). Hematological Indices Predicting the Severity of Acute Pancreatitis Presenting to the Emergency Department: A Retrospective Analysis. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.16752>
36. Kirkegård, J., Cronin-Fenton, D., Heide-Jørgensen, U., & Mortensen, F. V. (2018). Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. *Gastroenterology*, 154(6), 1729–1736. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2018.02.011/ATTACHMENT/89787443-C066-4BFA-9147-705B5DD2BDF3/MMC1.PDF>
37. Kokulu, K., Günaydın, Y. K., Akıllı, N. B., Köylü, R., Sert, E. T., Köylü, Ö., & Cander, B. (2018). Relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute pancreatitis and the severity and systemic complications of the disease. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 29(6), 684–691. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17563>
38. Kong, W., He, Y., Bao, H., Zhang, W., & Wang, X. (2020). Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Disease Markers*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9731854>
39. Koutroumpakis, E., Wu, B. U., Bakker, O. J., Dudekula, A., Singh, V. K., Besselink, M. G., Yadav, D., van Santvoort, H. C., Whitcomb, D. C., Gooszen, H. G., Banks, P. A., & Papachristou, G. I. (2015). Admission hematocrit and rise in blood urea nitrogen at 24 h outperform other laboratory markers in predicting persistent organ failure and pancreatic necrosis in acute pancreatitis: A post hoc analysis of three large prospective databases. In *American Journal of Gastroenterology* (Vol. 110, Issue 12, pp. 1707–1716). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.370>


40. Lee, P. J., & Papachristou, G. I. (2019). New insights into acute pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 16(8), 479–496. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>
41. Lee, S. H., Lee, T. Y., & Cheon, Y. K. (2022). The Neutrophil-Lymphocyte Ratio as an Early Predictive Marker of the Severity of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Medicina (Lithuania)*, 58(1). <https://doi.org/10.3390/medicina58010013>
42. Leppäniemi, A., Tolonen, M., Tarasconi, A., Segovia-Lohse, H., Gamberini, E., Kirkpatrick, A. W., Ball, C. G., Parry, N., Sartelli, M., Wolbrink, D., van Goor, H., Baiocchi, G., Ansaloni, L., Biffi, W., Coccolini, F., di Saverio, S., Kluger, Y., Moore, E., & Catena, F. (2019). 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. In *World Journal of Emergency Surgery* (Vol. 14, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>
43. Li, Y., Zhao, Y., Feng, L., & Guo, R. (2017). *Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: a retrospective cohort study.* <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016>
44. Liu, G., Tao, J., Zhu, Z., & Wang, W. (2019). The early prognostic value of inflammatory markers in patients with acute pancreatitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 43(3), 330–337. <https://doi.org/10.1016/J.CLINRE.2018.11.002>
45. Lorente, L., Martín, M. M., Ortiz-López, R., Alvarez-Castillo, A., Ruiz, C., Uribe, L., González-Rivero, A. F., Pérez-Cejas, A., & Jiménez, A. (2022). Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio in the first seven days of sepsis and mortality. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 40(5), 235–240. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2020.11.004>

46. Masood, M. (2022). Autoimmune pancreatitis: What we know so far. *JGH Open: An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 6(1), 3. <https://doi.org/10.1002/JGH3.12688>
47. Mayerle, J., Sendler, M., Hegyi, E., Beyer, G., Lerch, M. M., & Sahin-Tóth, M. (2019). Genetics and pathophysiology of pancreatitis. *Gastroenterology*, 156(7), 1951. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2018.11.081>
48. Mihoc, T., Tarta, C., Duta, C., Lupusoru, R., Dancu, G., Oprescu-Macovei, M. A., Dobrescu, A., & Lazar, F. (2021). Monitoring approach of fatality risk factors for patients with severe acute pancreatitis admitted to the intensive care unit. A retrospective, monocentric study. *Diagnostics*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112013>
49. O'Connell, R. M., Boland, M. R., O'Driscoll, J., Salih, A., Arumugasamy, M., Walsh, T. N., Allen, M. J., & Beddy, D. J. (2018). Red cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of outcomes in acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*, 55, 124–127. <https://doi.org/10.1016/J.IJSU.2018.05.028>
50. Ong, Y., & Shelat, V. G. (2021). Ranson score to stratify severity in Acute Pancreatitis remains valid—Old is gold. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 15(8), 865–877. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1924058>
51. Pá Rniczky, A., Zs Kui, B., Szentesi, A., Balá Zs, A., & Kos Szűcs, A. ' . (2016). *Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165309>
52. Pallagi, P., Madácsy, T., Varga, Á., & Maléth, J. (2020). Intracellular Ca²⁺ Signalling in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis: Recent Advances and Translational Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 1–18. <https://doi.org/10.3390/IJMS21114005>

53. Park, H. S., In, S. G., Yoon, H.-J., Lee, W. J., Woo, S. H., & Kim, D. (2019). Predictive values of neutrophil-lymphocyte ratio as an early indicator for severe acute pancreatitis in the emergency department patients. *Journal of Laboratory Physicians*, *11*(03), 259–264. https://doi.org/10.4103/jlp.jlp_82_19
54. Petrov, M. S., & Yadav, D. (2019). Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, *16*(3), 175. <https://doi.org/10.1038/S41575-018-0087-5>
55. Russo Lozano, J., Ochoa Sánchez, B., Oñate Silva, I., Espinoza Díaz, C., Pérez Aldas, D., Rivadeneira Campoverde, J., Moreta Supe, P., Rodríguez Becerra, D., Trujillo Cando, C., Valle Córdova, M., Silva Ponce, A., & Rodríguez Cortez, C. (2020). *Incidencia y características epidemiológicas de la pancreatitis aguda en el Hospital General Ambato del IESS, Ecuador*. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.4091847>
56. Saluja, A., Dudeja, V., Dawra, R., & Sah, R. P. (2019). Early Intra-Acinar Events in Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*, *156*(7), 1979–1993. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2019.01.268>
57. Silva-Vaz, P., Abrantes, A. M., Morgado-Nunes, S., Castelo-Branco, M., Gouveia, A., Botelho, M. F., & Tralhão, J. G. (2020). Evaluation of prognostic factors of severity in acute biliary pancreatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(12), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms21124300>
58. Suppiah, A., Malde, D., Arab, T., Hamed, M., Allgar, V., Smith, A. M., & Morris-Stiff, G. (2013). The Prognostic Value of the Neutrophil–Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR. *Journal of Gastrointestinal Surgery* *2013* *17*:4, *17*(4), 675–681. <https://doi.org/10.1007/S11605-012-2121-1>
59. Tintara, S., Shah, I., Yakah, W., Ahmed, A., Sorrento, C. S., Kandasamy, C., Freedman, S. D., Kothari, D. J., & Sheth, S. G. (2022). Evaluating the accuracy of American Society

- for Gastrointestinal Endoscopy guidelines in patients with acute gallstone pancreatitis with choledocholithiasis. *World Journal of Gastroenterology*, 28(16), 1692. <https://doi.org/10.3748/WJG.V28.I16.1692>
60. Valga, F., Monzón, T., Henriquez, F., & Antón-Pérez, G. (2019). Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal. *Nefrología*, 39(3), 243–249. <https://doi.org/10.1016/J.NEFRO.2018.11.005>
61. Valverde-López, F., Matas-Cobos, A. M., Alegría-Motte, C., Jiménez-Rosales, R., Úbeda-Muñoz, M., & Redondo-Cerezo, E. (2017). BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 32(9), 1649–1656. <https://doi.org/10.1111/jgh.13763>
62. Waldron, R. T., Dambrauskas, Z., Halloran, C., Hegyi, P., É, V., Mikó, A., Vigh, É., Mátrai, P., Soós, A., Garami, A., Balaskó, M., Czakó, L., Mosdósi, B., Sarlós, P., Er, B., Tenk, J., & Rostás, I. (2019). Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-analysis. *Frontiers in Physiology | Www.Frontiersin.Org*, 1, 1002. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01002>
63. Xiao, A. Y., Tan, M. L. Y., Wu, L. M., Asrani, V. M., Windsor, J. A., Yadav, D., & Petrov, M. S. (2016). Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 1(1), 45–55. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30004-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30004-8)
64. Yalçın, M. S., Tas, A., Kara, B., Olmez, S., & Saritas, B. (2018). New predictor of acute necrotizing pancreatitis: Red cell distribution width. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 27(2), 225–228. <https://doi.org/10.17219/acem/67590>

65. Yapar, A., Tokgöz, M. A., Yapar, D., Atalay, İ. B., Ulucaköy, C., & Güngör, B. Ş. (2021). Diagnostic and Prognostic Role of Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio, and Lymphocyte/Monocyte Ratio in Patients with Osteosarcoma. *Joint Diseases and Related Surgery*, 32(2), 489–496. <https://doi.org/10.52312/jdrs.2021.79775>
66. Yoon, S. B., Choi, M. H., Lee, I. S., Lim, C. H., Kim, J. S., Cho, Y. K., Park, J. M., Lee, B. I., Cho, Y. S., & Choi, M. G. (2017). Impact of body fat and muscle distribution on severity of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 17(2), 188–193. <https://doi.org/10.1016/J.PAN.2017.02.002>
67. Zádori, N., Párniczky, A., Szentesi, A., & Hegyi, P. (2020). Insufficient implementation of the IAP/APA guidelines on aetiology in acute pancreatitis: Is there a need for implementation managers in pancreatology? *United European Gastroenterology Journal*, 8(3), 246. <https://doi.org/10.1177/2050640620918695>
68. Zhan, X., Wan, J., Zhang, G., Song, L., Gui, F., Zhang, Y., Li, Y., Guo, J., Dawra, R. K., Saluja, A. K., Haddock, A. N., Zhang, L., Bi, Y., & Ji, B. (2019). Elevated intracellular trypsin exacerbates acute pancreatitis and chronic pancreatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 316, 816–825. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00004.2019.-Intra-acinar>
69. Zhang, F. X., Li, Z. L., Zhang, Z. D., & Ma, X. C. (2019). Prognostic value of red blood cell distribution width for severe acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 25(32), 4739–4748. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4739>
70. Zhou, H., Mei, X., He, X., Lan, T., & Guo, S. (2019). Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase. *Medicine (United States)*, 98(16). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015275>

	Formato: Pertinencia para Protocolos de Investigación Aprobados por CEISH/SEISH Externos	Código: SGC-IN-FR-007
		Versión: 2.0
		Fecha elaboración: 07/03/2022
		Página: 1 de 1

Certificado IESS-HCAM-CEISH- 2022-0011

Quito, D.M. 25, julio de 2022.

Médico

Narváez Guerrero Edison Daniel

Presente

De nuestra consideración:

En reunión ordinaria del CEISH HCAM de fecha 21 de julio de 2022 y según consta en acta Nro. 010; se presentó *"UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO, ÍNDICE PLAQUETA-LINFOCITO Y ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO PREDICTORES TEMPRANOS DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO DE ENERO 2019 – DICIEMBRE 2021"* fue aprobado por el Comité de Investigación en Seres Humanos de la PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR CEISH PUCE, mediante código Nro. CODIGO EO-55-2022,V2, de fecha 30 de junio de 2022.

Comunico a usted que de acuerdo al CEISH HCAM, los protocolos de investigación que cuenten y cumplan con la lista de requisitos planteados por este comité no requieren una nueva aprobación.

Con lo antes indicado informo a usted, que puede realizar las solicitudes respectivas a este comité para el acceso, obtención y uso de datos de la información de esta Casa de Salud.



El médico, a cargo del tratamiento por:
**CARLOS ARNULFO
 MONTENEGRO
 CORRALES**



El médico, a cargo del tratamiento por:
**LUZ NATHALIA
 NARVAEZ
 VALLEJO**

Dr. Carlos Arnulfo Montenegro Corrales

Abg. Luz Nathalia Narváez Vallejo

Presidente CEISH-HCAM

Secretaria CEISH-HCAM

Copia: archivo

vema

Control de cambios

No. Versión	Fecha	Descripción del Cambio
1.0	06/01/2022	Creación del documento
2.0	07/03/2022	Pertinencia para Protocolos de Investigación Aprobados por CEISH/SEISH Externos (cambio a realizar)

Anexo 2. Carta de aval institucional.



IESS

**EN
TRANSFORMACIÓN**

CARTA DE PERTINENCIA DE PROPUESTA DE INVESTIGACION EN NUESTRA INSTITUCION

CGI-CPPI-HECAM-2022-0003

Quito, 01 de abril de 2022

Por medio de la presente informo que el proyecto de tesis titulado "UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO, ÍNDICE PLAQUETA-LINFOCITO Y ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO PREDICTORES TEMPRANOS DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO DE ENERO 2019 – DICIEMBRE 2021", cuyos investigadores son : Md. Edison Daniel Narváez Guerrero, Dr. Villalba Leiva Estefhanie Elizabeth como contraparte del HECAM, fue considerada por el área de Gastroenterología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

En función del tipo de atención que se ofrece, al respecto de la propuesta manifiesta el Dr. Ricardo Javier Chong Menendez JEFE DE LA UNIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES - CARLOS ANDRADE MARÍN, ENCARGADO según Memorando Nro. IESS-HCAM-JUTGA-2021-0707-M de fecha 21 de diciembre de 2021 "...Al respecto, pongo en su conocimiento el informe de aceptación por la Unidad Técnica de Gastroenterología"(...sic). Por lo cual la misma es pertinente para desarrollarse en nuestra institución.

Informo que este documento no es la autorización, ni la aprobación del presente estudio, ni la aprobación de los estudios que utilicen muestras biológicas o los que incluyen población vulnerable, por tanto, estas deberán ser emitidas por un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos.

Una vez que la investigación haya sido aprobada por el Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos correspondiente, podrá ser ejecutada en esta institución.

Además, manifestamos que este establecimiento de salud, una vez aprobado el protocolo por un CEISH aprobado por el MSP, se encuentra en capacidad de entregar al investigador principal información anonimizada, pseudoanonimizada, con la intención de cumplir con la Ley Orgánica de Protección de Datos personales y el Acuerdo Ministerial MSP 00015-2021 y normativas afines.

Atentamente



EDUARDO
MAURICIO
ESPINEL LALAMA

Dr. Eduardo Mauricio Espinel Lalama
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACION HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CARLOS ANDRADE MARÍN

Copia. archivo

www.iesg.gob.ec



Anexo 3. Aprobación de trabajo de investigación.

Quito, 30 de junio de 2022
Oficio CEISH-348-2022

Señor Doctor
Edison Daniel Narváez Guerrero
Estudiante del Posgrado de Gastroenterología y Endoscopia
Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Estimado Dr. Narváez:

El Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la PUCE, en la sesión del 23.06.2022, estudió el proyecto: **UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO, ÍNDICE PLAQUETA-LINFOCITO Y ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO PREDICTORES TEMPRANOS DE SEVERIDAD, EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO DE ENERO 2019 - DICIEMBRE 2021**, código EO-55-2022, V2.

Recibido inicialmente el 25.03.2022, evaluado en la sesión del 21.04.2022. Recibido nuevamente con las correcciones el 01.06.2022.

Tomando en cuenta que este proyecto cumple con los criterios éticos, metodológicos y jurídicos, los cuales fueron evaluados por el CEISH, se **APRUEBA** por el tiempo propuesto para su desarrollo que es de tres (3) meses. Del mismo modo deberá presentar un informe final de la investigación terminado este tiempo.

Con esta aprobación no se podrán hacer cambios al estudio, salvo con el consentimiento específico del CEISH. Igualmente, con el fin de dar seguimiento, se solicita:

- **Comunicar por escrito** al CEISH-PUCE el momento del inicio de la investigación (acta de inicio).
- **Solicitar al CEISH** la evaluación y aprobación de **enmiendas o cambios** al protocolo aprobado, consentimiento informado, en caso de que se realicen cambios.
- **Informar por escrito** cualquier situación o circunstancia grave no prevista, que se presente durante el desarrollo de la investigación.
- Entregar **informe parcial a la mitad** de la ejecución de la investigación y el **informe final** en un plazo máximo de **40 días hábiles** contados a partir de la finalización de la investigación.
- El CEISH **podrá solicitar** informes adicionales en caso de considerarlo necesario.
- **Solicitar la renovación** de la aprobación del estudio 30 días hábiles antes de que se cumpla el periodo de aprobación o al año de su desarrollo (**en caso de que dure más de un año**).

Con nuestra consideración y estima,
En nombre del Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos.

Galo Sánchez del Hierro, PhD
Presidente
Pontificia Universidad Católica del Ecuador.





Quito, 07 de octubre de 2022
Oficio CEISH-539-2022

Señor Doctor
Edison Daniel Narváez Guerrero
Estudiante de Posgrado de Gastroenterología y Endoscopia
Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Estimado Dr. Narváez:

Con relación al informe final del proyecto: **UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO, ÍNDICE PLAQUETA-LINFOCITO Y ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO PREDICTORES TEMPRANOS DE SEVERIDAD, EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO DE ENERO 2019 - DICIEMBRE 2021**, código EO-55-2022. Informe recibido el 26.09.2022.

Después de una deliberación por parte del Comité, se acordó que este informe final se encuentra **APROBADO**.

Con nuestra consideración y estima,
En nombre del Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos.



Escaneado únicamente para:
**GALO ANTONIO
SANCHEZ DEL
HIERRO**

Galo Sánchez del Hierro, PhD
Presidente
Pontificia Universidad Católica del Ecuador.



Anexo 5. Carta de finalización de trabajo de investigación.

Informe de Originalidad Turnitin

Tesis de Psgrado por Daniel Narváez

Desde TESIS DE POSGRADO (Revisión de tesis posgrado)



- Procesado el 17-oct.-2022 10:08 -05
- Identificador: 1927736847
- Número de palabras: 20027

Índice de similitud

3%

Similitud según fuente

Internet Sources:

4%

Publicaciones:

1%

Trabajos del estudiante:

1%

Anexo 6. Comprobación de plagio (turnitin)