

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA

TEMA:

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS ESCALAS APACHE II, BISAP Y MARSHALL MODIFICADO EN LA EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SEVERIDAD DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PANCREATITIS AGUDA EN EL SERVICIO DE EMERGENCIA DEL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO (IESS), DURANTE EL PERÍODO DE ENERO DEL 2014 A NOVIEMBRE DEL 2015.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

CHRISTIAN ANDRÉS BARCIA VELÁSQUEZ

MARIO ANDRÉS FÉLIX MENA

DIRECTOR DE LA TESIS:

DR. WALTER SIZA MORALES

DIRECTOR METODOLÓGICO:

DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS

QUITO-ECUADOR

2016

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a Dios por darme fuerzas y la dedicación para seguir adelante, la paz para decidir y no desmayar en los problemas que se me presentaban.

A mis padres, por su apoyo incondicional, comprensión, amor, consejos, paciencia, desde pequeño me enseñaron el valor del esfuerzo, el trabajo duro, la humildad y solidaridad para con los demás, y así generar en mí una persona de bien, que siempre busque ser más para servir mejor.

A mis amigos y compañeros quienes marcaron una gran etapa en mi vida.

Christian Andrés Barcia Velásquez

A mis padres María Liz y Álvaro por enseñarme los valores del trabajo y de liderazgo.

A mi hermano Rubén por enseñarme cada día que con esfuerzo y amor se puede encontrar la felicidad.

A mi novia Rosita, por hacer latir mi corazón.

A mis amigos, a mi familia, a Horacio.

Mario Félix Mena

AGRADECIMIENTO

Principalmente a mi madre Mónica Velásquez, que estuvo conmigo cada día y cada noche larga de estudio, siempre supo decirme la palabra adecuada cuando sentía que todo se complicaba, me dio su apoyo y amor incondicional, me enseñó a ser hombre, a ser mejor persona.

Agradezco profundamente a cada uno de mis docentes, quien con paciencia y comprensión a lo largo de la carrera brindaron sus conocimientos y apoyo para culminar este gran sueño de vida.

A mi compañero de tesis y de carrera, Mario Félix. ¡Lo logramos amigo!

Al Dr. Walter Siza, al Dr. Rommel Espinosa de los Monteros, Dr. Francisco Pérez por ser parte fundamental de la realización de esta tesis.

Christian Andrés Barcia Velásquez

Agradezco infinitamente a mis padres, Álvaro y María Liz por su apoyo constante e incondicional durante toda mi vida, y en cada paso que doy.

Un agradecimiento especial para cada una de las personas que contribuyeron para que este sueño se haga realidad.

A Christian, mi compañero de tesis, por ser una gran persona.

Al Dr. Rommel Espinosa, al Dr. Walter Siza y al Dr. Francisco Pérez por su aporte en este trabajo.

Mario Félix Mena

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	4
LISTA DE TÉRMINOS	6
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE GRÁFICOS	11
LISTA DE FIGURAS	12
RESUMEN.....	13
ABSTRACT	15
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	17
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	21
2.1 PANCREATITIS AGUDA.....	21
2.1.1 Definición	21
2.1.2 Epidemiología	22
2.1.3 Etiología	26
2.1.4 Factores de riesgo.....	28
2.1.5 Clasificación	35
2.1.6 Grado de severidad de la pancreatitis aguda	38
2.1.7 Fisiopatología.....	42
2.1.8 Cuadro clínico	45
2.1.9 Diagnóstico	47
2.1.10 Complicaciones.....	52
2.1.11 Tratamiento.....	55
2.2 ESCALAS DE EVALUACIÓN DE SEVERIDAD DE PANCREATITIS AGUDA	61
CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS	65
3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	65
3.2 OBJETIVOS	65
3.2.1 Objetivo general.....	65
3.2.3 Objetivo específico	65
3.3 JUSTIFICACIÓN	66
3.4 HIPÓTESIS	68
3.5 OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	69

3.5.1	Variables	69
3.6	TIPO DE ESTUDIO	74
3.7	UNIVERSO Y MUESTRA	74
3.8	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	75
3.9	SELECCIÓN DE PACIENTES	76
3.10	PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS	77
3.11	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	77
3.12	ASPECTOS BIOÉTICOS.....	77
3.12.1	Propósito del estudio.....	77
3.12.2	Procedimiento.....	78
3.12.3	Obtención del consentimiento	78
3.12.4	Confidencialidad de la información.....	78
CAPITULO IV. RESULTADOS		79
4.1	ANÁLISIS UNIVARIAL	79
4.2	ANÁLISIS MULTIVARIADO	93
4.3	SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO, VALOR PREDICTIVO NEGATIVO, CURVA ROC.....	102
CAPITULO V. DISCUSIÓN.....		109
CAPITULO VI. CONCLUSIONES		113
CAPITULO VII. RECOMENDACIONES		116
CAPITULO VII. LIMITACIONES		119
BIBLIOGRAFÍA.....		120
ANEXOS		132
Anexo 1:	Formato de tabla para recolección de datos.....	132
Anexo 2:	APACHE II Score	132
Anexo 3:	BISAP Score	133
Anexo 4:	Marshall Modificado Score	134
Anexo 5:	Fórmulas para calcular Indicadores estadísticos	135
Anexo 6:	Declaración De Helsinki De La Asociación Médica Mundial	135

LISTA DE TÉRMINOS

PA	PANCREATITIS AGUDA
RIL	RESPUESTA INFLAMATORIA LOCAL
PAL	PANCREATITIS AGUDA LEVE
NP	NECROSIS PANCREATICA
FOT	FALLO ORGÁNICO TRANSITORIO
FOP	FALLO ORGÁNICO PERSISTENTE
PAMS	PANCREATITIS AGUDA MODERADAMENTE SEVERA
PAS	PANCREATITIS AGUDA SEVERA
PAG	PANCREATITIS AGUDA GRAVE
IMC	ÍNDICE DE MASA CORPORAL
UCI	UNIDAD DE CIUDADOS INTENSIVOS
CPRE	COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA
IGA	INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGÍA DE AMERICA
PC	PANCREATITIS CRÓNICA
SIDA	SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA
SIRS	SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA
FOM	FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE
SIRA	SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA
PTH	PARATOHORMONA
RM	RESONANCIA MAGNÉTICA
TC	TOMOGRAFÍA COMPUTADA
PAAF	PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA
NGP	NECROSIS DE GRASA PERIPANCREÁTICA
HIA	HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL
CAG	COLEGIO AMERICANO DE GASTROENTEROLOGÍA
AGA	ASOCIACIÓN AMERICANA GASTROENTEROLÓGICA
BUN	NITRÓGENO URÉICO
VPP	VALOR PREDICTIVO POSITIVO
VPN	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

LISTA DE TABLAS

	Páginas
Tabla 1. Recomendaciones de resucitación con fluidos en pancreatitis aguda, recolección de varias revistas científicas.....	57
Tabla 2. Operalización de variables.....	70
Tabla 3. Medidas de tendencia central correspondiente a la edad en pacientes con pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	79
Tabla 4. Distribución de pacientes según grupos etarios con diagnóstico pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	80
Tabla 5. Distribución de pacientes según sexo con diagnóstico pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	81
Tabla 6. Distribución de pacientes según la etiología de la pancreatitis aguda atendidos en el del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	83
Tabla 7. Medidas de tendencia central correspondiente al APACHE II en pacientes con pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.	86

Tabla 8. Distribución en pacientes según APACHE II con diagnóstico de pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	86
Tabla 9. Distribución de pacientes según su severidad utilizando la escala de APACHE II del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	87
Tabla 10. Medidas de tendencia central correspondiente a BISAP en pacientes con pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	88
Tabla 11. Distribución en pacientes según BISAP con diagnóstico de pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	89
Tabla 12. Distribución de pacientes según su severidad utilizando la escala de BISAP del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	90.
Tabla 13. Medidas de tendencia central correspondiente a MARSHALL MODIFICADO en pacientes con pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	91
Tabla 14. Distribución en pacientes según MARSHALL MODIFICADO con diagnóstico de pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	91

Tabla 15. Distribución de pacientes según su severidad utilizando la escala de MARSHALL MODIFICADO del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	92
Tabla 16. Distribución del grupo etario según el sexo en pacientes con pancreatitis aguda atendidos en el del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	93
Tabla 17. Prueba de Chi Cuadrado de Pearson entre sexo y grupo etario.....	94
Tabla 18. Distribución de la etiología según el sexo en pacientes con pancreatitis aguda atendidos en el del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	95
Tabla 19. Distribución de pacientes según la edad y APACHE II en Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	97
Tabla 20. Prueba de Chi Cuadrado de Pearson entre edad y APACHE II.....	98
Tabla 21. Distribución de pacientes según la edad y BISAP en Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	99
Tabla 22. Prueba de Chi Cuadrado de Pearson entre edad y BISAP.....	99

Tabla 23. Distribución de pacientes según la edad y MARSHALL MODIFICADO en el Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	100
Tabla 24. Prueba de Chi Cuadrado de Pearson entre edad y MARSHALL MODIFICADO.....	101
Tabla 25. Comparación entre la escala de Prueba BISAP y el Gold estándar APACHE II.....	103
Tabla 26. Resultados del Área bajo la curva ROC para BISAP.....	104
Tabla 27. Coordenadas de la curva ROC para BISAP.....	105
Tabla 28. Sensibilidad y Especificidad de la escala de MARSHALL MODIFICADO.....	106
Tabla 29. Resultados del Área bajo la curva ROC para MARSHALL MODIFICADO.....	108
Tabla 30. Coordenadas de la curva ROC para MARSHALL MODIFICADO.....	108

LISTA DE GRÁFICOS

	Páginas
Gráfico 1. Distribución de pacientes según grupos etarios (análisis porcentual) con diagnóstico pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	81
Gráfico 2. Distribución de pacientes (análisis porcentual) según sexo con diagnóstico pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	82
Gráfico 3. Distribución de pacientes según la etiología de la pancreatitis aguda en el Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	84
Gráfico 4. Distribución de pacientes según su severidad utilizando la escala de APACHE II del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	88
Gráfico 5. Distribución de pacientes según su severidad utilizando la escala de BISAP del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	90
Gráfico 6. Distribución de pacientes según su severidad utilizando la escala de MARSHALL MODIFICADO del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	92
Gráfico 7. Distribución del grupo etario según el sexo (frecuencia Absoluta) en los pacientes con pancreatitis aguda atendidos en el del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	94

Grafico 8. Distribución de la etiología según el sexo (frecuencia Absoluta) en los pacientes con pancreatitis aguda atendidos en el del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.....	96
Grafico 9. Curva ROC para sensibilidad y especificidad de BISAP.....	104
Grafico 10. Curva ROC para sensibilidad y especificidad de MARSHALL MODIFICADO.....	107

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Algoritmo de manejo inicial de Pancreatitis Aguda.....	60

RESUMEN

Dentro de la práctica clínica, es de gran importancia el correcto diagnóstico y categorización de los pacientes con pancreatitis aguda, de esta forma nos aseguramos emplear las mejores directrices en el correcto manejo de la enfermedad. Por esta razón la evaluación de la severidad de la pancreatitis aguda ha sido objeto de varios estudios para llegar a un consenso en el uso de escalas pronósticas.

Objetivo: Investigar la frecuencia de uso y efectividad de las escalas de evaluación del estado de severidad APACHE II, BISAP Y MARSHALL MODIFICADO en la pancreatitis aguda, y como criterio para la correcta derivación para su posterior vigilancia.

Materiales y métodos: Se aplicará un diseño de estudio observacional de validación de pruebas diagnósticas usando la base de datos clínicos de 182 pacientes que acudieron y fueron atendidos por Servicio de Emergencia con el diagnóstico de pancreatitis aguda desde enero del 2014 a noviembre del 2015 del Hospital Francisco de Quito (IESS). Se les aplicará las 3 escalas (APACHE II, BISAP, MARSHAL MODIFICADO) y se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y curva ROC de cada una.

Resultados: Se revisaron 350 historias clínicas de pacientes atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital San Francisco de Quito con diagnóstico de pancreatitis aguda, que, según la base de datos obtenidas del Servicio de Estadística, fueron atendidos en el Emergencia durante el período de enero del 2014 a noviembre del 2015. El 43,4 % de la muestra corresponde a adultos

maduros, el 37,9 % a adultos mayores y el 18,7 % a adultos jóvenes. De la población estudiada se pudo encontrar una frecuencia de 51,1% de mujeres y 48,9 % de hombres. Como primera causa de pancreatitis aguda se encuentran las de origen biliar con un porcentaje del 74,7 %, seguida por las de consumo excesivo de alcohol con un 7,7 %. La edad elevada está claramente asociada con alta gravedad en las pancreatitis agudas, obteniendo un valor de p de 0.001 demostrando ser estadísticamente significativa para las 3 escalas que se compararon.

BISAP tuvo una sensibilidad del 77 %, especificidad del 100 %, un VPP de 100 % y un VPN de 47%. MARSHALL MODIFICADO tuvo una sensibilidad del 75 %, una especificidad del 100 %, un VPP de 100% y un VPN de 43%.

Conclusiones: Las escalas de severidad diagnóstica para pancreatitis aguda sirven de gran ayuda para que el médico de emergencia sepa dirigir de mejor forma el manejo correcto según la gravedad del paciente. APACHE II es una de las más efectivas herramientas para la clasificación de la gravedad del paciente, sin embargo, BISAP y MARSHALL MODIFICADO demostraron ser eficaces para reconocer aquellas pancreatitis agudas graves con presencia de falla orgánica, usando pocas variables y de forma ágil. Se debe considerar calcular la severidad de nuestros pacientes con más de una escala de severidad, así se podrán comparar mejor los resultados y brindar mejores opciones de manejo.

Palabras Clave: Pancreatitis Aguda, Severidad, APACHE II, BISAP, MARSHALL MODIFICADO.

ABSTRACT

In the clinical practice, it is very important the correct diagnosis and categorization of patients with acute pancreatitis, thus we ensure the best use of guidelines in the proper management of the disease. For this reason, the assessment of the severity of acute pancreatitis has been the subject of several studies to reach a consensus on the use of prognostic scales.

Objective: To investigate the frequency of use and effectiveness of rating scales APACHE II severity status, BISAP MODIFIED AND MARSHALL in acute pancreatitis, and as a criterion for proper referral for further monitoring.

Materials and methods: We designed an observational study for validation of diagnostic tests that were applied using the clinical database of 182 patients who were attended and treated at the Emergency Service with a diagnosis of acute pancreatitis from January 2014 to November 2015 at Hospital San Francisco de Quito (IESS).

We applied the 3 scales (APACHE II, BISAP, MARSHAL MODIFIED) and calculated the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, and ROC curve of each scale.

Results: We reviewed 350 medical records of patients that were seen in the emergency department of Hospital San Francisco de Quito with acute pancreatitis, which, according to the database obtained from Statistics Service, were treated at the Emergency room during the period January 2014 to November 2015. The 43,4 % of the sample were mature adults, 37,9 % were

older adults and 18,7 % were young adults. Of the studied population, we found a frequency of 51,1 % of women and 48,9 % of men. As a leading cause of acute pancreatitis were the biliary origin with a 74.7%, followed by excessive alcohol consumption with 7.7%. The age is clearly associated with high severity in acute pancreatitis, obtaining a p-value of 0.001, proving to be statistically significant for the 3 compared scales.

BISAP had a sensitivity of 77%, specificity of 100%, a PPV of 100% and NPV of 47%. MARSHALL MODIFIED had a sensitivity of 75%, a specificity of 100%, A PPV of 100% and NPV of 43%.

Conclusions: The severity scales for acute pancreatitis are a great help for emergency medical people that lead to better know the correct handling depending on the severity of the patient. APACHE II is one of the most effective tools for the classification of the severity of the illness. However, the MARSHALL MODIFIED and BISAP scales had proved to be effective in severe acute pancreatitis recognizing the presence of organ failure, using few variables and swift. The severity of our patients should be calculated with more than 1 severity scale, this is better by comparing the results and provide better management options.

Keywords: Acute Pancreatitis, severity, APACHE II, BISAP, MODIFIED MARSHALL

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

Los eventos de pancreatitis aguda se han incrementado en los Estados Unidos, reportando un aumento de pacientes ingresados al hospital con diagnóstico de pancreatitis aguda de: 16.476 pacientes en 1997 y 275.170 pacientes en 2012. En este periodo ha disminuido el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad (de 1,9 a 0,78 %), pero los gastos por su atención se incrementaron 218,6 % (de 15.433 a 33.744 dólares) ¹.

Las estadísticas en el Ecuador acerca de pancreatitis aguda son de difícil evaluación porque no existen estudios que nos otorguen un panorama amplio al respecto. Según la bibliografía encontrada podemos constatar que el grupo de edad más afectado fue el de mayor de 60 años. El sexo masculino predominó. La etiología en su mayor porcentaje fue relacionada con problemas biliares. La enfermedad del tracto biliar fue el antecedente de importancia. El esquema antibiótico más utilizado para tratar pancreatitis aguda fue el de las cefalosporinas de tercera generación más quinolonas. El mayor número de pacientes tuvo 2 criterios de Ranson a su ingreso; así mismo la mayoría presentó grado B de acuerdo a los criterios de Balthazar. La tasa de mortalidad fue baja y los días de hospitalización fluctuaron entre 11 a 20 días aproximadamente ².

De acuerdo con los criterios de diagnóstico establecidos en Guías de Práctica Clínica más recientes, los pacientes que se presentan con dos de las siguientes tres manifestaciones son diagnosticados de pancreatitis aguda: dolor abdominal superior característico, niveles elevados de enzimas

pancreáticas, y los resultados de la ecografía (US), tomografía computarizada o resonancia magnética que sugiera pancreatitis. La detección de niveles elevados de enzimas pancreáticas en la sangre es crucial en el diagnóstico de la pancreatitis aguda ³⁻⁵.

La gravedad de la pancreatitis aguda se define por la presencia de complicaciones locales, falla orgánica o ambas. La identificación precoz de pacientes que cursan una pancreatitis aguda grave es importante para optimizar el manejo y mejorar los resultados. Se ha propuesto múltiples factores pronósticos e índices predictores de gravedad para pancreatitis aguda. La Clasificación de Atlanta se ha considerado como la herramienta principal para la evaluación de severidad en la pancreatitis aguda desde su creación en 1992 ^{6,7}. Algunas de las definiciones en la Clasificación original de Atlanta han demostrado ser confusas, especialmente en su definición de "gravedad" ya que se solían dejar pasar ciertos detalles y sobreestimar o disminuir la severidad de un paciente; en 2012, la Clasificación de Atlanta fue revisada con énfasis en falla orgánica persistente ⁷.

APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), es un sistema de clasificación de la gravedad de varias enfermedades, entre ellas pancreatitis aguda. APACHE II utiliza una puntuación con base en los valores iniciales de 12 mediciones fisiológicas de rutina, edad y estado de salud previo para proporcionar una medida general de la gravedad de la enfermedad. Una puntuación ascendente (rango de 0 a 71) se correlaciona estrechamente con el consiguiente riesgo de muerte hospitalaria. También se encontró esta relación para muchas enfermedades comunes. Este índice de puntuación se

puede utilizar para evaluar el uso de los recursos hospitalarios y comparar la eficacia de cuidados intensivos en diferentes hospitales o en el tiempo⁸.

APACHE II es el que ha demostrado un mayor valor predictivo positivo con 69 %. El resto de los índices pronósticos no han demostrado adecuada sensibilidad y especificidad en la predicción precoz de pancreatitis aguda grave⁸. Continúa la búsqueda permanente para obtener un método predictor de gravedad en pancreatitis aguda que sea simple, orientado a la clínica y aplicable en cualquier institución en las primeras 24 horas de ingreso. El índice BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) fue creado con éste objetivo y validado en forma retrospectiva en un gran número de pacientes (17.992 y 18.256 casos respectivamente)⁹. Posteriormente, fue validado en forma prospectiva en 397 pacientes concluyendo que constituye un método fiable y preciso para predecir gravedad en pancreatitis aguda y una herramienta útil para el manejo clínico e investigación¹⁰. El índice BISAP se calcula dentro de las primeras 24 h de ingreso del paciente con diagnóstico de pancreatitis aguda. Se basa en cinco variables: nitrógeno ureico (BUN = B) > 25 mg/dl, compromiso de conciencia ("Impaired mental status = I"), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS = S), edad (Age = A) > 60 años y derrame pleural (Pleural efusión = P) evidenciado en imágenes. La puntuación comprende desde 0 (ausencia de variables señaladas) a 5 puntos (presencia de todas las variables), reflejando buena correlación con la evolución posterior y sobrevida. En el grupo de pacientes en el cual fue validado este índice, los puntajes de 3, 4 y 5 se relacionaron con una mortalidad de 5,3, 12,7 y 22,5 %, respectivamente. Además de la evaluación de mortalidad, una puntuación ≥ 3

se correlacionó con 7,4 y 12,7 veces mayor riesgo de desarrollar falla orgánica y falla orgánica persistente, respectivamente ^{11, 12, 14}.

Para la definición de insuficiencia orgánica, la revisión de la clasificación de Atlanta sugirió el sistema de puntuación de MARSHALL MODIFICADO, estableciendo una puntuación > 2 para determinar la insuficiencia de un órgano. Utiliza pO₂ / FiO₂ como parámetros para el sistema respiratorio, la creatinina sérica en mmol/L o mg/dL para la evaluación renal y la presión arterial sistólica en mm Hg para el sistema cardiovascular ¹³.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 PANCREATITIS AGUDA

2.1.1 Definición

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio del páncreas que se instaura súbitamente, desencadenado por la activación inapropiada de enzimas pancreáticos que produce lesión tisular y respuesta inflamatoria local. Puede presentarse compromiso variable de otros tejidos o sistemas orgánicos distantes ^{15,16}.

Para la utilización de una terminología común se recomienda la clasificación de Atlanta 1992 (Revisada en 2012) en la que se desestima el uso de términos como flegmón o pancreatitis hemorrágica. Se define a la pancreatitis aguda leve, como un proceso inflamatorio pancreático agudo en que el hallazgo patológico fundamental es el edema intersticial de la glándula y existe mínima repercusión sistémica. Y a la pancreatitis aguda severa a aquella que se asocia a fallas orgánicas sistémicas y/o complicaciones locales como necrosis, pseudoquiste o absceso.

Las categorías de gravedad de la pancreatitis aguda se definen en función de factores determinantes locales (necrosis pancreática ausente, estéril o infectada) y al factor determinante sistémico (insuficiencia orgánica ausente, transitoria o persistente); por esta razón en el 2013 se instauran nuevas definiciones para la clasificación de Atlanta, siendo éstas:

- Pancreatitis aguda leve (PAL) se caracteriza por no presentar complicaciones locales o sistémicas. No hay fallo orgánico.
- Pancreatitis aguda moderadamente severa (PAMS) se caracteriza por presentar fallo orgánico transitorio (que se resuelve dentro de las primeras 48 horas) y/o complicaciones locales o sistémicas sin fallo orgánico persistente.
- Pancreatitis aguda severa (PAS) se caracteriza por la presencia de fallo orgánico persistente (> 48 horas) en uno o más órganos ⁷.

2.1.2 Epidemiología

Durante las últimas décadas, ha habido una continua investigación e interés clínico en la pancreatitis aguda. Varios informes de los Estados Unidos y Europa indican que la frecuencia de esta enfermedad, medida por las estadísticas de alta hospitalaria, se ha incrementado dramáticamente. En general las tasas de incidencia están aumentando, así como las tasas específicas por edad y por género. Durante este período, ha habido un gran aumento de la obesidad, que podría haber conducido a una mayor frecuencia de pancreatitis biliar. En contraste con el aumento de la incidencia de la pancreatitis aguda, la evidencia de la mortalidad general es menos clara; las tasas de mortalidad han aumentado en algunos centros, pero se han mantenido constantes o han disminuido en otros. Debido a que las tasas de mortalidad están relacionadas con la edad al momento del diagnóstico, algunas de las diferencias reportadas podrían estar relacionadas con las diferencias en la edad del paciente ¹⁷.

- **Género**

Tanto hombres como mujeres son susceptibles a la pancreatitis aguda; las diferencias de género están determinadas en gran medida por las diferencias entre la exposición a factores de riesgo subyacentes. La pancreatitis alcohólica es más común en hombres que en mujeres, lo que refleja un mayor consumo de alcohol por los hombres. Por el contrario, los cálculos biliares son más comunes en las mujeres, lo que explica su mayor tasa de pancreatitis biliar.

- **Distribución de edad**

La pancreatitis aguda puede ocurrir en adolescentes. Las enfermedades sistémicas subyacentes, tales como el síndrome urémico hemolítico o fibrosis quística son causas comunes, como lo es la causa idiopática. La enfermedad del tracto biliar ocasionalmente causa pancreatitis aguda en adolescentes. Afortunadamente, la mayoría de los adolescentes tienen una forma leve de la enfermedad.

La pancreatitis alcohólica es rara en las tres primeras décadas de la vida, al parecer porque se necesitan muchos años de consumo excesivo de alcohol para inducir la pancreatitis aguda. El pico de incidencia se produce en alrededor de 45 a 55 años de edad, con un descenso gradual a partir de esa edad.

La pancreatitis biliar se produce en todos los grupos de edad, pero su frecuencia aumenta gradualmente con la edad; es la forma más frecuente de pancreatitis en pacientes de edad avanzada ^{17,18}.

- **Las tasas de incidencia**

Como se ha mencionado, las tasas de incidencia estimada de pancreatitis aguda son propensas a ser poco fiables y a exhibir diferencias regionales. Dentro de Europa, sobre la base de informes de varios países, la tasa de incidencia media de pancreatitis aguda durante los últimos 20 años es de aproximadamente 26 por cada 100.000 personas por año (IC del 95%). Por el estado de California entre 1994 y 2001, la tasa de incidencia media fue algo mayor, que van desde alrededor de 33 a 43 por 100.000 por año. Evidencia actual, consistente de muchos informes parece indicar que la frecuencia de la pancreatitis aguda está en aumento ^{18,19}.

- **Tendencias temporales**

¿La frecuencia de pancreatitis ha cambiado en las últimas décadas? Si es así, ¿cuáles son las posibles causas de este cambio?

En la última década, varios informes publicados han tratado de responder a estas preguntas. El problema se hace más difícil por la falta de acuerdo en relación con el diagnóstico de la pancreatitis aguda y su distinción con la pancreatitis aguda recurrente, y por las diferentes fuentes de datos.

A nivel nacional de acuerdo a datos obtenidos por el INEC durante los años 2005 a 2009 hubo un total de 14177 pacientes con diagnóstico de PA se

evidenció un mayor predominio en el sexo femenino 7248 pacientes y 6.929 en los hombres, y un número de fallecimientos de 463 a causa de esta patología.

En relación a factores de riesgo como obesidad, los resultados obtenidos reportan que un 57% de los pacientes obesos desarrollan PA, un 38% de estos pacientes desarrollan complicaciones comparado con un 21% de pacientes no obesos que no las desarrollaron. Las complicaciones más frecuentes son la necrosis pancreática y peri pancreática al igual que mayor riesgo de infección. El IMC es un factor importante para evaluar posibles complicaciones futuras y la obesidad predispone a mayores complicaciones especialmente si la etiología es alcohólica o biliar ^{2,20}.

- **Pronóstico**

La mortalidad global de la pancreatitis aguda es menor del 5%, pero para los pacientes con pancreatitis grave que requieren atención en una unidad de cuidados intensivos, la mortalidad puede ser tan alta como de 20 al 25%. Por lo tanto, es importante para determinar la gravedad de la enfermedad lo más rápidamente posible. Sin embargo, el establecimiento de la gravedad en el momento de la exploración inicial de un paciente con pancreatitis aguda sigue siendo un problema importante, lo que ha llevado al desarrollo de muchos sistemas de puntuación. La dificultad de estos sistemas es que la información crítica necesaria para predecir la gravedad de la enfermedad puede no estar disponible en el momento de la admisión. Los hallazgos clínicos, de laboratorio, pruebas y resultados de exámenes radiológicos se han

combinado de varias formas, pero los resultados no son totalmente precisos, estimular el desarrollo de nuevos sistemas de puntuación en un intento de mejorar la precisión ²¹.

2.1.3 Etiología

Los dos factores etiológicos más frecuentes de la pancreatitis aguda son los cálculos biliares (incluidos los pequeños cálculos biliares y/o microlitiasis) y el abuso del alcohol. En conjunto, representan más del 80% de los casos. Sin embargo, el riesgo real de desarrollar pancreatitis aguda para las personas expuestas a estos factores etiológicos es bastante bajo ²². En Alemania, durante un período de 20-30 años, el riesgo de desarrollar una pancreatitis relacionada a cálculos biliares en pacientes con cálculos biliares asintomáticos se estima poco probable que sea superior a 2%. Además, la incidencia de pancreatitis por cálculos biliares es más alta, en relación a los pacientes con cálculos biliares pequeños. El riesgo anual estimado de los portadores de cálculos biliares pequeños para desarrollar pancreatitis es 0,05-0,2%. Del mismo modo, sólo una minoría de los sujetos que abusan del alcohol desarrollan pancreatitis ^{17,23}.

Lankisch y colaboradores sugieren que el riesgo que se desarrolle pancreatitis alcohólica en alcohólicos crónicos (> 60 g/d durante 20-30 años) es sólo de dos a tres por ciento ²⁴. En un estudio reciente entre adultos mayores de sexo masculino en un programa de desintoxicación (población de riesgo alto de alcohólicos) la prevalencia estimada de la pancreatitis (pancreatitis aguda en un 69%) es por lo menos del tres por ciento, y la prevalencia real podría ser

de cuatro a cinco por ciento en función de los criterios utilizados para diagnosticar pancreatitis aguda o crónica ²⁵.

Una vez que se han excluido los cálculos biliares o el abuso del alcohol, la búsqueda de otros factores etiológicos comienza. Otras causas de pancreatitis aguda incluyen anomalías estructurales como páncreas divisum, neoplasias, trastornos metabólicos, drogas, trauma, causas iatrogénicas (por ejemplo, pancreatitis post CPRE), infecciones, trastornos vasculares (isquemia), las causas genéticas (por ejemplo, mutaciones en el tripsinógeno), y por último un restante grupo de casos que no puede ser clasificado y que se conoce como pancreatitis idiopática.

En la declaración de posición médica del Instituto de Gastroenterología estadounidense, recientemente publicado, sobre pancreatitis aguda se menciona que debe ser posible establecer la causa etiológica de la pancreatitis aguda en por lo menos tres cuartas partes de los estudios poblacionales recientes. Se muestran una variación considerable en el porcentaje de pacientes con un primer ataque de pancreatitis aguda de causa desconocida entre dos y 37%. Sigue siendo importante para excluir etiologías comunes a través de la historia clínica, los estudios de laboratorio y de imágenes o invasivos (por ejemplo, la CPRE). Esta evaluación no se recomienda en aquellos pacientes con un único episodio de pancreatitis inexplicable que están por debajo de 40 años de edad ²⁷.

Varios de los últimos estudios basados en población, se enfocó a los índices de incidencia de diversas etiologías de pancreatitis. Frey et al. compararon la

tasa de incidencia de los tres principales subtipos etiológicos de la pancreatitis, es decir, cálculo biliar, alcohólico y pancreatitis idiopática y les cruza por la edad. Ambos, cálculos biliares y pancreatitis idiopática aumentó dramáticamente con la edad y fue más alta entre las personas mayores de 60 años. La tasa de incidencia de la pancreatitis alcohólica alcanzó su máximo entre los pacientes de ambos sexos en el grupo de edad de 35-44 años ²⁶. Durante las décadas siguientes la tasa de incidencia disminuyó rápidamente. Esto es en gran parte, de acuerdo con los resultados de Lankisch et al. que informaron de un pico de incidencia de la pancreatitis alcohólica en los grupos de edad 35-44 años para los hombres y 25-34 para las mujeres ²⁸.

En una reciente revisión sistemática sobre la epidemiología de la pancreatitis aguda, las tasas de incidencia de un primer ataque de pancreatitis aguda según la etiología y el sexo muestra un mismo patrón en los distintos estudios. En los relacionados con pancreatitis biliar es más común en las mujeres (especialmente después de la edad de 65 años), pancreatitis alcohólica es más común en el hombre de mediana edad y la incidencia de pancreatitis idiopática es algo similar en ambos sexos ²⁹.

2.1.4 Factores de riesgo

Hay muchas causas conocidas de la pancreatitis aguda, pero dos predominan en la mayoría de las partes del mundo: el uso prolongado excesivo de alcohol y los cálculos biliares. De ellos, el alcohol es el más problemático; que no sólo conduce a un ataque agudo inicial de la pancreatitis, si no que la exposición

continúa conduce a ataques recurrentes de pancreatitis aguda y luego a la pancreatitis crónica, que se considera irreversible ¹⁸.

- **Alcohol**

En los países occidentales, el alcohol es la causa más común o segunda más común de la pancreatitis aguda. A pesar de que esta relación se conoce desde hace muchas décadas, el mecanismo exacto entre este factor causal y la pancreatitis aguda es poco conocido. Sabemos que episodios ocasionales de consumo excesivo de alcohol no conducen a la pancreatitis aguda: por lo general la ingesta excesiva (cinco o más bebidas alcohólicas por día) durante un período de unos 20 años se requiere para desarrollar pancreatitis. Los posibles mecanismos de acción incluyen una alteración de la presión intraductal o daño a las células acinares inducidos por el acetaldehído, un producto de degradación de alcohol. Estudios recientes han puesto de relieve la importancia del papel de las células estrelladas pancreáticas como agentes causales en la patogenia de la pancreatitis. Ya sea alcohol o acetaldehído podrían activar las células estrelladas pancreáticas.

Incluso con el consumo excesivo de alcohol, sólo alrededor del 10% de los alcohólicos crónicos desarrollan pancreatitis en algún momento, lo que sugiere que los factores ambientales o genéticos adicionales desempeñan un papel importante. Uno de estos cofactores podría ser la inmunosupresión causada por la exposición prolongada de alcohol; esto podría hacer que el páncreas se haga más susceptible a agentes infecciosos. En un estudio reciente en animales, la exposición de etanol no indujo pancreatitis, pero

aumentó la severidad de la pancreatitis después de la exposición al virus Coxsackie B3, un agente conocido para producir pancreatitis. La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda inducida por el alcohol continúan consumiendo alcohol, pero para aquellos que dejan de beber, se disminuye el riesgo de desarrollar ataques recurrentes ^{30,31}.

- **Cálculos biliares**

Las diferencias regionales en la prevalencia de cálculos biliares pueden ser explicados por la susceptibilidad étnica, el clima y la frecuencia subyacente de la obesidad, que se correlaciona con la frecuencia de la enfermedad del tracto biliar. Grandes cálculos biliares por lo general permanecen en la vesícula biliar, lo que lleva a la colecistitis o, raramente, a fístulas bilioentéricas o incluso al cáncer de vesícula biliar. Por el contrario, los cálculos biliares pequeños (< 5 mm) pueden entrar en el conducto común, que conduce a una obstrucción del esfínter de Oddi y posteriormente a la pancreatitis. El mecanismo que conduce a este tipo de pancreatitis es mecánico y es más fácil de entender que el mecanismo envuelto en la pancreatitis alcohólica. Sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con cálculos biliares desarrollan pancreatitis, pero la enfermedad resultante es tan grave como la pancreatitis que es causada por otros agentes.

La frecuencia de cálculos biliares aumenta con la edad, por lo que la causa biliar se debe sospechar siempre que se produce una pancreatitis aguda en sujetos de edad avanzada. En cualquier grupo de edad, un examen cuidadoso

puede revelar que algunos casos de pancreatitis "idiopática" son, en realidad causada por pequeños cálculos biliares ³²⁻³⁵.

- **Tabaco**

Varios estudios han relacionado el consumo de tabaco con la pancreatitis crónica, pero ¿Fumar aumenta el riesgo de pancreatitis aguda? La obtención de evidencia convincente ha sido difícil debido a la fuerte correlación entre el hábito de fumar y el consumo de alcohol, un conocido factor de riesgo para la pancreatitis aguda. Los datos son un tanto limitados, pero un estudio en animales reveló que el humo del tabaco en el ambiente conduce a fibrosis y cicatrización del páncreas, junto con cambios en la expresión génica del tripsinógeno y la quimotripsina. Lindkvist y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio de cohorte en Suecia, que reveló que el tabaquismo incrementa el riesgo de pancreatitis aguda, incluso después del ajuste para el consumo aparente de alcohol ^{18,36}.

- **Causas adicionales**

DiMagno y DiMagno han resumido muchas otras causas menos comunes de la pancreatitis aguda, incluyendo medicamentos, pancreatitis tropical y otras enfermedades raras, causa idiopática, y causas iatrogénicas tales como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Además, varios informes recientes han examinado la asociación entre el SIDA y la pancreatitis aguda. Un gran estudio europeo de más de 9.000 pacientes reveló una tasa de incidencia de 1,3 por 1000 pacientes-año. Recuentos altos de células CD4 se asociaron inversamente con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda.

Estas tasas europeas son inferiores a la tasa de alrededor de 6 por cada 1000 pacientes-año observados en aproximadamente el mismo período en California. Las diferencias en la exposición al alcohol, la dieta o terapia con medicamentos pueden explicar las diferencias observadas en las tasas de las dos regiones.

En esta década, hay cerca de 500.000 pacientes en los Estados Unidos con enfermedad renal en fase terminal, que requieren diálisis para mantener la vida. La pancreatitis es una complicación bien reconocida de esta enfermedad, y su frecuencia parece estar relacionada con el tipo de diálisis. En un estudio en Estados Unidos, la incidencia de pancreatitis aguda fue de 18,4 por 1.000 personas-año en los pacientes que reciben diálisis peritoneal y 6,5 por 1.000 personas-año en los que reciben hemodiálisis. Un estudio de pacientes alemanes observó un exceso similar en los pacientes que reciben diálisis peritoneal ^{18,32,37,38}.

Otra probable causa es la autoinmune. La pancreatitis autoinmune es una enfermedad fibroinflamatoria benigna del páncreas que engloba 2 tipos diferentes: tipo 1 (pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica) y tipo 2 (pancreatitis ductal central idiopática). Es frecuente su presentación clínica como ictericia obstructiva en un paciente con una masa pancreática, por lo que debe formar parte del diagnóstico diferencial de la neoplasia pancreática. A lo largo de la historia se han descrito numerosos criterios diagnósticos, siendo los más empleados los criterios HISORT de la clínica Mayo. Su principal característica es la respuesta al tratamiento esteroideo, sin

necesidad de ningún tratamiento quirúrgico. Conocer esta enfermedad y hacer un correcto diagnóstico y tratamiento puede cambiar de forma radical el manejo de un paciente con ictericia obstructiva, que de otra forma sería sometido a una duodenopancreatectomía ^{43,44}.

- **Edad**

La edad avanzada se asocia con el aumento de la comorbilidad, lo que implica que la edad debe ser una variable importante para el pronóstico para los pacientes con pancreatitis aguda. Gardner y colaboradores examinaron el papel de la edad en grupos de pacientes encima o por debajo de los 70 años. A excepción de la edad, los dos grupos fueron similares con respecto a las características iniciales. La tasa de mortalidad en el grupo de mayor edad fue de 21%, en comparación con el 7% en el grupo de menor edad ($p = 0,028$). Este y otros estudios señalan que la edad, que es un factor no modificable, también es un factor pronóstico importante ³⁹.

- **Obesidad**

La obesidad es un factor de riesgo para los cálculos biliares, una de las causas más comunes de la pancreatitis aguda. Además, los pacientes obesos (especialmente aquellos con obesidad central) parecen tener tasas más altas de complicaciones y pueden tener pancreatitis más graves y una mayor respuesta inflamatoria sistémica que los pacientes no obesos ^{40,41}.

- **Genética**

La genética de la pancreatitis aguda ha sido menos frecuentemente estudiada que los aspectos genéticos de la enfermedad pancreática crónica. Sin embargo, podemos especular que la genética ha de desempeñar un papel causal importante en la pancreatitis aguda, así como la pancreatitis crónica, ya que sólo una pequeña fracción de alcohólicos crónicos desarrollan pancreatitis aguda. Los factores ambientales (por ejemplo, el humo del tabaco) explican parte de esta susceptibilidad, pero es de esperar que los factores genéticos sean influyentes. Por ejemplo, los polimorfismos en los genes de alcohol deshidrogenasa o genes aldehído deshidrogenasa podrían aumentar o disminuir la susceptibilidad a la pancreatitis aguda.

La pancreatitis aguda que se produce en los niños, a veces es causada por trastornos genéticos hereditarios, como la pancreatitis hereditaria o fibrosis quística. La fibrosis quística comúnmente causa insuficiencia pancreática en la infancia, sin embargo, una pequeña fracción de estos pacientes son suficientes pancreáticos; y algunos pacientes en esta categoría desarrollan pancreatitis aguda, que puede ser el primer síntoma de fibrosis quística subyacente. El riesgo de pancreatitis se incrementa aproximadamente 10 veces en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Las mutaciones en los genes CFTR o SPINK1 puede explicar parte de este exceso ^{18,42}.

2.1.5 Clasificación

La clasificación se basa principalmente en los factores que están causalmente asociados con la gravedad de la pancreatitis aguda. Estos factores se denominan “determinantes” y son tanto locales como sistémicos.

- **Factor determinante local**

El factor determinante local de la gravedad es la necrosis del páncreas y/o tejido peripancreático.

Necrosis peripancreática es el tejido no viable situado en el páncreas, aislado en los tejidos del mismo y del área peripancreática, o solo en los tejidos adyacentes peripancreáticos. Radiológicamente puede ser sólida o semisólida (parcialmente licuada), y sin pared definida.

Necrosis peripancreática estéril es la ausencia de infección demostrada en la necrosis.

Necrosis peripancreática infectada se define cuando se constata al menos uno de los siguientes signos:

- Burbujas de gas en el interior de la necrosis peripancreática en la tomografía computarizada.
- Un cultivo positivo de la necrosis peripancreática obtenida mediante aspiración con aguja fina y guiada por imagen, o con muestra recogida durante el drenaje y/o necrosectomía.

- **Factor determinante sistémico**

El factor determinante sistémico de gravedad es un cierto grado de disfunción de órganos distantes causado por la pancreatitis aguda. Esto se conoce con el término de fallo orgánico.

La insuficiencia de órganos, o fallo orgánico, se define para 3 sistemas (cardiovascular, renal y respiratorio) en función de la peor medición en un periodo de 24 h. En los pacientes sin disfunción orgánica preexistente, el fallo orgánico se define mediante el método SOFA como una puntuación de ≥ 2 (SOFA en inglés: Sepsis-related Organ Failure Assessment) o cuando se altera el límite superior de la normalidad y que se muestra a continuación:

- Cardiovascular: necesidad de agente inotrópico.
- Renal: creatinina ≥ 171 mmol/l (= 2,0 mg/dl).
- Respiratoria: $PaO_2/FiO_2 \leq 300$.
- Fallo o insuficiencia orgánica persistente es la evidencia de insuficiencia en el mismo órgano durante 48 h o más.
- Fallo o insuficiencia orgánica transitoria es la evidencia de insuficiencia en el mismo órgano durante menos de 48 h ^{45,46}.

Teniendo lo anterior en cuenta podemos afirmar que la pancreatitis aguda es una enfermedad de gravedad variable y de afectación glandular, que va desde edema hasta la necrosis. La forma edematosa ocurre en 80% a 85% de los casos y la recuperación es casi inmediata; mientras que en el 15% a 20% restante se observa una forma grave que requiere hospitalización prolongada y a menudo se relaciona con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica,

falla orgánica múltiple (FOM) e infección de necrosis pancreática; la mortalidad ocurre en 15% a 20% de los casos ⁴⁷.

Hay dos formas, básicamente diferentes de pancreatitis aguda: pancreatitis edematosa intersticial y pancreatitis necrotizante.

- **Pancreatitis edematosa intersticial**

La mayoría (80%-90%) de los pacientes que se presentan con el cuadro clínico de la pancreatitis aguda tendrá esta forma más leve. La característica diferencial de la pancreatitis edematosa intersticial aguda es la falta de la necrosis del parénquima pancreático o necrosis peripancreática evidente en los estudios de imagen. Los hallazgos asociados son generalmente difusos (o, en ocasiones, localizados) podría impresionar hipertrofia del páncreas secundaria al edema inflamatorio; también puede verse algo de fluido peripancreático. El parénquima pancreático y los tejidos circundantes pueden tener líquido libre secundario al edema inflamatorio, pero no hay necrosis evidente en el corte transversal. El cuadro clínico de esta forma de pancreatitis aguda generalmente se resuelve rápidamente durante la primera semana.

- **La pancreatitis necrotizante**

El sello distintivo de esta forma de pancreatitis aguda es la presencia de necrosis de los tejidos, ya sea del parénquima pancreático o en los tejidos peripancreáticos. La pancreatitis necrotizante involucra más comúnmente tanto en el parénquima pancreático como el tejido peripancreático o únicamente en el tejido peripancreático; En raras ocasiones, la necrosis se

limita sólo al parénquima pancreático. Por lo tanto, la pancreatitis necrosante se clasifica: como necrosis pancreática únicamente del parénquima, del parénquima pancreático más necrosis peripancreática, o necrosis peripancreática sola. La participación del parénquima pancreático generalmente anuncia una enfermedad más grave que la necrosis peripancreática sola.

Al principio de la enfermedad (durante la primera semana), la diferenciación de "necrosis" puede ser difícil mediante una tomografía con contraste intravenoso. Al observar el parénquima pancreático, si no existe una correcta perfusión de la glándula pancreática esto generalmente se hace evidente. Para la región peripancreática, si hay una pérdida de "perfusión" de la grasa retroperitoneal no es posible visualizar mediante tomografía (esta área tiene poca "perfusión" radiográfica incluso normalmente), y el diagnóstico de la necrosis por lo general se hace con base en la presencia de cambios inflamatorios locales y algún elemento de fluido asociado, sino también un componente sólido. El reconocimiento de esta necrosis peripancreática es difícil durante la primera semana de la enfermedad, pero a partir de entonces el diagnóstico en las imágenes se hace más evidente, con una colección más heterogénea de ambos componentes sólidos y líquidos ^{48,49}.

2.1.6 Grado de severidad de la pancreatitis aguda

La necesidad de definir la gravedad es importante por varias razones. Es importante identificar a los pacientes al ingreso o durante las primeras 24 a 48 horas que requerirán reanimación / tratamiento agresivo, ya sea para que se

supervisen estrechamente en una unidad de cuidados intensivos o para que puedan ser trasladados a un hospital de mayor nivel de complejidad. La definición de la gravedad no podrá ser definitivo en las primeras 48 horas; por lo tanto, los pacientes con SIRS deben ser tratados como si tuvieran pancreatitis aguda grave. En segundo lugar, como la estratificación permite diversas prácticas en todo el mundo, se puede comparar los tratamientos y experiencias con base en un sistema de puntuación / clasificación más objetivo.

Esta clasificación define 3 grados de severidad: Pancreatitis aguda leve, moderada severa, y severa. Estos grados de severidad pacientes separados así en 3 grupos de acuerdo con la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad.

- **Pancreatitis aguda leve**

La pancreatitis aguda leve se define como la pancreatitis aguda sin fallo orgánico ni complicaciones locales o sistémicas. Estos pacientes resuelven sus síntomas rápidamente y se recuperan generalmente dentro de la primera semana. La mortalidad es rara, y a menudo no se requiere petición de estudios de imagen del páncreas.

- **Pancreatitis aguda moderadamente grave**

La Pancreatitis aguda moderadamente grave se define como la pancreatitis aguda con fallo orgánico transitorio, complicaciones locales, y/o complicaciones sistémicas, pero no asociado con fallo orgánico persistente (>48 horas). La morbilidad (estancia más larga y la necesidad de intervención)

se incrementa; la mortalidad también se incrementa un poco (<8%) en comparación con la de pancreatitis aguda leve, pero no en la medida de la pancreatitis aguda grave. Dependiendo de las complicaciones los pacientes pueden ser dados de alta dentro de la segunda y tercera semana o pueden requerir hospitalización prolongada debido a las complicaciones locales o sistémicas. Digno de mención, sin embargo, es que la mortalidad es considerablemente menor que la de pancreatitis aguda grave.

- **Pancreatitis aguda grave**

La pancreatitis aguda grave se define como la pancreatitis aguda complicada con fallo orgánico persistente, sin importar si el fallo orgánico se produce en la fase temprana o tardía de la enfermedad. Los pacientes con pancreatitis aguda grave también por lo general tienen una o más complicaciones locales y/o sistémicas. Los pacientes con pancreatitis aguda grave en los que se desarrolla la enfermedad dentro de la fase temprana (primera semana) están en un riesgo de entre 36% a 50% de muerte. El desarrollo de necrosis infectada más tarde en el curso de la enfermedad en pacientes con pancreatitis aguda grave también tiene una mortalidad extremadamente alta.

Otros grupos han sugerido una clasificación de 2 niveles o 4 niveles de severidad, señalando a la necrosis infectada como un marcador de gravedad extrema. Este sistema, por desgracia, con vistas a un subconjunto de muy alto riesgo de los pacientes que tienen insuficiencia orgánica persistente dentro de los primeros días de la enfermedad, pero carecen de cualquier infección ⁴⁹⁻⁵¹.

En 2012, presentaron un estudio de cohorte prospectiva en el que utilizaron una versión revisada de la clasificación de Atlanta y mostraron su fácil aplicación y precisión para la clasificación de subgrupos ⁵².

Por otra parte, Petrov y Windsor han propuesto un Sistema de clasificación de cuatro niveles que incluye pancreatitis leve, moderada, grave y crítica. Con posterioridad se agrega un subtipo fulminante para aquellos casos que presentan alta mortalidad secundaria a SIRS grave, en tanto que el subtipo crítico muestra una elevada mortalidad secundaria a infección de necrosis peripancreática con FOP ^{47,53}.

Por lo que la clasificación más actual queda de la siguiente manera:

- **Pancreatitis aguda leve (PAL)** se caracteriza por la ausencia tanto de la necrosis (peri) pancreática como de fallo orgánico.
- **Pancreatitis aguda moderada (PAM)** se caracteriza por la presencia de cualquier tipo de necrosis (peri) pancreática estéril o fallo orgánico transitorio.
- **Pancreatitis aguda grave (PAG)** se caracteriza por la presencia de cualquier grado de necrosis (peri) pancreática infectada o fallo orgánico persistente.
- **Pancreatitis aguda crítica (PAC)** se caracteriza por la presencia de necrosis (peri) pancreática infectada y fallo orgánico persistente ^{53,54}.

2.1.7 Fisiopatología

La lesión del tejido pancreático se produce tanto por el factor agresor (fármacos, infección o trastorno metabólico) como por la activación secundaria del tripsinógeno que desencadena la respuesta inflamatoria subsecuente. Esta se caracteriza por ser de tipo Th1, es decir, con la participación primordial de las células CD40, linfocitos B, T y monocitos. El progreso del daño pancreático produce isquemia microvascular y obstrucción de los acinos pancreáticos, por lo que se perpetúa el daño ocasionado por las enzimas pancreáticas. La fibrosis solo ocurre cuando existe una lesión acinar recurrente con la consecuente liberación de quimiocitocinas que estimulan las células estelares.

Estudios recientes han sugerido que la pancreatitis es una enfermedad que surge y evoluciona en tres fases. La primera o inicial se caracteriza por la activación intrapancreática de enzimas digestivas y por la lesión de células acinares. La activación del zimógeno al parecer es mediada por hidrolasas lisosómicas como la catepsina B, que termina por «compartir» dentro de los organelos celulares un sitio con las enzimas digestivas; se piensa hoy día que la lesión de las células acinares es consecuencia de la activación del zimógeno.

La segunda fase comprende la activación, quimiotracción y secuestro de neutrófilos en el páncreas, que origina una reacción inflamatoria intrapancreática de intensidad variable. Se ha demostrado que la depleción de dichas células inducida por la administración previa de un suero

antineutrófilo aplaca la intensidad de la pancreatitis experimental. Se han descrito diversas mutaciones genéticas, hay datos en pro del concepto de que el secuestro de neutrófilos activa el tripsinógeno, que por su mutación del gen catiónico (PRSS1) incrementan su activación o previenen la inactivación de la tripsina dentro del acino ocasionando la autodigestión pancreática. Otra de las mutaciones descritas es la del gen inhibidor de la tripsina secretora pancreática (SPINK1). En condiciones normales, este inhibidor actúa como la primera línea de defensa contra la activación prematura del tripsinógeno; sin embargo, debe destacarse que su efecto es tan solo para 20% de la tripsina potencial. Se ha sugerido que las mutaciones de este gen por sí mismas no causan pancreatitis, pero actúan como un factor agravante para el desarrollo o la exacerbación de esta, cuando es causada por otros factores, ya sean genéticos o ambientales. Por todo lo expuesto, la activación del tripsinógeno en las células acinares del interior del páncreas pudiera ser un fenómeno bifásico, es decir, con una fase que no depende de neutrófilos y otra que depende de ellos

La tercera fase de la pancreatitis se debe a los efectos de las enzimas proteolíticas y de mediadores activados, liberados por el páncreas inflamado, en órganos distantes. Las enzimas proteolíticas activadas y en particular la tripsina y quimiotripsina, además de digerir tejidos pancreáticos y peripancreáticos, también activan otras enzimas como la elastasa y la fosfolipasa. Como paso siguiente, las enzimas activas digieren las membranas celulares y destruyen la pared de los vasos sanguíneos, originando así necrosis, proteólisis, edema, hemorragia intersticial, daño

vascular, necrosis coagulativa y de tipo graso, y necrosis de células del parénquima. El daño y la muerte de las células hacen que se liberen péptidos de bradicinina, sustancias vasoactivas e histamina, que originarán vasodilatación, mayor permeabilidad vascular y edema, así también la fosfolipasa A2 que genera profundos efectos en muchos órganos, en particular el pulmón.

Estos y otros mediadores pueden producir coagulación intravascular diseminada y choque. La lipasa activada produce necrosis de la grasa peripancreática; las áreas de necrosis tisular y las acumulaciones extravasculares de líquido pueden propiciar un medio de cultivo rico para infecciones bacterianas.

Es común que en la pancreatitis aguda grave se presenten una serie de complicaciones sistémicas como consecuencia de la cascada de efectos locales y a distancia: el síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (acute respiratory distress syndrome, ARDS) y falla orgánica múltiple, que frecuentemente llevan a la muerte.

Los mecanismos por los que estas complicaciones se desarrollan no se entienden por completo, pero las endotoxinas intestinales y los mediadores inflamatorios juegan un papel importante.⁴ Aunque las citocinas no inducen por sí mismas la pancreatitis, sí participan en la progresión de la misma. Las citocinas proinflamatorias producidas por el páncreas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) las interleucinas (IL) 1 β , IL 6 e IL 8, modulan la

respuesta inflamatoria local y sistémica al circular por el sistema porta y estimular las células de Kupffer hepáticas. De esta manera inducen la producción de más citocinas y de proteínas que participan en la reacción inflamatoria aguda, amplificando así la respuesta. Estas citocinas, al entrar en contacto con sus receptores específicos en los diferentes órganos, inician un proceso inflamatorio en los mismos que frecuentemente produce un daño grave y da lugar a la falla orgánica múltiple.

Otros estudios sugieren un papel importante de los radicales libres de oxígeno en el proceso de inflamación de la glándula pancreática. Estos radicales reaccionan con los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana celular, causando peroxidación y desintegración celular. El papel quimiotáctico de estos radicales sobre los leucocitos polimorfonucleares y su capacidad de daño tisular también influyen en este proceso.

Muchos efectos adversos sistémicos de la pancreatitis aguda son el resultado de la degradación de péptidos de importancia biológica como proinsulina, paratohormona (PTH) y enzimas de la coagulación, que producen hiperglucemia, hipocalcemia y sangrados, respectivamente ^{15,18-21,28,46,55}.

2.1.8 Cuadro clínico

Los pacientes con pancreatitis aguda típicamente se presentan con dolor epigástrico o en el cuadrante superior izquierdo. El dolor se describe generalmente como constante, con irradiación hacia la espalda, pecho, o flancos, pero esta descripción no es específica. La intensidad del dolor es generalmente grave, pero puede ser variable.

La intensidad y la localización del dolor no se correlacionan con la gravedad. Si el dolor se describe como sordo, tipo cólico, o que se localice en la región abdominal inferior no es compatible con una pancreatitis aguda y sugiere una etiología alternativa. Estudios de imagen abdominal pueden ser útiles para determinar el diagnóstico de pancreatitis aguda en pacientes con formas atípicas ^{4,45,57,61}.

La pancreatitis aguda debe diferenciarse de otras enfermedades abdominales en pacientes con inicio agudo de dolor abdominal y sensibilidad, sobre todo, en la parte superior del abdomen. Se ha informado de que más de 90% de los pacientes con pancreatitis aguda se quejan de dolor abdominal. Hay casos en los que la pancreatitis aguda no se acompaña de dolor abdominal, aunque esto ocurre muy raramente. De todos los pacientes con dolor abdominal, se informa de la tasa de pancreatitis aguda a 0,9% (n = 1000) y que la tasa de pancreatitis aguda es del 1,6% (n = 6317) cuando hay dolor abdominal de inicio agudo en pacientes menores de 50 años de edad y 7,3% (n = 2,406) en pacientes mayores de 50 años de edad. Por otra parte, se ha informado que la tasa es de 2-3% en el caso de abdomen agudo. Excepto por dolor abdominal, síntomas y signos observados con frecuencia incluyen dolor que se irradia a la parte posterior, anorexia, fiebre, náuseas y vómitos, y la disminución de sonido intestinal ^{15,21,28,56}.

El dolor abdominal presente en la cetoacidosis diabética puede confundirse con el de una pancreatitis aguda. La persistencia del dolor abdominal, a pesar de las medidas terapéuticas adecuadas obliga a considerar un diagnóstico

alternativo y plantea la posibilidad de que dolor abdominal agudo haya sido la causa y no la consecuencia de la descompensación hiperglucémica, dolor que podría ser causado por una pancreatitis aguda ⁵⁷.

2.1.9 Diagnóstico

La detección de niveles elevados de enzimas pancreáticas en la sangre es crucial en el diagnóstico de la pancreatitis. Entre varias enzimas pancreáticas, la amilasa en sangre se usa más ampliamente porque se puede medir rápidamente. Sin embargo, se informa que la lipasa en sangre es superior a la amilasa en sangre en términos de sensibilidad y especificidad. Por comparación de los valores de varias enzimas pancreáticas para el diagnóstico de la pancreatitis aguda, la lipasa en sangre tiene una sensibilidad similar a la amilasa en sangre, pero con una especificidad superior, por esto, las mediciones de lipasa en sangre se recomiendan en lugar de amilasa en sangre para el diagnóstico de la pancreatitis aguda. La adición de mediciones de amilasa de sangre a la lipasa sangre no resultó en ninguna mejora en la capacidad de diagnóstico de la pancreatitis aguda ^{21,28}.

- **Lipasa en la sangre**

La sensibilidad y especificidad de la lipasa en sangre en un diagnóstico de pancreatitis aguda son reportados de 85 a 100 y 84,7 a 99,0%, respectivamente. Los valores anormales de la lipasa en sangre duran más que los de la amilasa en sangre, por lo que la lipasa en la sangre es útil en el diagnóstico de la pancreatitis aguda cuando el nivel de amilasa en sangre es normal. Además, la lipasa en sangre tiene valor diagnóstico casi igual que la

p-amilasa. La lipasa en sangre también se realiza por ser útil debido a su alta sensibilidad en el diagnóstico de la pancreatitis aguda inducida por el alcohol.

- **Amilasa en sangre (amilasa total en sangre)**

La sensibilidad y especificidad de la amilasa en sangre en el diagnóstico de la pancreatitis aguda no son constantes a causa de la diferencia en las escalas diagnósticas de la pancreatitis aguda y el nivel de corte que se han establecido en cada una. Cuando el nivel de amilasa en sangre se encuentra en el límite superior de lo normal, su sensibilidad y especificidad son 91,7 a 100 y 71,6 a 97,6%, respectivamente. Por otra parte, cuando el nivel de corte se fija más alto, la especificidad mejora, pero la sensibilidad disminuye. Se muestra que en el nivel de corte de 1.000 UI / L, la especificidad se eleva hasta 100% mientras que la sensibilidad baja a 60,9%. Los siguientes factores contribuyen a la disminución de la sensibilidad de la amilasa en sangre. Los niveles de amilasa en sangre no aumentan en muchos casos de pancreatitis aguda inducida por el alcohol, especialmente cuando hay una pancreatitis crónica de fondo. En comparación con otras enzimas pancreáticas, los niveles de amilasa en sangre disminuyen poco después de la aparición de la enfermedad y permanece en niveles anormales altos por un corto tiempo. Por lo tanto, si el paso del tiempo desde el inicio de la enfermedad a la visita al hospital es largo, el nivel puede volver a la normalidad. También hay un informe que muestra que los niveles de amilasa en sangre rara vez se elevan en el caso de pancreatitis aguda causada por la hiperlipidemia.

Una consideración especial con respecto a los niveles de amilasa en sangre en el diagnóstico de la pancreatitis aguda es que, un nivel anormal alto se detecta con frecuencia en enfermedades distintas a las enfermedades pancreáticas y que la amilasa en sangre tiene poca especificidad para el diagnóstico.

- **Amilasa en orina**

La amilasa en orina ha demostrado una alta sensibilidad en el diagnóstico de la pancreatitis aguda en el pasado. Sin embargo, la comparación con la amilasa en sangre y otras enzimas pancreáticas, se ha encontrado que: en la actualidad, las mediciones de amilasa en orina no tienen superioridad en la capacidad de diagnóstico en comparación con mediciones en enzimas pancreáticas en sangre.

- **Esterasa 1 en sangre**

Esterasa 1 se caracteriza por mantener un nivel anormal alto por más tiempo que cualquier otra enzima pancreática, por lo que su medición se considera útil cuando el examen médico se lleva a cabo después de que haya transcurrido mucho tiempo desde la aparición de la enfermedad. Un estudio informa que la esterasa 1 en sangre no tiene ningún valor adicional en el diagnóstico de la pancreatitis aguda y en la evaluación de la gravedad. Sin embargo, también se informó de que esterasa 1 es tan conveniente como la amilasa y la lipasa en términos de utilidad clínica, incluyendo su sensibilidad y especificidad. Esta medición se ha convertido en rápida y simple recientemente.

- **Otras enzimas pancreáticas en la sangre**

La tripsina es una enzima clave implicada en el inicio de la pancreatitis aguda y se inactiva rápidamente por inhibidores de la proteasa en la sangre, por lo que la determinación de su actividad enzimática es difícil. Sin embargo, se determina como una cantidad de antígeno por un método inmunológico. La medición del nivel de la tripsina en sangre en la pancreatitis aguda muestra que tiene una alta sensibilidad para la pancreatitis aguda. Además, hay informes de que la fosfolipasa A2 sangre (PLA2) aumenta notablemente en la pancreatitis aguda y su nivel se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, la determinación de ambas enzimas depende de métodos inmunológicos, lo que hace difícil la determinación rápida. Por lo tanto, su medición no es adecuada para hacer un diagnóstico de pancreatitis aguda en entornos clínicos.

- **Otras enzimas pancreáticas en orina**

El tripsinógeno-2, uno de los precursores de la tripsina, pertenece al grupo de las enzimas pancreáticas y se excreta por la orina en la fase temprana de la pancreatitis aguda. Recientemente, hay varios estudios que informan un método que utiliza un papel de prueba para examinar la presencia o ausencia de niveles elevados tripsinógeno-2 en orina en aproximadamente 5 minutos. El valor clínico de este método incluyendo su sensibilidad y especificidad es tan alta como la de la amilasa y la lipasa. En particular, los estudios recientes han descubierto que la sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) son a

la vez 100%. Este es un método rápido y simple, por lo que su medición es también un procedimiento prometedor ^{56,58,61}.

- **Estudios de imagen**

Según la literatura, si hay presentación clínica y analítica típica de PA no hay indicación de realizar ninguna prueba de imagen urgente. Se recomienda su uso en casos de duda diagnóstica o deterioro clínico a pesar del tratamiento.

Ecografía: no se aconseja para el diagnóstico de PA, si bien sí se encuentra indicada para valorar la posible etiología, colelitiasis y dilatación de vía biliar. El momento adecuado para su realización no consta en las guías, lo que indica únicamente que debería hacerse durante el ingreso o precozmente. Esta indefinición probablemente obedece a la variabilidad en el manejo del ingreso de estos pacientes.

Tomografía computada con contraste intravenoso: se recomienda de modo urgente si el diagnóstico es incierto o se produce deterioro clínico a pesar del tratamiento correcto. El momento óptimo para su realización sería 48-96 horas tras la aparición de los síntomas, ya que es cuando se establecería la necrosis.

Resonancia Magnética: no hay evidencia o recomendación establecida que apoye su uso de forma sistemática. Se contempla su uso como alternativa a la TC, en caso de alergia a contrastes yodados o insuficiencia renal ^{59,60}.

2.1.10 Complicaciones

La infección por *Clostridium difficile* se asocia al uso de antibióticos y a hospitalización. La PA es la causa más frecuente de hospitalización de causa digestiva y frecuentemente se asocia al uso de antibióticos, que en muchos casos no están indicados. Se presentó un estudio poblacional estadounidense que analizó la incidencia de infección por *C. difficile* en pacientes con PA entre 1991 y 2010 usando la base de datos National Hospital Discharge Survey. De casi 4 millones de episodios de PA, el 0,3% padeció una infección por *C. difficile*, que fue más frecuente en varones, en raza blanca y en ancianos. Presentar una infección por *C. difficile* se asoció a una mayor estancia hospitalaria. La incidencia de esta complicación fue mayor en el último período del estudio ⁶².

La fiebre se da con frecuencia en la PA moderada a grave; una de sus causas es la infección de colecciones. En ocasiones, su diagnóstico requiere técnicas invasivas como la punción aspiración con aguja fina (PAAF) con tinción de Gram y cultivo de la muestra. Un grupo indio presentó un estudio prospectivo con 103 pacientes en el que se investigaba el uso de tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) con leucocitos autólogos marcados con 18F-fluorodesoxiglucosa. Se trataba de pacientes con PA y colecciones sin tratamiento antibiótico reciente. Se realizó la PET-TC y se utilizó la PAAF como patrón de oro. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la PET-TC fue del 97,1, 92,8, 86,8 y 98,5%, respectivamente. La precisión global fue del 94,9% ⁶³.

La necrosis de la grasa peripancreática (NGP) es una complicación descrita hace 2 décadas, y que recientemente se ha incorporado en las nuevas clasificaciones de gravedad como un evento que afecta de forma significativa al curso de la PA. El grupo de Pittsburgh analizó de forma post-hoc la prevalencia y consecuencias clínicas de la NGP en una base de datos prospectiva ⁶⁴. De 400 pacientes, 252 disponían de TC abdominal. De los pacientes a los que se les realizó TC, un 9% tuvo un páncreas normal, un 36% pancreatitis intersticial y un 55% (139) tuvo PA necrosante. De los pacientes con PA necrosante, 30 (12%) tuvieron NGP y 109 (43%) necrosis del parénquima pancreático. La NGP se asoció a FO persistente en un 33% (un 46% en el caso de necrosis pancreática, no significativo). La NGP tuvo de forma significativa menor tendencia a evolucionar a necrosis tabicada (el 33 frente al 64%) y a requerir tratamiento invasivo (el 7 frente al 48%). No se objetivaron diferencias en cuanto a estancia o mortalidad. Viendo la prevalencia baja de NGP (en España se ha descrito una incidencia mayor que la de necrosis pancreática) cabe preguntarse si hay criterios uniformes en su diagnóstico o hay una variabilidad interobservador significativa ⁶⁵.

Actualmente, el tratamiento estándar de la infección de colecciones necróticas es el tratamiento escalonado (step-up approach), y el drenaje percutáneo o endoscópico es de elección como primer paso. El uso de catéteres de mayor calibre podría teóricamente facilitar la salida de material necrótico y evitar la necesidad de cirugía. El grupo holandés para el estudio de pancreatitis presentó un estudio retrospectivo en el que se identificaron pacientes con necrosis pancreática en bases de datos hospitalarias de 4 centros

holandeses. Se incluyeron pacientes con drenaje percutáneo como tratamiento primario de necrosis infectada. De 369 pacientes con pancreatitis aguda necrosante, 117 (32%) se drenaron de forma percutánea por sospecha de infección; esta se confirmó en 82 (70%). Uno de los centros (42 pacientes, 36%) trató a los pacientes mediante la siguiente estrategia (upsizing strategy): se colocaba un drenaje (p. ej., de 14 Fr), si no había mejoría clínica se realizaba una prueba de imagen, si el catéter no estaba colocado adecuadamente se colocaba otro drenaje y si estaba bien colocado se cambiaba por catéteres de mayor calibre (16-18-20 Fr). En el resto de centros no se seguía esta política (75 pacientes, 64%). La mediana de drenajes en la “upsizing strategy” fue de 3 (p25-p75: 2-4) frente a 2 (1-2). El diámetro máximo de los catéteres en el primer grupo fue de 16 (14-20) Fr y en el segundo de 14 (12-14) Fr. Se requirió cirugía de rescate en el 29% frente al 52% ($p < 0,05$). Concluimos que aumentar el calibre de los drenajes podría ser efectivo en el manejo de la infección de necrosis ⁶⁶.

En otro enfoque, también interesante, un estudio indio comparó de forma retrospectiva y prospectiva los resultados del drenaje percutáneo ($n = 119$) con el drenaje combinado percutáneo y endoscópico ($n = 35$). El drenaje percutáneo aislado solucionó el 47,9% de los casos, y el combinado (que incluía diversos tipos de drenajes y tratamientos endoscópicos) el 77,1% ($p < 0,05$). Fue necesario el rescate quirúrgico del 29,4 frente al 14,3% ($p < 0,05$). Es más, la mortalidad fue significativamente menor en el grupo combinado ⁶⁷.

La presión intraabdominal se eleva en PA grave y se ha correlacionado con una mayor incidencia de FO y mortalidad. Se puede medir mediante la infusión de una cantidad determinada de suero en la vejiga a través de una sonda urinaria y luego conectando la sonda a un manómetro. Se presentó un estudio prospectivo en 50 pacientes con PA (46%) de ellos con hipertensión intraabdominal (HIA) ⁶⁸. La HIA se correlacionó con la proteína C reactiva, mayor frecuencia de complicaciones infecciosas, mayor requerimiento de nutrición parenteral, estancia hospitalaria e ingreso en UCI. El 43,4% de los pacientes con HIA precisó drenaje percutáneo, en comparación con ningún paciente en el grupo sin HIA ($p < 0,05$). La presión intraabdominal disminuyó de forma efectiva en pacientes con drenajes percutáneos de colecciones líquidas. La cirugía fue necesaria en el 13% de pacientes con HIA y en ninguno del grupo sin HIA ($p < 0,05$). La mortalidad no fue diferente. Se concluye que la HIA se asocia a la gravedad de la enfermedad y que el drenaje percutáneo ayuda en su tratamiento. Por otro lado, cabe preguntarse si la HIA es la causa de esa mala evolución o es simplemente un marcador de la existencia de complicaciones locales, que son las que se asocian directamente a ese curso tórpido (sesgo de causa inversa). Solo un ensayo clínico que compare tratar invasivamente la HIA frente a un manejo conservador puede responder a esta pregunta ⁶⁹.

2.1.11 Tratamiento

El tratamiento médico de la pancreatitis aguda continúa siendo un manejo de soporte, de tratamiento de las complicaciones y de espera a la resolución del

proceso inflamatorio sistémico. Los avances en el manejo médico se basan en el mayor conocimiento de la fisiopatología y el curso clínico lo que ha llevado a un mejor manejo de soporte y al desarrollo de técnicas que han mejorado el tratamiento de las complicaciones ⁷⁰.

Se reconocen dos fases, la fase temprana, que usualmente abarca la primera semana de enfermedad, está marcada por la respuesta sistémica del paciente a la cascada de inflamación, manifestada clínicamente como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), cuando esta respuesta es persistente hay riesgo elevado de presentar una falla orgánica en etapa temprana, que tiene un muy alto riesgo de muerte. Sin embargo, la mayoría de pacientes no presenta SIRS persistente y se recuperan sin pasar a la fase tardía. La fase tardía se caracteriza por la persistencia de signos de inflamación o por la presencia de complicaciones locales, no ocurre en pacientes con pancreatitis leve ^{70,71}.

- **Hidratación**

Se considera que la resucitación agresiva es crítica para evitar el daño a nivel de la microcirculación pancreática, sin embargo, son pocos los estudios que evalúan este rol. Banks, encontró que los pacientes con mayor hemoconcentración, es decir más deshidratados, tenían pancreatitis más severas. Se recomienda resucitar con volúmenes entre 500 a 1000 cc por hora por varias horas a los pacientes que llegan con depleción de volumen, en los pacientes que clínicamente lucen bien, pero tienen signos de pérdida de fluidos del extracelular, deben tener una reposición de 300 a 500 cc por

hora. En los que no tienen manifestaciones de depleción, se les debe hidratar con 250 a 350 cc por hora; el ajuste del nivel de hidratación debe hacerse cada 1 - 4 horas. El Colegio Americano de Gastroenterología (CAG) y la Asociación Americana Gastroenterológica (AGA) en sus guías de manejo de pancreatitis plantean la importancia de la hidratación enérgica, incluso de más de 5 litros por día, pero no plantean como es que se deben administrar estos fluidos ⁷²⁻⁷⁴.

Tabla 1. Recomendaciones de resucitación con fluidos en pancreatitis aguda, recolección de varias revistas científicas.

Investigadores	Revista	Recomendación de resucitación inicial
Pandol et al.	Gastroenterology 2007	Depleción severa de volumen: 500-1000 cc/h Pérdida de volumen no pancreático: 300-500 cc/h No pérdida de volumen: 250-350 cc/h
Forsmark y Baillie	Gastroenterology 2007	Resucitación vigorosa con fluidos Mantener un flujo urinario mayor a 0,5 cc/kg/h
Whitcomb	N Engl J Med 2006	Bolo para tener estabilidad hemodinámica seguida de 250-500 cc/h de cristaloides
Banks y Freeman	Am J Gastro 2006	Resucitación agresiva de fluidos
Vege et al.	JAMA 2004	Resucitación agresiva de fluidos
Tenner	Am J Gastro 2004	Por lo menos 250-300 cc/h por 48 horas

Fuente: Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6(10):1070-6.

- **Antibióticos**

El riesgo que tienen los pacientes con pancreatitis aguda, de desarrollar infección en la necrosis y el mal pronóstico de esta llevó al uso de profilaxis antibiótica. Sin embargo, un metanálisis que incluyó 7 estudios y 2 ensayos clínicos doble ciego, concluyó que la profilaxis antibiótica no tenía beneficio en prevenir la infección de la necrosis o mortalidad. Las guías del CAG no

recomiendan el uso de antibióticos profilácticos; sin embargo, las guías de la AGA lo recomiendan cuando la necrosis es mayor de 30% del páncreas. Si se sospecha infección, se puede iniciar antibióticos y se realiza una punción de la necrosis pancreática con aguja fina para cultivo bacteriológico; hemocultivos, urocultivo y cultivos de secreciones según sea el caso y si los cultivos son negativos se debe suspender los antibióticos, si son positivos se mantienen por 14 días ⁷²⁻⁷⁵.

- **Nutrición**

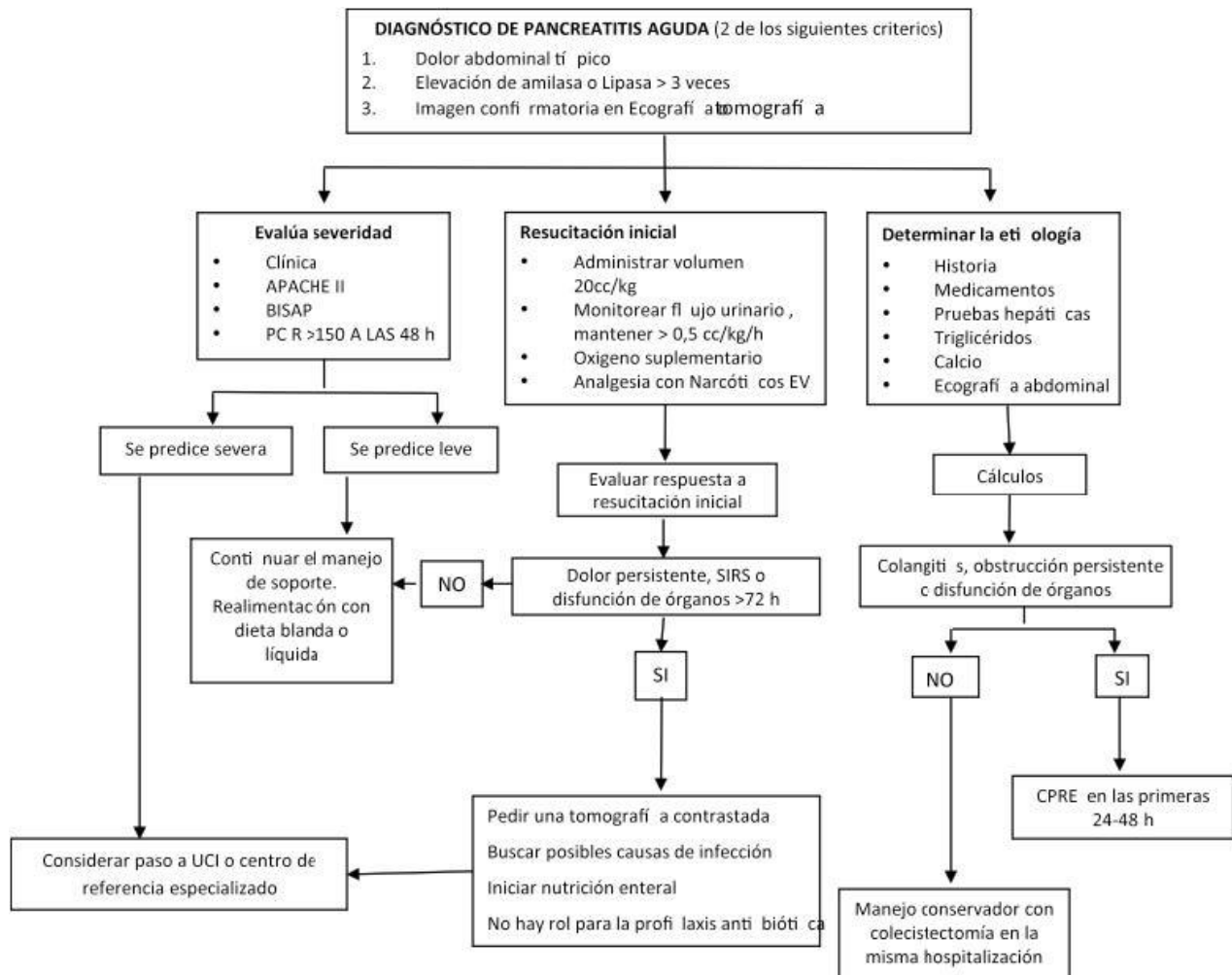
Hay 2 aspectos importantes en cuanto a nutrición en pancreatitis aguda: El primero es el uso precoz de la nutrición enteral en el paciente que se predice va a tener una evolución a severidad o enfermedad prolongada. En la revisión de Petrov et al, se concluye que el uso tanto de nutrición enteral como parenteral en pacientes con pancreatitis aguda es mejor que no dar suplemento nutricional y que la nutrición enteral tiene menos riesgo de infecciones cuando se le compara con la nutrición parenteral ^{72,75,77}.

Por otro lado, tradicionalmente la forma de realimentación en pancreatitis aguda leve era inicialmente con líquidos claros y si había tolerancia se iba pasando paulatinamente a dietas sólidas. Cuando se comparó la evolución de los pacientes con pancreatitis aguda leve que recibieron una dieta con líquidos claros vs una dieta sólida baja en grasa el primer día de realimentación, se encontró que si bien no hubo diferencia en el tiempo de hospitalización de ambos grupos, el dar dieta sólida era un método seguro de realimentación y dio mayor número de calorías ⁷⁸. En un meta-análisis que incluyó a los 3

estudios randomizados sobre este tema y que incluyó 362 pacientes y en donde se incluyó dieta sólida, dieta blanda y dieta líquida, se concluyó que las dietas no líquidas (sólidas y blandas) lograron un tiempo de hospitalización menor de aproximadamente 1 día pero que no influyeron en la recurrencia del dolor. Según estos resultados, la realimentación en pancreatitis aguda leve se puede hacer con dietas sólidas bajas en grasa de manera segura y efectiva desde el primer día de realimentación, una vez que se resolvió el íleo y el paciente no presente dolor ni náuseas ⁷⁹.

La utilización de octeótrida (análogo de la somatostatina) se ha propuesto con la finalidad de regular la respuesta inflamatoria y disminuir la liberación de citocinas proinflamatorias, así como inhibir la secreción pancreática exocrina. La experiencia notificada en un estudio aleatorio realizado por Wang y colaboradores concluye que su utilización a dosis altas (50 g/h) 48 horas después del inicio de los síntomas resulta ser eficiente, con disminución de las concentraciones de interleucinas y factor de necrosis tumoral y, como consecuencia atenuación de la reacción inflamatoria en los pacientes con pancreatitis aguda ⁸⁰.

Figura 1. Algoritmo de manejo inicial de Pancreatitis Aguda



Fuente: Wu BU, Conwell DL. Acute pancreatitis part I: approach to early management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8(5):410-6.

2.2 ESCALAS DE EVALUACIÓN DE SEVERIDAD DE PANCREATITIS AGUDA

La identificación precoz de la severidad de los pacientes que presentan Pancreatitis Aguda es importante para optimizar el manejo y obtener una evolución favorable. Es una cuantificación que ha sido objeto de varios estudios y publicaciones. Para lograrlo se ha recurrido a diversos métodos que utilizan como base, los parámetros de fisiopatología de la enfermedad, uno de ellos constituye la presencia de complicaciones locales, sistémicas o ambas.

Las escalas pronósticas son instrumentos que permiten comparar variables y elaborar un criterio de manejo o de predicción; la finalidad de las escalas pronósticas es ofrecer una información objetiva porque entregan excelente calibración y discriminación. La pancreatitis aguda es una patología que se clasifica tomando en consideración la falla orgánica con la que cursa en el transcurso de su evolución ^{58,86}.

Se han propuesto múltiples factores pronósticos e índices predictores de gravedad como la escala de Apache II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) que es quizás la más utilizada en las salas de Emergencia, la razón probable es que en varios estudios se ha demostrado un mayor valor predictivo positivo sobre otras escalas como BISAP.

La escala Apache II se aplica utilizando dos partes, una de ellas corresponde a las variables fisiológicas que son las que revelan el estado de falla orgánica, a la que se suma la segunda parte que corresponde a las enfermedades

concomitantes y la edad, consideradas un criterio que agrava el estado inicial del paciente. Se ha determinado que un valor de 8 o mayor es sinónimo de gravedad y por lo tanto el paciente requiere asistencia terapéutica en una Unidad de Cuidados Intensivos. El valor predictivo positivo es de 43% y un valor predictivo negativo de 86%. De igual forma se menciona que si dentro de las 48 horas posteriores al ingreso se aplica nuevamente la escala y su puntuación se incrementa, se considera Pancreatitis aguda severa, por lo contrario, si disminuye, es leve ⁸¹⁻⁸³.

El índice BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) evalúa la gravedad de la Pancreatitis Aguda a través de cinco variables: BUN (nitrógeno uréico), estado de conciencia, síndrome de respuesta inflamatoria, edad, y efusión pleural. Es un marcador válido que se utiliza dentro de las primeras 24 horas de ingreso del paciente. En estudios que comparan su utilidad en la valoración de los pacientes con Pancreatitis Aguda, se menciona que posee una sensibilidad y especificidad elevada en comparación con Apache II y Baltazar. Se concluye además que, a mayor valor de puntuación, mayor gravedad con un valor predictivo positivo de 99% y especificidad de 83% ^{14,82,84}.

El criterio de Ranson es una regla de predicción clínica para establecer la severidad de la Pancreatitis Aguda. Esta escala o score está basada en la medición de 11 factores, cinco controlados en la admisión y seis revisados a las 48 horas de ingreso. La presencia de tres o más factores es predictor de un mayor riesgo de muerte o la gravedad de la enfermedad con una

sensibilidad del 63% y especificidad de 73%, lo que permite una adecuada forma de discriminar a los pacientes enfermos de los no enfermos. En un metaanálisis reciente, se menciona que tiene una pobre fuerza predictiva de severidad para esta patología, con un valor predictivo de 48% y un valor predictivo negativo de 93% ^{14,83}.

En las últimas revisiones realizadas por las diferentes Sociedades del Páncreas se otorga gran énfasis a la gravedad. La nueva revisión de Atlanta 2012 propone la estandarización de términos y una nueva clasificación basada en la falla orgánica, esto a su vez proporciona criterios de derivación para la vigilancia de la evolución.

En la revisión teórica para la clasificación de la severidad se toma en cuenta las complicaciones locales y sistémicas y la falla orgánica determinada a través de la escala Marshall modificado, donde se evalúan tres sistemas: renal, respiratorio y cardiovascular, dándole un valor numérico a cada variable, siendo el corte el valor de 2 o más, la falla orgánica puede ser transitoria (menor a 48 horas) o persistente (mayor a 48 horas).

Para determinar la severidad de un paciente con Pancreatitis Aguda se toma en cuenta si existe o no complicaciones locales o sistémicas y si está o no en falla orgánica; por tanto se han determinado tres grados: leve, caracterizada por no presentar complicaciones locales o sistémicas y no tener falla orgánica; moderadamente severa aquella que presenta complicaciones locales o sistémicas acompañada de falla orgánica transitoria; y Pancreatitis Aguda

severa donde existe falla orgánica persistente, estos parámetros valorados según la escala de Marshall modificado.

La clasificación de Atlanta socializada en 1992 y revisada en 2012, le otorga a la escala de Marshall modificado facilidad en la aplicación ya que para detectar falla orgánica utiliza tres parámetros y se recomienda su uso para la estratificación de la enfermedad ^{4,13,21,84,85}.

CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia y efectividad en la aplicación de las escalas de APACHE II, BISAP Y MARSHALL MODIFICADO en la evaluación del estado de severidad de pacientes con pancreatitis aguda, en el Servicio de Emergencia del Hospital San Francisco de Quito (IESS), durante el período de enero del 2014 a noviembre del 2015?

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivo general

Determinar la frecuencia y efectividad de las escalas de APACHE II, BISAP, MARSHALL MODIFICADO en la evaluación del estado de severidad de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda en el Servicio de Emergencia del Hospital San Francisco de Quito (IESS), durante el período de enero del 2014 a noviembre del 2015.

3.2.3 Objetivo específico

- Verificar la validez estadística del uso de las escalas de BISAP Y MARSHALL MODIFICADO como indicador pronóstico de severidad en la pancreatitis aguda.
- Determinar la eficacia de la escala de APACHE II como Gold estándar para la evaluación de la severidad de pacientes con pancreatitis aguda.

- Analizar estadísticamente los datos de los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda previamente aplicada las escalas de APACHE II, BISAP, MARSHALL MODIFICADO en el Servicio de Emergencia del Hospital San Francisco de Quito (IESS), durante el período de enero del 2014 a noviembre del 2015.
- Comparar los resultados de la evaluación del estado de gravedad de pacientes con pancreatitis aguda aplicando las escalas de APACHE II, BISAP Y MARSHALL MODIFICADO.

3.3 JUSTIFICACIÓN

La pancreatitis aguda hoy por hoy se encuentra dentro de las 5 principales causas de dolor abdominal en nuestro país y genera un número importante de atenciones en las salas de emergencia de los hospitales. El Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) señaló que para el año 2012 el número de egresos hospitalarios a nivel nacional fue de 3.978 pacientes, con una tasa de letalidad hospitalaria de 2,89 por cada 100 egresados, datos que están directamente relacionados con las tasas de morbilidad y mortalidad.

Una de las cosas más importantes y que implica un reto para el médico de emergencia es el de estratificar la severidad de la pancreatitis aguda de forma oportuna, ya que de esta manera se garantiza un correcto manejo del paciente como por ejemplo, la derivación a cuidados intermedios o intensivos es más ágil, por lo tanto las acciones terapéuticas y de diagnóstico etiológico son mejor encaminadas, el tiempo donde el cuadro podría exacerbarse y

complicarse se disminuye y al final responde a un mejor pronóstico de la enfermedad y la directa disminución de la morbilidad de la misma.

Por todo lo antes descrito es importante la presente investigación ya que se pretende comparar las escalas de mayor relevancia médica y de investigación para pancreatitis aguda como son APACHE II, BISAP Y MARSHALL MODIFICADO en la evaluación del estado de severidad de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda en el Servicio de Emergencia del Hospital San Francisco de Quito (IESS), durante el período de enero del 2014 a noviembre del 2015.

Una vez ya confirmado el diagnóstico de pancreatitis aguda es donde se debe aplicar las escalas de evaluación de severidad. Para conseguir esto lo más usado y que se ha utilizado como Gold Estándar es el APACHE II. Sin embargo, al revisar varios artículos de investigación se ha visto que con otras escalas como BISAP y MARSHALL MODIFICADO se puede obtener una muy buena apreciación de la severidad del paciente en un menor tiempo, con reducido número de variables a determinar y de fácil obtención comparado con la de APACHE II.

Se ha visto en revisiones bibliográficas que la escala de MARSHALL MODIFICADO y BISAP posee altos índices de sensibilidad y especificidad tanto en cuanto han comprobado que, aplicando estas escalas de menor complejidad, se redujo la permanencia en la sala de emergencia, mejorando las directrices de derivación y optimizando recursos tanto físicos como

económicos que a largo plazo serian de gran ayuda para resolver un gran problema de salud que tiene que enfrentar nuestro país.

3.4 HIPÓTESIS

Las escalas de BISAP y la de MARSHALL MODIFICADO deben ser consideradas para la evaluación de la severidad de los pacientes con pancreatitis aguda ya que comparado con la de APACHE II, el Gold Estándar, brindan un análisis efectivo, fácil y rápido con un buen sustento estadístico para el correcto manejo y derivación del paciente.

3.5 OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

3.5.1 Variables

Las variables incluidas para la presente investigación serán clasificadas en dos tipos:

- Variables dependientes
 - APACHE II(Acute **P**hysiology **A**nd **C**hronic **H**ealth **E**valuation **II**)
 - BISAP (**B**edside **I**ndex for **S**everity in **A**cute **P**ancreatitis.)
 - MARSHALL MODIFICADO
 - SEXO
 - EDAD

- Variables Independientes
 - Pancreatitis aguda
 - Pancreatitis aguda leve
 - Pancreatitis aguda severa

TABLA 2. OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	ESCALA	MÉTODO ESTADÍSTICO	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA
SEXO	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Femenino Masculino	1: "Femenino": Femenino 2: "Masculino": Masculino	Porcentual	Cualitativa	Nominal
EDAD (Años)	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	1: "Adultos jóvenes": 18-30 años 2: "Adultos maduros": 31-55 años 3: "Adultos mayores": 56-75 años	1. Adultos jóvenes 2. Adultos maduros 3. Adultos mayores	Porcentual	Cualitativa	Ordinal

VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR		ESCALA	MÉTODO ESTADÍSTICO	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA
APACHEII	<p>Es el acrónimo en inglés de:</p> <p>«Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II»</p> <p>Es un sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades.</p>	Puntaje	Mortalidad	VARIABLES FISIOLÓGICAS	Porcentual	Cualitativa	Ordinal
				Frecuencia cardíaca Frecuencia respiratoria Tensión Arterial Media Temperatura axilar Valoración Neurológica con escala de Glasgow Oxigenación pH arterial Hematocrito Leucocitos Potasio sérico Sodio sérico Creatinina sérica			
				EDAD			
				- ≤ 44 - 45-54 - 55-54 - 65-74 - >75	Porcentual	Cualitativa	Ordinal
				ENFERMEDADES CRONICAS	Porcentual	Cualitativa	Nominal
				- Antecedentes de Postcirugía urgente - Sin antecedentes quirúrgicos - Antecedentes Postcirugía electiva			

VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR		ESCALA	MÉTODO ESTADÍSTICO	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA
BISAP	Es el acrónimo en inglés BISAP « B edside I ndex for S everity in A cute P ancreatitis». Índice clínico para pronosticar gravedad en pancreatitis aguda.	Puntaje	Mortalidad	- Nitrógeno Urémico - Edad - Síndrome de Respuesta - Inflamatoria Sistémica (SIRS) - Confusión mental - Presencia de derrame Pleural	Porcentual	Cualitativa	Nominal
MARSHALL MODIFICADO	Score para la evaluación de disfunción multiorgánica aplicable en las enfermedades graves.	2 o más en cualquier sistema definen la presencia de falla orgánica.		- Grados de insuficiencia respiratoria o Suplemento de oxígeno en litros / min - Grados de insuficiencia cardíaca o Presión sanguínea sistólica en mmHg - Grados de Insuficiencia renal o Creatinina sérica en mg/dl	Porcentual	Cualitativa	Nominal

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	METODO ESTADISTICO	TIPO DE VARIABLE
PANCREATITIS AGUDA	Es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, desencadenado por la activación inapropiada de los enzimas pancreáticos, con lesión tisular y respuesta inflamatoria local, y respuesta inflamatoria y compromiso variable de otros tejidos o sistemas orgánicos distantes.	La pancreatitis aguda	Porcentual	Cualitativa
		Etiología	Porcentual	Cualitativa
		Gravedad del paciente	Porcentual	Cualitativa
		Pronóstico del paciente	Porcentual	Cualitativa

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

3.6 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional para validación de pruebas diagnósticas.

3.7 UNIVERSO Y MUESTRA

UNIVERSO: Se tomó a 350 Pacientes entre los 18 años y 75 años de edad que han sido evaluados con el diagnóstico de pancreatitis aguda en el Servicio de Emergencia Del Hospital San Francisco de Quito en un periodo de 23 meses.

Una vez tomado este universo se les han aplicado los criterios de exclusión e inclusión, y bajo el muestro probabilístico aleatorio simple se llegó a obtener una muestra de 182 pacientes.

Donde :

N= Tamaño de la Población	350
Z 2= Nivel de Confianza (95 %)	1,95
P= Proporción real estimada de éxito	50 %
Q= Proporción real estimada de fracaso	50 %
E= Error	5 %

FÓRMULA

$$N = \frac{z^2 * P * Q * N}{e^2 (N-1) + z^2 * P * Q}$$

$$n = \frac{(1,95^2)(0,5)(0,5)(350)}{(0,05^2)(350- 1) + (1,95^2)(0,5)(0,5)} \quad 6$$

$$n = \frac{(3,8025)(0,25)(350)}{(0,0025)(349) + (3,8025)(0,25)} \quad 6$$

$$n = \frac{332,71}{(0,8725) + (0,95)} \quad 6$$

$$n = \frac{332,7}{1,8225} \quad 6$$

$$n = 182 \text{ pacientes}$$

Para la realización de este proyecto de investigación, se necesitará una muestra de 182 pacientes basado en los siguientes criterios: nivel de confianza de 95 %, puntaje Z de 1,95 y con error alfa de 5 %.

3.8 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

En nuestro estudio se reclutó a 182 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Se procedió a la revisión de las historias clínicas para obtener la información requerida y la información obtenida de los mismos fue recogida en el formato realizado en el Anexo 1.

3.9 SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de inclusión

- Adultos entre 18 a 75 años de edad
- Hombres y Mujeres
- Pacientes diagnosticados de PA determinado por la presencia de dos de tres criterios: 1) Dolor abdominal característico de la PA, 2) elevación de amilasa y/o lipasa 3 veces de su límite superior normal, 3) hallazgos característicos de PA en TAC abdominal realizada en las primeras 72 horas de su ingreso.
- Pacientes que acudieron al Servicio de Emergencia del Hospital San Francisco del Quito (IESS).
- Pacientes atendidos durante enero del 2014 a noviembre del 2015.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años y mayores de 75
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con antecedentes de pancreatitis crónica de cualquier etiología diagnosticada
- Pacientes atendidos por consulta externa
- Pacientes con alguna comorbilidad de importancia como hipertensión arterial, diabetes mellitus II, insuficiencia renal crónica, cardiopatías, EPOC, patologías autoinmunes, crónicas, VIH.

3.10 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

El presente estudio se basa en la determinación de valores estadísticos básicos, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor Predictivo negativo para las diferentes variables. El programa que será utilizado para la determinación y análisis de las mismas será el SPSS 23 y EPI-INFO.

3.11 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Variable 1	Tipo de variable	Variable 2	Tipo de variable	Prueba estadística
Sexo	Cualitativa	Grupo Etario	Cualitativa	Chi cuadrado de Pearson
Sexo	Cualitativa	Etiología	Cualitativa	Chi cuadrado de Pearson
Edad	Cualitativa	APACHE II	Cualitativa	Chi cuadrado de Pearson
Edad	Cualitativa	BISAP	Cualitativa	Chi cuadrado de Pearson
Edad	Cualitativa	MARSHALL MODIFICADO	Cualitativa	Chi cuadrado de Pearson

3.12 ASPECTOS BIOÉTICOS

3.12.1 Propósito del estudio

El estudio se realizó mediante la revisión de datos de historias clínicas, se tendrá en cuenta la veracidad de resultados; el respeto por la propiedad intelectual; respeto por las convicciones políticas, religiosas y morales; el respeto por el medio ambiente y la biodiversidad;

responsabilidad social, política y ética; respeto por proteger la identidad de los individuos que participan en el estudio; honestidad.

3.12.2 Procedimiento

Se procedió a la revisión de datos clínicos de pacientes que acudieron y fueron atendidos por el Servicio de Emergencia del Hospital San Francisco de Quito con sintomatología abdominal y resultados de laboratorio positivos para pancreatitis aguda, conjuntamente también se revisó los datos clínicos que permiten realizar las aproximaciones de severidad y mortalidad de dicha patología.

3.12.3 Obtención del consentimiento

Para referirse en el caso de nuestro estudio no se utilizó ninguna hoja de consentimiento informado, debido a que no se realizó ningún tipo de intervención directa con el paciente, sino que únicamente se ha obtenido los datos de la historia clínica y datos de laboratorio. Motivo por el cual se utilizó la DECLARACION DE HELSINKI (Anexo 5).

3.12.4 Confidencialidad de la información

Con respecto a toda la información que fue recolectada, se garantizó que sea debidamente protegida para asegurar de esta forma la confidencialidad que el caso amerita, con respecto a los datos proporcionados a cada una de las historias clínicas.

CAPITULO IV. RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS UNIVARIAL

4.1.1 Descripción de la población

Se revisaron 350 historias clínicas de pacientes atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital San Francisco de Quito con diagnóstico de pancreatitis aguda, que, según la base de datos obtenidas del Servicio de Estadística, fueron atendidos en el Emergencia durante el período de enero del 2014 a noviembre del 2015, obteniéndose como resultado una muestra de 182 pacientes quienes cumplían todos los criterios de inclusión para ser admitidos en nuestro proyecto investigativo.

Se trabajó con una muestra de 182 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda con edades entre 18 a 75 años con una media aritmética de 49.02 años y una desviación estándar de 17.327

Tabla 3. Medidas de tendencia central correspondiente a la edad en pacientes con pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EDAD(AÑOS)	182	18	75	49,02	17,327

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.1.2 Grupo Etario

Decidimos agrupar por Grupos Etarios para su mejor análisis:

1: “Adultos jóvenes”: 18 – 30 años

2: “Adultos maduro”: 31 – 55 años

3: “Adultos mayor”: 55 – 75 años

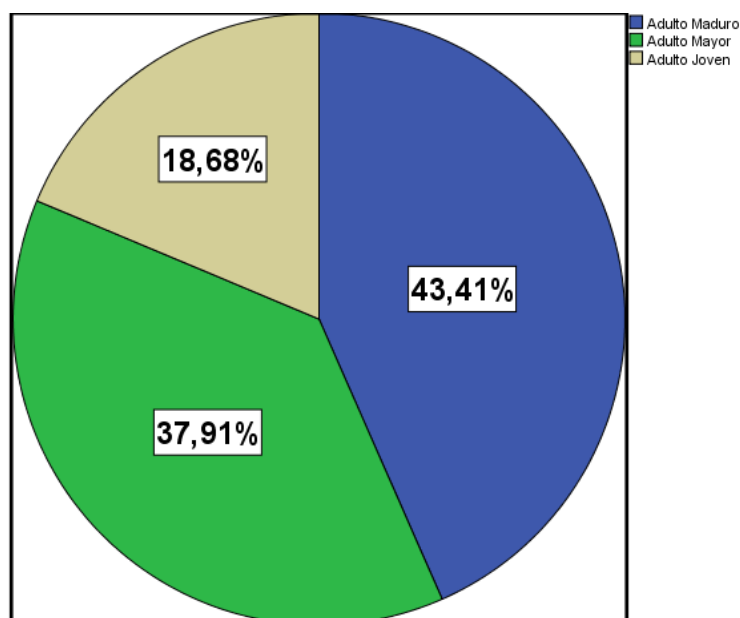
El 43,4 % de la muestra corresponde a adultos maduros, el 37,9 % a adultos mayores y el 18,7 % a adultos jóvenes.

Tabla 4. Distribución de pacientes según grupos etarios con diagnóstico pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Adulto Joven (18 – 30 años)	34	18,7	18,7	18,7
	Adulto Maduro (31 – 55 años)	79	43,4	43,4	62,1
	Adulto Mayor (56 – 75 años)	69	37,9	37,9	100,0
	Total	182	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Gráfico 1. Distribución de pacientes según grupos etarios (análisis porcentual) con diagnóstico pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.



Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.1.3 Sexo

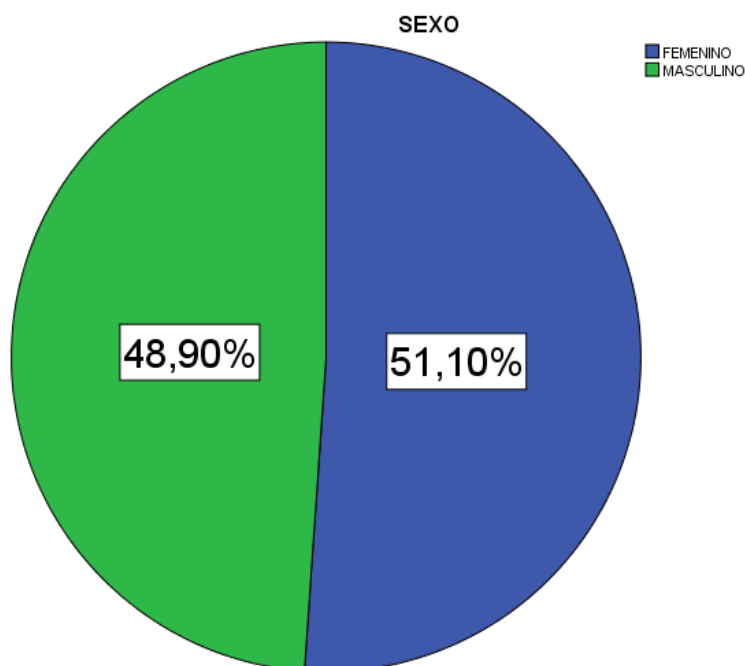
De la población estudiada se pudo encontrar una frecuencia de 51,1% de mujeres y 48.9 % de hombres.

Tabla 5. Distribución de pacientes según sexo con diagnóstico pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	FEMENINO	93	51,1	51,1	51,1
	MASCULINO	89	48,9	48,9	100,0
	Total	182	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Gráfico 2. Distribución de pacientes (análisis porcentual) según sexo con diagnóstico pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.



Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.1.4 Etiología

De la población escogida, se realizó un análisis de las ecografías de abdomen superior y demás exámenes de cada paciente, que se incluyeron como iniciales en el estudio de la etiología de las pancreatitis agudas dejándonos los siguientes resultados.

Como primera causa de pancreatitis aguda se encuentran las de origen biliar con un porcentaje del 74,7 %, seguida por las de consumo de alcohol con un 7,7 %, luego las que se acompañaban de aumento de los triglicéridos y colesterol total denominadas de origen metabólico con un 6 %, las que al final de su hospitalización no se conoció la causa exacta del origen de la

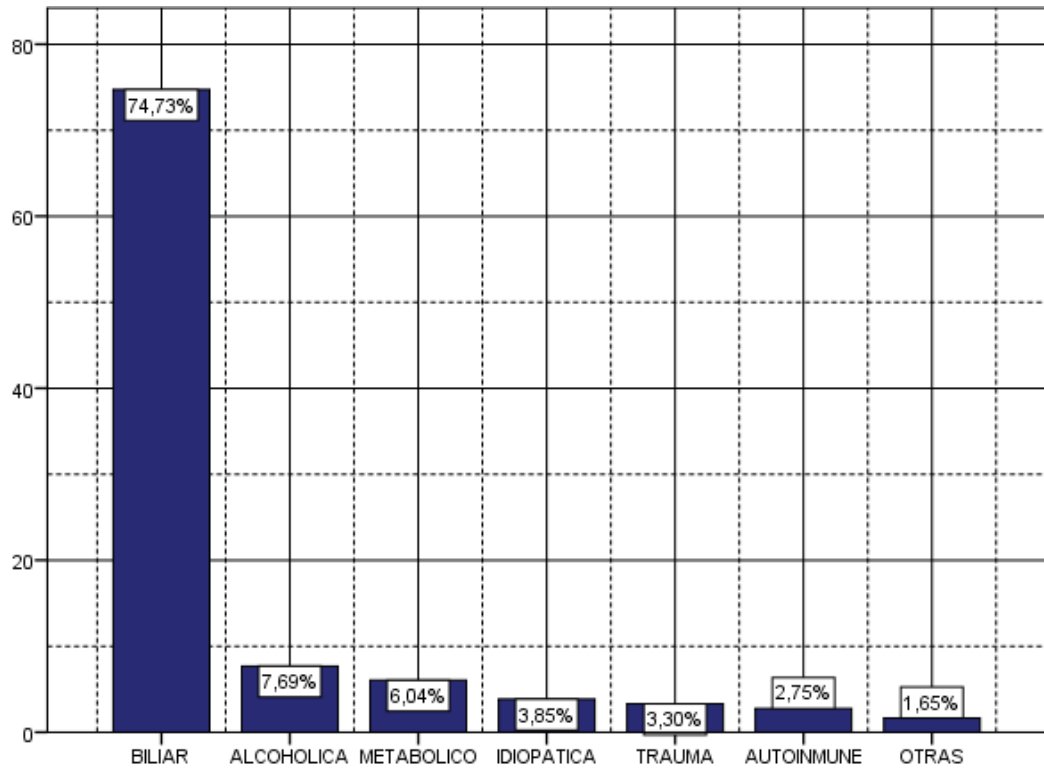
pancreatitis y fueron descartadas la mayoría de etiologías posibles a estudiar en esta hospitalización se las denominó como idiopáticas con un porcentaje del 3,8 %, se pudo evidenciar también las secundarias a un trauma o caída que conto un porcentaje del 3,3%, en algunos de los pacientes estudiados se encontró niveles elevados de IgG4 que junto con los demás detalles clínicos y de laboratorio se las catalogó pancreatitis aguda de origen autoinmune que ocupó un porcentaje del 2,7 %, finalmente entre otras etiologías varias y poco conocidas con un porcentaje del 1.6%.

Tabla 6. Distribución de pacientes según la etiología de la pancreatitis aguda atendidos en el del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	BILIAR	136	74,7	74,7	74,7
	ALCOHOLICA	14	7,7	7,7	82,4
	METABOLICO	11	6,0	6,0	88,5
	IDIOPATICA	7	3,8	3,8	92,3
	TRAUMA	6	3,3	3,3	95,6
	AUTOINMUNE	5	2,7	2,7	98,4
	OTRAS	3	1,6	1,6	100,0
	Total	182	100,0	100,0	

Fuente: *Elaboración propia. Quito, 2016*

Gráfico 3. Distribución de pacientes según la etiología de la pancreatitis aguda en el Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.



Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.1.5 Escalas de severidad APACHE II, BISAP, MARSHAL MODIFICADO

Con respecto a los pacientes de los que formó parte de nuestra investigación, se le aplicó las tres escalas para evaluar la severidad de la pancreatitis.

Para realizar un análisis más práctico y útil se le aplicó un punto de corte a cada escala, donde se pueda diferenciar entre una pancreatitis aguda leve(PAL) y una pancreatitis aguda grave (PAG).

Los puntos de corte de cada escala fueron los siguientes:

- APACHE II
 - Menor a 8: pancreatitis aguda leve
 - Mayor o igual a 8: pancreatitis aguda severa
- BISAP
 - Menor a 3: pancreatitis aguda leve
 - Mayor o igual a 3: pancreatitis aguda severa
- MARSHALL MODIFICADO
 - Menor a 2: pancreatitis aguda leve
 - Mayor o igual a 2: pancreatitis aguda severa

4.1.5.1 APACHE II

Una vez aplicada la escala de APACHE II a todos nuestros pacientes se pudo observar que el puntaje más común fue el de 5 correspondiente al 13,2 % con un mínimo de 0 correspondiente al 6 % y un máximo de 19 correspondiente al 1,1%.

Tabla 7. Medidas de tendencia central correspondiente al APACHE II en pacientes con pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

N	Válido	182
	Perdidos	0
Media		6,19
Mediana		5,00
Moda		5
Desviación estándar		4,235
Mínimo		0
Máximo		19

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Tabla 8. Distribución en pacientes según APACHE II con diagnóstico de pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	11	6,0	6,0	6,0
	1	14	7,7	7,7	13,7
	2	10	5,5	5,5	19,2
	3	16	8,8	8,8	28,0
	4	22	12,1	12,1	40,1
	5	24	13,2	13,2	53,3
	6	12	6,6	6,6	59,9
	7	8	4,4	4,4	64,3

8	16	8,8	8,8	73,1
9	9	4,9	4,9	78,0
10	12	6,6	6,6	84,6
11	7	3,8	3,8	88,5
12	5	2,7	2,7	91,2
13	5	2,7	2,7	94,0
14	1	,5	,5	94,5
15	3	1,6	1,6	96,2
16	5	2,7	2,7	98,9
19	2	1,1	1,1	100,0
Total	182	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Una vez se aplicaron las escalas también obtuvimos la apreciación de cuales fueron PAL correspondientes a un puntaje menor a 8 y cuáles fueron las PAG, con un puntaje de mayor o igual a 8.

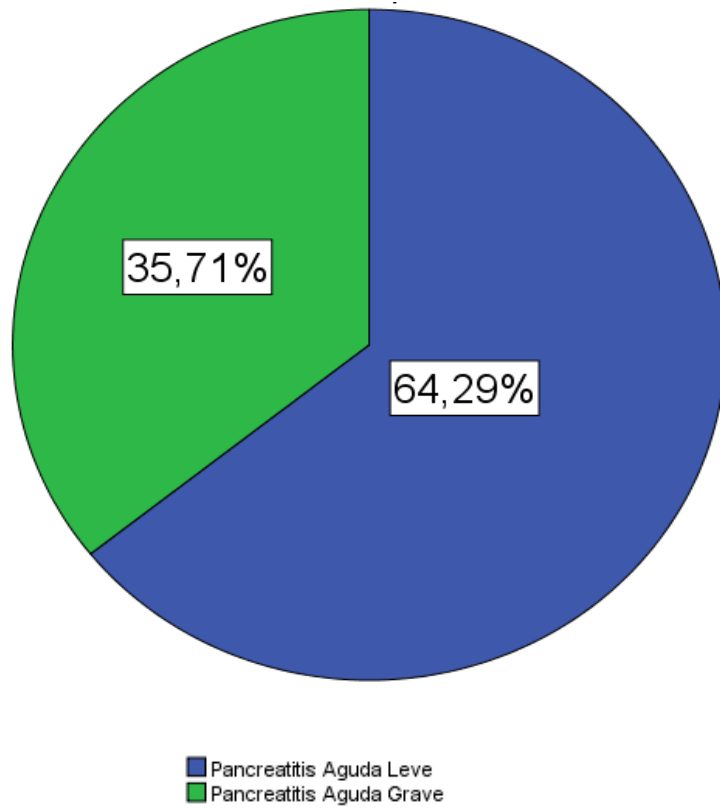
Un 64,3% de las pancreatitis agudas según APACHE II fueron leves, mientras que el 35,7% fueron graves.

Tabla 9. Distribución de pacientes según su severidad utilizando la escala de APACHE II del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Pancreatitis Aguda Leve (PAL)	117	64,3	64,3	64,3
	Pancreatitis Aguda grave(PAG)	65	35,7	35,7	100,0
	Total	182	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Gráfico 4. Distribución de pacientes según su severidad utilizando la escala de APACHE II del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.



Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.1.5.2 BISAP

Con respecto a la escala de BISAP, se observó que el puntaje más común fue de 1 correspondiente al 34,6 %, el valor mínimo fue de 0 con un 29,1 % y el máximo de 4 con un 1,6%.

Tabla 10. Medidas de tendencia central correspondiente a BISAP en pacientes con pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

N	Válido	182
	Perdidos	0
Media		1,26
Moda		1
Desviación estándar		1,090
Mínimo		0
Máximo		4

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Tabla 11. Distribución en pacientes según BISAP con diagnóstico de pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	63	34,6	34,6	34,6
	0	53	29,1	29,1	63,7
	2	35	19,2	19,2	83,0
	3	28	15,4	15,4	98,4
	4	3	1,6	1,6	100,0
	Total	182	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Con respecto de cómo fue la diferenciaron entre pancreatitis agudas leves y severas aplicando la escala de BISAP, se tomó como punto de referencia si el puntaje era menor a 3 o igual o mayor a 3.

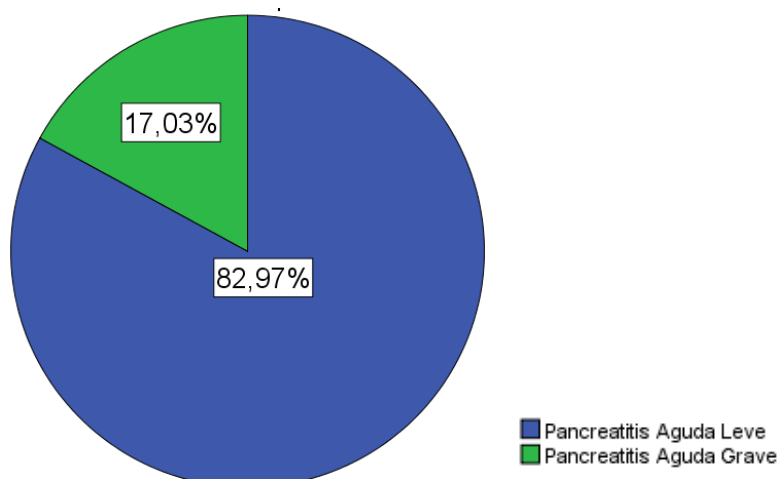
Se obtuvieron los siguientes resultados, según la escala de BISAP entre todos los pacientes observados el 83% fue catalogada como PAL, mientras que el 17 % se localizó en el grupo de las PAG.

Tabla 12. Distribución de pacientes según su severidad utilizando la escala de BISAP del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Pancreatitis Aguda Leve (PAL)	151	83,0	83,0	83,0
	Pancreatitis Aguda Grave (PAG)	31	17,0	17,0	100,0
	Total	182	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Gráfico 5. Distribución de pacientes según su severidad utilizando la escala de BISAP del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.



Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.1.5.3 MARSHALL MODIFICADO

En cuanto a la aplicación de la escala de MARSHALL MODIFICADO se pudo encontrar que el puntaje en común fue el de 0 correspondiente al 70,9% del total de pacientes estudiados y como puntaje máximo el de 5 ubicándolo en el 1,1 %.

Tabla 13. Medidas de tendencia central correspondiente a MARSHALL MODIFICADO en pacientes con pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

N	Válido	182
	Perdidos	0
Media		,53
Moda		0
Desviación estándar		1,001
Mínimo		0
Máximo		5

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Tabla 14. Distribución en pacientes según MARSHALL MODIFICADO con diagnóstico de pancreatitis aguda del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	129	70,9	70,9	70,9
	1	25	13,7	13,7	84,6
	2	18	9,9	9,9	94,5
	3	6	3,3	3,3	97,8
	4	2	1,1	1,1	98,9
	5	2	1,1	1,1	100,0
	Total	182	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

La escala de MARSHALL MODIFICADO también se usó para identificar a las PAL, usando como punto de referencia a todas las que se encuentren con un puntaje de menor de 2, y aquellas en las que su puntaje fuese mayor de 2 serían llamadas PAG.

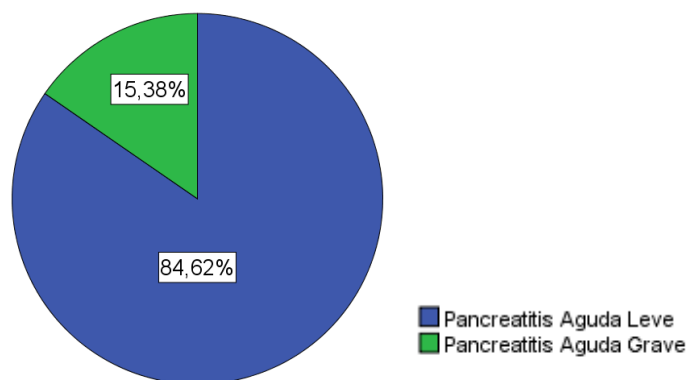
Se identificó dentro de nuestros pacientes que una vez aplicada la escala de MARSHALL MODIFICADO, un 84,9% eran PAL, por el otro lado el 15,4% eran PAG.

Tabla 15. Distribución de pacientes según su severidad utilizando la escala de MARSHALL MODIFICADO del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Pancreatitis Aguda Leve (PAL)	154	84,6	84,6	84,6
	Pancreatitis Aguda Grave (PAG)	28	15,4	15,4	100,0
	Total	182	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Gráfico 6. Distribución de pacientes según su severidad utilizando la escala de MARSHALL MODIFICADO del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.



Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.2 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se realizó un cruce de variables cualitativas con el fin de determinar la significancia estadística y ampliar el análisis de cada una.

4.2.1 Distribución por Sexo y Grupo Etario

Mediante el cruce de las variables sexo y grupo etario que se ilustran en el Grafico 7.

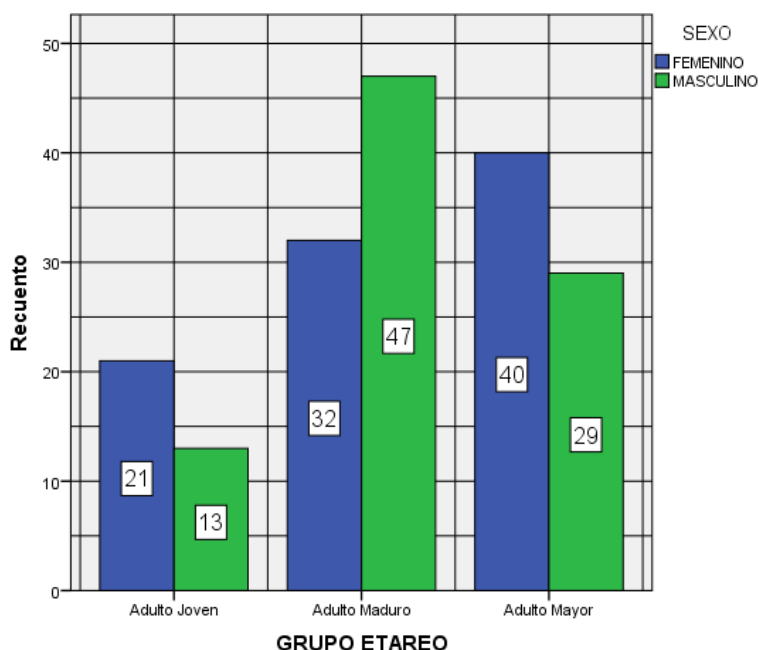
Se puede observar que el grupo con mayor número de pacientes es el de adultos maduros (31 – 55 años de edad) siendo en mayor porcentaje el sexo masculino con un 52,8 %. También es interesante analizar que el grupo etario donde lidera el sexo femenino con un 43% es el de los adultos mayores (56-75 años de edad). Para el grupo de pacientes adultos jóvenes (18-30 años de edad) se presentaron 22,6 % de sexo femenino y 14,6 % de sexo masculino.

Tabla 16. Distribución del grupo etario según el sexo en pacientes con pancreatitis aguda atendidos en el del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		SEXO		Total
		FEMENINO	MASCULINO	
GRUPO ETARIO	Adulto Joven (18-30 años de edad)	21 22,6%	13 14,6%	34 18,7%
	Adulto Maduro (31-55 años de edad)	32 34,4%	47 52,8%	79 43,4%
	Adulto Mayor (56-75 años de edad)	40 43,0%	29 32,6%	69 37,9%
Total	Recuento	93	89	182
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Grafico 7. Distribución del grupo etario según el sexo (frecuencia Absoluta) en los pacientes con pancreatitis aguda atendidos en el del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.



Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Al analizar estas dos variables, sexo y grupo etario, obtuvimos un valor de p de 0,041 que al compararlo con el valor del error tipo 1 ($p < 0,05$) nos indica que la relación es estadísticamente significativa mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson como se demuestra en la Tabla 17.

Tabla 17. Prueba de Chi Cuadrado de Pearson entre sexo y grupo etario

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,399 ^a	2	,041
Razón de verosimilitud	6,439	2	,040
N de casos válidos	182		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 16,63.

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.2.2 Distribución por sexo y etiología

Se realizó el cruce de las variables sexo y etiología que se demuestran en el Grafico 8.

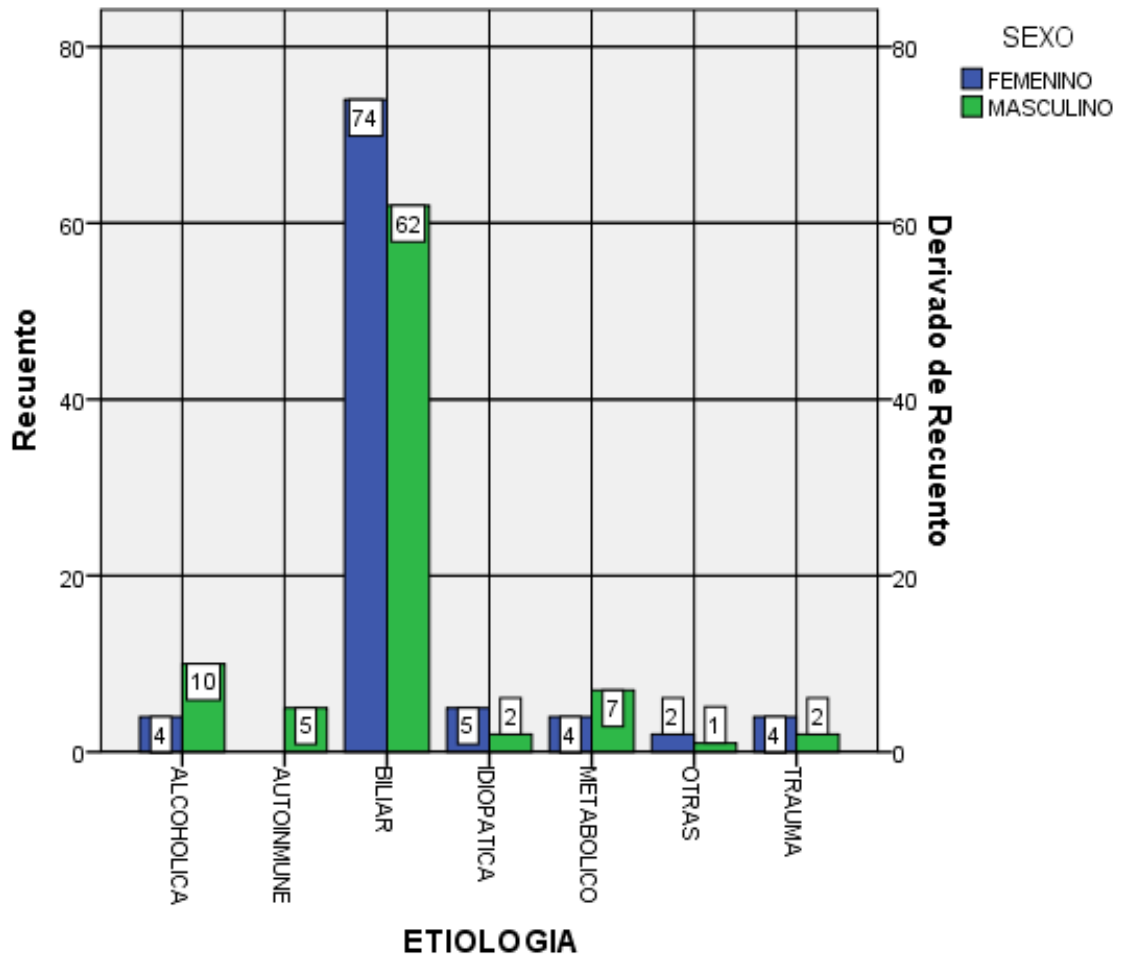
Se puede evidenciar dentro de lo más importante que la etiología que más se repite es la biliar con un 74,7 % del total de los pacientes revisados, denotamos que en el sexo femenino es donde se presentan más etiologías biliares con un 40.7% mientras que en el sexo masculino se da en el 34.1%.

Tabla 18. Distribución de la etiología según el sexo en pacientes con pancreatitis aguda atendidos en el del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		SEXO		Total		
		FEMENINO	MASCULINO			
ETIOLOGIA	ALCOHOLICA	Recuento	4	10	14	
		% del total	2,2%	5,5%	7,7%	
	AUTOINMUNE	Recuento	0	5	5	
		% del total	0,0%	2,7%	2,7%	
	BILIAR	Recuento	74	62	136	
		% del total	40,7%	34,1%	74,7%	
	IDIOPATICA	Recuento	5	2	7	
		% del total	2,7%	1,1%	3,8%	
	METABOLICO	Recuento	4	7	11	
		% del total	2,2%	3,8%	6,0%	
	OTRAS	Recuento	2	1	3	
		% del total	1,1%	0,5%	1,6%	
	TRAUMA	Recuento	4	2	6	
		% del total	2,2%	1,1%	3,3%	
	Total		Recuento	93	89	182
			% del total	51,1%	48,9%	100,0%

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Grafico 8. Distribución de la etiología según el sexo (frecuencia Absoluta) en los pacientes con pancreatitis aguda atendidos en el del Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.



Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.2.3 Distribución de pacientes por edad y APACHE II

Es conocida la relación entre la edad y la escala de severidad APACHE II, tanto en cuanto la edad forma un parámetro individual y que otorga un puntaje de importante el momento de calcular la severidad mediante esta escala, motivo por el cual al cruzar estas dos variables se pudo evidenciar como se demuestra en la TABLA 19. El principal grupo etario donde se encuentran el mayor número de PAG es el de adultos mayores (31-55 años) con un 75,4 % de ellas, mientras que las PAL se presentan más en el grupo de adultos maduros (31-55 años) con un 55,6% en su respectivo grupo.

Tabla 19. Distribución de pacientes según la edad y APACHE II en Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		Interpretación APACHE II		Total
		Pancreatitis Aguda Leve (PAL)	Pancreatitis Aguda grave (PAG)	
GRUPO ETARIO	Adulto Joven (18-30 años)	32 27,4%	2 3,1%	34 18,7%
	Adulto Maduro (31-55 años)	65 55,6%	14 21,5%	79 43,4%
	Adulto Mayor (56-75 años)	20 17,1%	49 75,4%	69 37,9%
Total	Recuento	117	65	182
	% dentro de Interpretación APACHE II	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Se realizó el estudio de asociación entre estas dos variables edad y APACHE II, demostrando un valor de p de 0,0001 que al compararlo con el valor del error tipo 1 ($p < 0,05$) nos indica que la relación es estadísticamente

significativa mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson como se demuestra en la Tabla 20.

Tabla 20. Prueba de Chi Cuadrado de Pearson entre edad y APACHE II

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	61,768 ^a	2	,001
Razón de verosimilitud	65,139	2	,001
Asociación lineal por lineal	53,555	1	,001
N de casos válidos	182		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 12,14.

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.2.4 Distribución de pacientes por edad y BISAP

Continuando con el análisis de como la edad afecta las escalas de valoración de severidad, en este caso se la asocia con BISAP, otra escala que toma la edad del paciente como un parámetro importante, se pudo observar en la Tabla 19, que el mayor porcentaje de PAL se encuentran entre los adultos maduros (31-55 años) con un 90,3% de los casos, mientras que la PAG se presenta más en los adultos mayores (56-75 años) con un 50,3% de su grupo.

Tabla 21. Distribución de pacientes según la edad y BISAP en Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		Interpretación BISAP		Total
		Pancreatitis Aguda Leve (PAL)	Pancreatitis Aguda Grave (PAG)	
GRUPO ETARIO	Adulto Joven	34 22,5%	0 0,0%	34 18,7%
	Adulto Maduro	76 50,3%	3 9,7%	79 43,4%
	Adulto Mayor	41 27,2%	28 90,3%	69 37,9%
Total	Recuento	151	31	182
	% dentro de Interpretación BISAP	100,0%	100,0%	100,0%

Al analizar estas dos variables, edad y BISAP, obtuvimos un valor de p de 0,001 que al compararlo con el valor del error tipo 1 ($p < 0,05$) nos indica que la relación es estadísticamente significativa mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson como se demuestra en la Tabla 22.

Tabla 22. Prueba de Chi Cuadrado de Pearson entre edad y BISAP

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	43,845 ^a	2	,001
Razón de verosimilitud	47,433	2	,001
Asociación lineal por lineal	35,505	1	,001
N de casos válidos	182		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,79.

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.2.5 Distribución de pacientes por edad y MARSHALL MODIFICADO

Por último, se realizó también el cruce de variables entre edad y la escala de MARSHALL MODIFICADO, esta tiene una particularidad especial en diferencia a las escalas con las que se las compara, le edad no forma parte de los ítems de su análisis. Como se observa en la Tabla 23, el mayor porcentaje de PAL se encontró en el grupo de adultos maduros (31-55 años) con un 49,9 % de los casos, mientras que la PAG se presenta más en los adultos mayores (56-75 años) con un 89,9 % de su grupo.

Tabla 23. Distribución de pacientes según la edad y MARSHALL MODIFICADO en el Servicio de Emergencia del HSFQ entre enero del 2014 a noviembre del 2015.

		Interpretación MARSHALL		Total
		Pancreatitis Aguda Leve (PAL)	Pancreatitis Aguda Grave (PAG)	
GRUPO ETARIO	Adulto Joven	34 22,1%	0 0,0%	34 18,7%
	Adulto Maduro	76 49,4%	3 10,7%	79 43,4%
	Adulto Mayor	44 28,6%	25 89,3%	69 37,9%
Total	Recuento	154	28	182
	% dentro de Interpretación MARSHALL	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Mediante el estudio de asociación entre estas dos variables edad y MARSHALL MODIFICADO, demostrando un valor de p de 0,001 que al compararlo con el valor del error tipo 1 ($p < 0,05$) nos indica que la relación es estadísticamente significativa mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson como se demuestra en la Tabla 24.

Tabla 24. Prueba de Chi Cuadrado de Pearson entre edad y MARSHALL MODIFICADO

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	37,366 ^a	2	,001
Razón de verosimilitud	40,410	2	,001
Asociación lineal por lineal	30,534	1	,001
N de casos válidos	182		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,23.

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.3 SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO, VALOR PREDICTIVO NEGATIVO, CURVA ROC

Una vez hecho el análisis individual de las escalas de valoración de severidad que se comparan en esta investigación APACHE II, BISAP, MARSHALL MODIFICADO, se pudo constatar su capacidad de reconocer y diferenciar entre las PAL y PAG.

Es del interés de esta investigación ahora analizar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y curvas ROC de las escalas de valoración.

Se utilizó como escala de severidad Gold Estándar al APACHE II para realizar los cálculos debido a su gran sustento bibliográfico e histórico que tiene.

4.3.1 BISAP: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, curva ROC

Se realizó la tabla 2 x 2 para el cálculo de la sensibilidad y especificidad tomando al APACHE II como Gold Estándar obteniendo que la escala de valoración de severidad de BISAP tuvo una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 100 % como se puede evidenciar en la Tabla 25.

Tabla 25. Comparación entre la escala de Prueba BISAP y el Gold estándar APACHE II

		BISAP		Total
		Pancreatitis Aguda Leve (PAL)	Pancreatitis Aguda Grave (PAG)	
APACHE II	Pancreatitis Aguda Leve (PAL)	117 VP	0 FP	117 100,0%
	Pancreatitis Aguda grave (PAG)	34 FN	31 VN	65 100,0%
Total	Recuento	151	31	182
	% dentro de Interpretación APACHE II	83,0%	17,0%	100,0%

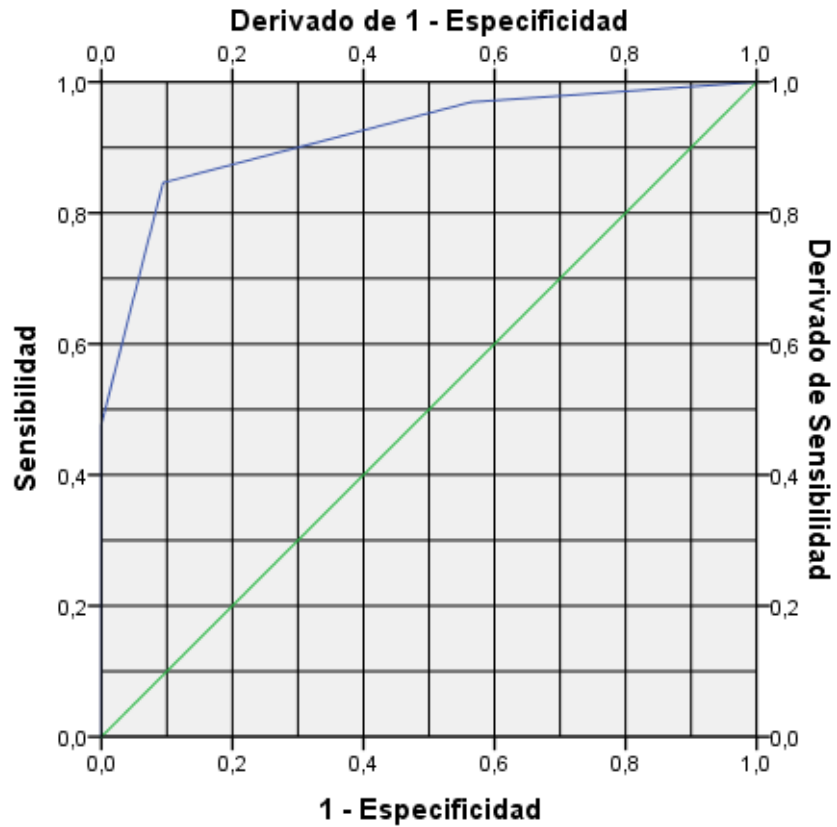
VP: Verdaderos positivos; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos; VN: verdaderos negativos Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Para la obtención del VPP Y VPN se utilizó la prevalencia de pancreatitis aguda del 4 %, este dato obtenido por el promedio de las investigaciones realizadas en países latinoamericanos, donde reportan que en la población hospitalaria la prevalencia de pancreatitis aguda es de 3%-5%.

Dicho esto, se realizó el cálculo y se obtuvo un VPP de 100 % y un VPN de 47%.

Se obtuvo la curva ROC para los puntos de sensibilidad y especificidad de la escala BISAP, encontrando que el mejor punto de cohorte entre PAL y PAG se encuentra entre 1 y 2 puntos con una S= 96% y E= 56%; con un área bajo la curva de 0.918 y una Significación asintótica de p de 0,001 como se puede apreciar en la tabla 24 y 25

Grafico 9. Curva ROC para sensibilidad y especificidad de BISAP.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Tabla 26. Resultados del Área bajo la curva ROC para BISAP

Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,918	,023	,001	,873	,964
Las variables de resultado de prueba: BISAP tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.				
a. Bajo el supuesto no paramétrico				
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Tabla 27. Coordenadas de la curva ROC para BISAP

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
0	1,000	1,000
1	,969	,564
2	,846	,094
3	,477	,000
4	,046	,000
5	,000	,000

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

4.3.1 MARSHALL MODIFICADO: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, curva ROC

Continuando el análisis esta vez para la escala de severidad MARSHALL MODIFICADO.

Se usó la misma la tabla 2 x 2 para el cálculo de la sensibilidad y especificidad tomando al APACHE II como Gold Estándar (Tabla 28), obteniendo que la escala de valoración de severidad de MARSHALL MODIFICADO tuvo una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 100 %.

Tabla 28. Sensibilidad y Especificidad de la escala de MARSHALL MODIFICADO

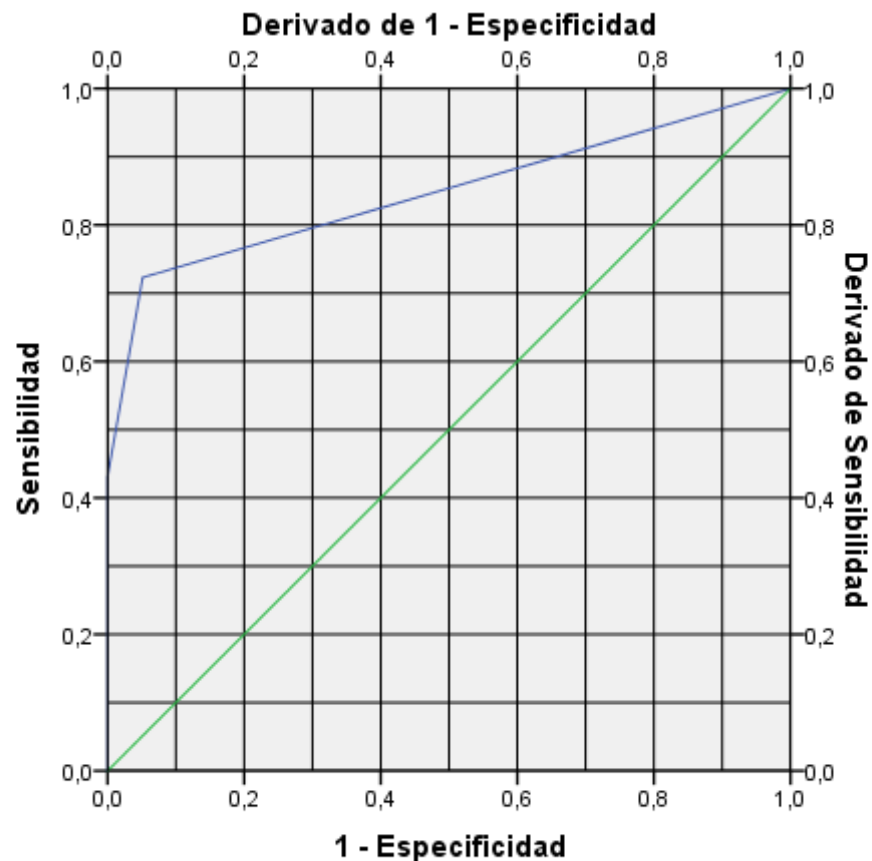
		MARSHALL MODIFICADO		Total
		Pancreatitis Aguda Leve	Pancreatitis Aguda Grave	
APACHE II	Pancreatitis Aguda Leve	117 VP	0 FP	117 100,0 %
	Pancreatitis Aguda grave	37 FN	28 VN	65 100,0 %
Total		154	28	182
		84,6%	15,4%	100,0 %

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Con estos datos de sensibilidad y especificidad de la escala de severidad MARSHALL MODIFICADO se procedió al cálculo respectivo de los valores de prevalencia obteniéndose un VPP de 100% y un VPN de 43%.

En esta escala también se obtuvo la curva ROC para los puntos de sensibilidad y especificidad de la escala MARSHALL MODIFICADO, encontrando que el mejor punto de cohorte entre PAL y PAG se encuentra entre 1 y 2 puntos con una S= 72% y E= 53%; con un área bajo la curva de 0.847 y una Significación asintótica de p de 0,001 como se puede apreciar en la tabla 29 y 30.

Grafico 10. Curva ROC para sensibilidad y especificidad de MARSHALL MODIFICADO.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Tabla 29. Resultados del Área bajo la curva ROC para MARSHALL MODIFICADO

Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,847	,035	,001	,778	,916
Las variables de resultado de prueba: MARSHALL MODIFICADO tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.				
a. Bajo el supuesto no paramétrico				
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

Tabla 30. Coordenadas de la curva ROC para MARSHALL MODIFICADO

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
0	1,000	1,000
1	,723	,051
2	,431	,000
3	,154	,000
4	,062	,000
5	,031	,000
6	,000	,000

Fuente: Elaboración propia. Quito, 2016

CAPITULO V. DISCUSIÓN

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

Por este motivo. en esta investigación se comparó la eficacia de las escalas de valoración de severidad, como son las de APACHE, BISAP y MARSHALL MODIFICADO y cuáles son sus indicadores estadísticos. Conforme se realizó el estudio pudimos obtener datos interesantes de cómo es la epidemiología de la PA.

El género del paciente en la presentación de la PA parece no tener ningún tipo de preferencia hacia hombres o mujeres, dato que se comparte artículos publicados por el Departamento de Cirugía de la Universidad de Nueva York¹⁸.

Por otro lado, el sexo femenino tiende a presentar más casos de PA secundarios a la etiología biliar donde es prevalente esta; el sexo masculino es más común a las etiologías alcohólicas, detalles que pudimos comparar y aseverar en el análisis de nuestro estudio obteniendo resultados similares a la de los estudios revisados^{17,18}.

Con respecto a la edad de presentación de la PA, pudimos denotar que se encuentran más casos en pacientes de edades entre los 30 a 55 años, ocupando un porcentaje del 43,4% de todos nuestros pacientes, dato que se

asemejan mucho a los presentados en varios estudios de incidencias estadísticas, donde ponen el pico de la presentación de la PA los 45 a 55 años de edad correspondiente al adulto mayor, con una tendencia a disminuir conforme avanza la edad de los pacientes^{17,18,35}.

La etiología es otro interesante punto a poner en discusión, ya que se demostró de forma muy clara, como los pacientes con PA secundarios a una patología de la vía biliar ocuparon el 74.7%, dato muy parecido a los de grandes investigaciones donde la patología biliar ocupa hasta el 80 %^{17,18,82,35}.

Al revisar la literatura científica actual, la edad es un factor por sí solo muy importante al momento de la evaluación de la severidad de la PA, tanto así que en 2 de las 3 escalas que se comparó en este estudio, la edad del paciente otorga un alto puntaje para el cálculo final de la mortalidad del paciente y por lo tanto de su severidad.

Pudimos constatar este hecho, calculando la asociación estadística entre la edad y si la PA fue leve o grave aplicando las escalas de severidad. Efectivamente las 3 escalas valoradas tienen una fuerte asociación estadística entre la edad y la pancreatitis aguda, en las 3 encontramos valores de p menores 0.01, pudiendo decir con seguridad que mientras mayor es la edad de presentación, la PA es grave y se debe tomar medidas específicas para impedir mayores complicaciones, dato que está muy bien descrito en las grandes guías de manejo del paciente con pancreatitis aguda como las de Atlanta 2013, y de las del Colegio Americano de Gastroenterología^{4,7}.

Para la comparación de las escalas se tomó al APACHE II como GOLD Estándar para el cálculo de la severidad de la PA y partiendo de este se calculó la sensibilidad, especificidad, VPN Y VPP.

Se confirmó que la puntuación BISAP es un medio preciso para la estratificación del riesgo en pacientes con PA. Sus componentes son clínicamente relevantes y fáciles de obtener.

La precisión de pronóstico de BISAP es similar a las de los otros sistemas de puntuación. Se calcularon valores de sensibilidad de 77 %, especificidad del 100%, VPP del 100 % y VPN DEL 47 %, datos muy comparables con los estudios científicos mundiales, por nombrar el que más se acerca a nuestra realidad demográfica y cultural, la investigación del 2012 del Hospital Clínico de la Universidad de Chile , encuentra valores de sensibilidad de 77 % y especificidad del 99%, VPP del 83% y VPN del 98% , inclusive al calcular la curva ROC , los valores bajo la curva son muy relacionables , 0.918 en el caso de nuestra investigación y 0.977 en el caso de la realizada por el Hospital Clínico Universidad de Chile ⁸⁷ .

Con respecto a la escala de MARSHALL MODIFICADO podemos decir que se puede utilizar como criterio de derivación a los diferentes niveles de complejidad médica, es un buen predictor de la severidad del paciente. En la clasificación de Atlanta en su publicación del 2012 ⁷, pone énfasis en que la escala de MARSHALL MODIFICADO les permite a los médicos identificar a los pacientes que requieren asistencia en una Unidad de Cuidados Intensivos, es decir su aplicabilidad va más allá de la identificación de la severidad. En

nuestro estudio se comprobó que al tener un valor de falsos positivos (0 %) es de utilidad para usarlo como criterio de derivación ya que identifica de buena forma aquellas PAG por las condiciones mismas de las variables que conforman esta escala.

En una tesis propuesta en la Universidad Central del Ecuador en el 2015 ⁸⁸, se comparó de igual forma la escala de MARSHALL MODIFICADO y la de APACHE II, encontramos similitudes en los valores de sensibilidad calculados con un 77% y un 75 %, no tanto en los valores predictivos positivos y negativos. Sin embargo, los dos estudios llegamos a la conclusión de que la escala de MARSHALL MODIFICADO su elevada sensibilidad, constituye una alternativa válida para la determinación de severidad en Pancreatitis aguda en nuestro medio debido a la facilidad en su aplicación al utilizar solamente tres parámetros.

CAPITULO VI. CONCLUSIONES

Después de realizar un exhaustivo análisis con respecto a los resultados que hemos obtenido en el presente estudio obtuvimos varias conclusiones.

Entre otras pudimos observar como las pancreatitis agudas no distinguen tanto entre sexo, se encontró un porcentaje muy a la par entre hombres y mujeres siendo el 49 % y 51 % respectivamente.

Con respecto a la edad de nuestros pacientes, pudimos concluir que se encuentran más casos de pancreatitis aguda a las edades de 31 a 55 años correspondiente al grupo etario de adultos maduros.

La etiología más común en nuestra investigación fue la de origen biliar, con un porcentaje de 74,7 %, seguida por la del consumo excesivo de alcohol con un 7,7%, estadísticas que se comparten con las expuestas por la literatura internacional.

Las pancreatitis agudas de origen biliar tienen predisposición de presentarse en el sexo femenino llegando siendo el 54 % mientras que en los hombres alcanza el 46%. Por otro lado, las pancreatitis agudas de origen alcohólico son de alta incidencia en el sexo masculino alcanzando un porcentaje del 71%

Al momento de categorizar las pancreatitis agudas en leves y graves utilizando las 3 escalas que en esta investigación se comparan, pudimos concluir que independientemente al uso de cualquier escala en el porcentaje de PAL es superior que el de las PAG, denota que no suele ser una enfermedad que se presente de novo con una alta severidad.

Las PAL se presentan más en grupos etarios jóvenes y maduros, en cambio las PAG son exclusivamente de los adultos mayores, está claro que la edad juega un papel muy importante al momento de hablar de gravedad de la pancreatitis aguda.

Con respecto a las escalas y como estas pueden identificar entre una pancreatitis aguda y grave se denota que con APACHE II al ser el Gold Estándar categoriza muy bien entre PAL y PAG, sin embargo, al tener tantos elementos que evaluar, suele ser demorosa para calcular su puntaje y así aplazar el correcto manejo del paciente.

En esta investigación se vio como BISAP pese al solo tener 5 variables en su escala y el poder realizarse de forma más rápida que la APACHE II, identifica de muy buena forma a los pacientes con PAG. En otras palabras, un paciente que se encuentre muy grave, jamás la escala de BISAP lo catalogará como un cuadro leve. Si al tener un paciente con pancreatitis aguda y este obtiene un puntaje mayor a 3, dando la prueba como positiva, es 100% seguro que tiene una pancreatitis aguda grave. BISAP tuvo una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 100 %, un VPP de 100 % y un VPN de 47%.

Continuando con el análisis esta vez con respecto a la escala de MARSHALL MODIFICADO se pudo observar como al tener 3 grandes variables identifica de forma confiable si la pancreatitis es grave, su limitación es que existirán algunas pancreatitis que APACHE II considere como graves ubicándose en puntajes de 8 o 9 y MARSHALL MODIFICADO lo tomará como leve por las mismas condiciones específicas de cada escala.

En otras palabras, la escala Marshall modificado posee una sensibilidad de 75 % por lo que no permite que ningún enfermo se quede fuera de la clasificación de “grave”, pero tiene el inconveniente que no sirve para evaluar la gravedad de los pacientes por si sola ya que presenta falsos positivos por lo tanto Marshall modificado sobreestima a los pacientes con Pancreatitis Aguda, identificándolos como graves. Su especificidad del 100 %, un VPP de 100% y un VPN de 43%.

CAPITULO VII. RECOMENDACIONES

1. Es de gran importancia al momento de estudiar la pancreatitis aguda de nuestros pacientes, seguir protocolos de diagnóstico bien establecidos, es decir pedir tanto examen de imagen y de laboratorio de forma adecuada, ya que, de esta forma la etiología y la severidad del cuadro podrán ser más fácilmente estudiadas y así mejorará la directriz de manejo.
2. Como se pudo observar, la etiología biliar es la principal cuando de pancreatitis aguda se habla, tener siempre en cuenta cuales son los síntomas característicos de la patología biliar, asegurar nuestras sospechas clínicas con buenos exámenes de imagen, y tomar decisiones quirúrgicas oportunas si el caso lo amerita.
3. Las pancreatitis agudas se presentan más a las edades desde 31 a 55 años, si es que a este rango de edad se tienen síntomas biliares y se verifican una colelitiasis programar cirugías oportunas, ya que las complicaciones pueden ser varias, aún más si se presentan en el sexo femenino.
4. Conforme avanza la edad de los pacientes el cuadro de las pancreatitis agudas se torna más severo, tener en cuenta esto para las oportunas formas de manejar a nuestros pacientes

5. La escala de severidad diagnóstica para pancreatitis aguda, sirven de gran ayuda para el médico de emergencia sepa dirigir de mejor forma según la gravedad del paciente
6. APACHE II es una gran escala para la valoración de la gravedad del paciente, hoy por hoy se debe calcular en todas las patologías que se sospeche que pueda existir riesgo de falla orgánica, se debe tener presente siempre cuáles son sus variables, que puntaje otorgan cada una y relacionar con el porcentaje de mortalidad.
7. Las escalas de BISAP Y MARSHALL MODIFICADO dan una muy buena apreciación de la gravedad de la pancreatitis aguda, siempre reconocerán de forma simple y efectiva cuales son las pancreatitis agudas que merecen un tipo de cuidado especial o en cuidados intensivos, es decir aquellas llamadas PAG.
8. Se recomienda, siempre que sea posible, calcular la severidad de la pancreatitis aguda con más de una escala pronóstica. Si en más de 2 de ellas se logra concluir que la pancreatitis aguda es de alta complejidad, no dudar referir oportunamente al servicio competente o al siguiente nivel de salud.
9. Si no se logra conseguir todas las variables para calcular APACHE II, realizar un análisis más rápido con BISAP y catalogar la pancreatitis aguda de forma más precoz.

10. Continuar en la realización de estudios comparativos con mayor número de pacientes en un mayor tiempo de estudio, mejoraría los resultados obtenidos, tanto como su veracidad, y así generar una mejor herramienta para el profesional de la salud sobre las prácticas y decisiones basadas en la evidencia médica.

CAPITULO VII. LIMITACIONES

1. Debido a la gran afluencia de pacientes del seguro social y la categorización del HSFQ como casa de salud de segundo nivel, la sala de emergencia, hospitalización y las de unidad de cuidados intensivos siempre se encontraban a la máxima capacidad, motivo por el cual muchos casos severos tuvieron que ser referidos a otras casas de salud, generando un sesgo al momento de estudiar la prevalencia de la severidad.
2. Por motivos del sistema de gestión hospitalaria XHIS, que se encuentra funcionando en el HSFQ, en muchos pacientes al momento de cerrar el formulario 008 de emergencia, no lo hacían con los CIE10 correspondientes motivo por el cual, muchos casos de pancreatitis aguda fueron desestimados, limitando así nuestro universo y el análisis real de la patología.
3. Sabiendo que la principal etiología de pancreatitis aguda era la de origen biliar, no se pudo obtener una mejor apreciación de cual subclase correspondía a cada una, debido a que muchos procedimientos se realizaron fuera del HSFQ, y no se registraba de forma correcta sus hallazgos, imposibilitando a los investigadores indagar más sobre este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wadhwa V, Kumar Garg S, Issa D, et al. Inpatient Burden of Acute Pancreatitis: An Analysis of National Trends in the United States from 1997 to 2012. *Gastroenterology*. 2015. 148(4): S-683. Disponible en: <http://goo.gl/r7prRv>.
2. Álvarez D, Soto R, Sornoza R. Evaluación del manejo de pancreatitis aguda en la UCI del hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” del IESS. *Medicina (Guayaquil)*. 2010; 15(3):183-191. Disponible en: <http://goo.gl/0XYJ52>.
3. Harrison D, D’Amico G, Singer M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: A new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2007; 35 (7): 1703-8. Disponible en: <http://goo.gl/3UyidB>
4. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013. Sep;108(9):1400-15; 1416. Disponible en: <http://goo.gl/xSaV66>
5. Kiriya, Gabata T, Takada T et al. New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010; 17:24–36. Disponible en: <https://goo.gl/2bCSWv>
6. Bradley E. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta,

Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg. 1993; 128: 586-590.

Disponibile en: <http://goo.gl/ePzvP3>

7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, et al
Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta
classification and definitions by international consensus. Gut. 2013; 62:
102-111. Disponibile en: <http://goo.gl/bV69yZ>
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II-A
Severity of Disease Classification System. Critical Care Medicine. 1986;
14:755. Disponibile en: <http://goo.gl/OHvWiP>.
9. Wu B, Johannes R, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. Early
prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based
study. Gut. 2008; 57: 1698-703. Disponibile en: <http://goo.gl/LtstUS>.
10. Singh V, Wu C, Bollen O, Repas K, Maurer R, Johannes R et al. A
Prospective Evaluation of the Bedside Index for Severity in Acute
Pancreatitis Score in Assessing Mortality and Intermediate Markers of
Severity in Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2009. Disponibile en:
<http://goo.gl/bul2qK>
11. Pavlidis T, Pavlidis E, Sakantamis A. Advances in prognostic factors in
acute pancreatitis: a mini-review. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2010; 9:
482-6. Disponibile en: <http://goo.gl/5P7Op7>
12. Gravante G, Garcea G, Ong SL et al. Prediction of mortality in acute
pancreatitis: a systematic review of the published evidence.
Pancreatology. 2009; 9: 601-14. Disponibile en: <http://goo.gl/G05VmJ>

13. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med. 1995 ;23(10):1638-52. Disponible en: <http://goo.gl/MuRdBf>
14. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2010; 105:435–441. Disponible en: <https://goo.gl/Oo36ri>
15. Quinlan JD. Acute pancreatitis. Am Fam Physician. 2014 Nov 1; 90(9): 632-9. Disponible en: <http://goo.gl/ObAIPB>
16. Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. BMJ. 2014 Aug 12;349: g4859. Disponible en: <http://goo.gl/nT8T2b>
17. Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008;22(1):45-63.
18. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. Curr Gastroenterol Rep. 2009 Apr;11(2):97-103. Review
19. Fagenholz PJ, Fernandez-Del Castillo C, Harris NS, et al. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. Pancreas 2007, 35:302–307.
20. Guachilema A. Litiasis biliar y su incidencia en pancreatitis aguda, en pacientes de 30 a 65 años de edad en el servicio de cirugía del hospital provincial docente Ambato durante el año 2009 a julio del 2011. Ambato – Ecuador. 2012.

21. Whitcomb DC: Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2142-50. Review. Disponible en: <http://goo.gl/eZIEYG>
22. Venneman NG, Buskens E, Besselink MG et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 2015; 100:2540–2550.
23. Forsmark CE & Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132: 2022–2044.
24. Lankisch PG, Lowenfels AB & Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas* 2002; 25: 411–412.
25. Yadav D, Eigenbrodt ML, Briggs MJ et al. Pancreatitis: prevalence and risk factors among male veterans in a detoxification program. *Pancreas* 2007; 34: 390–398.
26. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ et al. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994–2001. *Pancreas* 2006; 33: 336–344.
27. Hernández-Calleros J. Acute pancreatitis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013 Aug;78 Suppl 1:40-1.
28. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A et al. The natural history of acute pancreatitis: a long-term populationbased study. *Pancreatology* 2007; 7: 256.
29. Yadav D & Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2016; 33: 323–330.

30. Jerrells TR, Vidlak D, Strachota JM: Alcoholic pancreatitis: mechanisms of viral infections as cofactors in the development of acute and chronic pancreatitis and fibrosis. *J Leukoc Biol* 2007, 81:430–439.
31. Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Piironen A, et al.: Risk factors for recurrent acute alcohol-associated pancreatitis: a prospective analysis. *Scand J Gastroenterol* 2008, 43:614–621.
32. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2012 Mar;75(3):467-73.
33. Lee JY, Keane MG, Pereira S. Diagnosis and treatment of gallstone disease. *Practitioner.* 2015 Jun;259(1783):15-9, 2.
34. da Costa DW, Schepers NJ, Römkens TE, Boerma D, Bruno MJ et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. *Surgeon.* 2016 Apr;14(2):99-108.
35. G. Pacheco, I. Pascual, J. Lizarraga et al. Edad y Comorbilidades como factores pronósticos en Pancreatitis Aguda Biliar Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic Universitari de Valencia. *Gastroenterology.* 2009; 32(3):238-238.
36. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, et al. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2008, 8:63–70.
37. DiMagno MJ, DiMagno EP: New advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007, 23:494–501.

38. Smith CJ, Olsen CH, Mocroft A, et al.: The role of antiretroviral therapy in the incidence of pancreatitis in HIV-positive individuals in the EuroSIDA study. *AIDS* 2008, 22:47–56.
39. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2008, 8:265–270.
40. Jean-Louis Frossard, Pierre Lescuyer, Catherine M Pastor. Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2009 November 14; 15(42): 5260–5265.
41. Chen SM, Xion G GS, WU SM. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *J Dig Dis.* 2012 May; 13(5):244-51.
42. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, et al.: Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol* 2008, 103:368–374.
43. Hart P, Kamisawa T, Brugge W, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: A multicentre, international analysis. *Gut.* 2013; 62:1771-6.
44. Sah R, Chari S. Autoimmune pancreatitis: An update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012; 14:95-105.
45. Berger Z. Pancreatitis aguda. *Rev Sociedad Gastroenterol de Perú.* 2011; 25 Supl 3:122-134. Disponible en: <http://goo.gl/17mzOL>
46. Maraví-Poma E, Patchen E, Forsmark CE, et al; Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). *Med*

- Intensiva. 2014 May;38(4):211-7. Disponible en: <http://goo.gl/r1vgwh>
47. Arnaud-Carreño CA, Olvera-Sumano V. Pancreatitis aguda. Rev Gastroenterol Mex. 2012 Aug;77 Suppl 1:97-9. Disponible en: <http://goo.gl/8OhbiL>
 48. Petrov M. Revising the Atlanta classification of acute pancreatitis. J Gastrointest Surg. 2010. 14; 1474-1475.
 49. de-Madaria E, Soler-Sala G, Lopez-Font I, et al. Update of the Atlanta classification of severity of acute pancreatitis: should a moderate category be included? Pancreatology. 2010. 10; 613-619.
 50. Thandassery R, Dutta U, Yadav P. Severity stratification of acute pancreatitis: is the new four tier classification useful? J Gastroenterol Hepatol, 2011. 9;229.
 51. Miranda C, Babu B, Siriwardena A. Prospective application of the four category (mild, moderate, severe, critical) classification of acute pancreatitis. Pancreas, 2011. 40; 1339-1340.
 52. Mounzer R, Nasr J, Yadav D, et al. The revised Atlanta classification: application in a prospectively enrolled cohort of patients with acute pancreatitis. 2012. DDW Abstract #423.
 53. Petrov M, Windsor J. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? Am J Gastroenterol. 2010. 105; 74-76.
 54. Petrov M, Vege S, Windsor J. Global survey of controversies in classifying the severity of acute pancreatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012. 24; 715-721.

55. Dellinger P, Forsmark C, Layer P, et al. On behalf of the Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA) Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity an International Multidisciplinary Consultation. *Ann Surg.* 2012. 256; 875-880.
56. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines. 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015 Jun. 22(6):405-32. Disponible en: <https://goo.gl/2bCSWv>
57. Miguel A. Montoro, Menchu Casamayor. Dolor abdominal agudo. Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge. Huesca. Síntomas Gastrointestinales Frecuentes. 2014.
58. Surco Y, Huerta-Mercado J, Pinto J, et al. Predictores tempranos de severidad en pancreatitis aguda. *Rev Gastroenterol Peru.* 2012; 32(3):241-50.
59. Fornell Pérez R, Lozano Rodríguez A. ¿Están indicadas las pruebas de imagen urgentes en el manejo de la pancreatitis aguda? *Radiología.* 2016 Mar-Apr;58(2):145-147.
60. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013; 13:1-15.
61. Vege S. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. UpToDate. Disponible en: <http://www.uptodate.com/home/index.html>.
Actualizado 21/04/2015

62. Trikudanathan G, Munigala S, Arain MA, Freeman ML. Prevalence and in-hospital mortality trends of *Clostridium difficile* among patients admitted with acute pancreatitis: A Nationwide Study of Hospitalized Patients in the United States. *Gastroenterology*. 2015; 148: S-682-3.
63. Bhattacharya A, Kochhar R, Sharma S, Ray P, Kalra N, et al. Detection of infection in fluid collections following acute pancreatitis with positron emission tomography-computed tomography using fluorine-18 labelled autologous leucocytes. *Gastroenterology*. 2015; 148:S-180.
64. Koutroumpakis E, Furlan A, Dasyam A, Slivka A, Whitcomb DC, et al. Peripancreatic necrosis: prevalence and clinical outcomes in a large cohort of acute pancreatitis patients. *Gastroenterology*. 2015; 148:S-679.
65. Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, Gil S, Sempere L, et al. Validation of the determinant-based classification and revision of the atlanta classification systems for acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12:311-6.
66. Van Grinsven J, Timmerman P, Van Lienden KP, Haveman JW, Boerma D, et al. Impact of upsizing percutaneous catheters in patients with suspected infected necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015; 148:S-114.
67. Ac A, Gulati A, Gupta V, Yadav TD, Siddappa PK, et al. Comparative study to assess the outcome of percutaneous catheter drainage versus combination of percutaneous catheter drainage and endoscopic therapy in fluid collections following acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015; 148:S-674.

68. Bjorck M, Petersson U, Bjarnason T, Cheatham ML. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in nontrauma surgical patients. *Am Surg.* 2011; 77 Suppl 1:S62-6.
69. Yadav SK, Reddy YR, Dhaliwal HS, Jaysawal M, Samanta J, et al. Significance of Intra-abdominal pressure in the course and outcomes of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015; 148:S-114.
70. Cruz-Santamaría DM, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2012; 3(3):60-70
71. Wu BU, Conwell DL. Acute pancreatitis part I: approach to early management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8(5):410-6.
72. Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010; 101(10):2379-400.
73. Fisher JM, Gardner TB. The “golden hours” of management in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(8):1146-50.
74. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6(10):1070-6.
75. Maraví Poma E, Laplaza Santos C, Gorraiz López B, et al. Clinical pathways in acute pancreatitis: recommendations for early multidisciplinary management. Scientific Committee of the SEMICYUC. Working Group on Infectious Diseases (GTEI-SEMICYUC). *Med Intensiva.* 2012; 36(5):351-7.

76. Maraví Poma E, Zubia Olascoaga F. SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis. *Med Intensiva*. 2013. 37:163-79 - Vol. 37 Núm.3.
77. Petrov M, Pylypchuk RD, Emelyanov NV. Systematic review: Nutritional support in acute pancreatitis. *Aliment pharmacol ther* 2008; 28:704-712.
78. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, Banks PA. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(8):946-51.
79. Meng WB, Li X, Li YM, Zhou WC, Zhu XL. Three initial diets for management of mild acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(37):4235-41.
80. Wang R, Yang F, Wu H, Wang Y, Huang Z, Hu B, Zhang M, Tang C. High-dose versus low-dose octreotide in the treatment of acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Peptides*. 2013 Feb; 40:57-64.
81. García S, Guzmán E, Monge E. BISAP como predictor de gravedad en pacientes con pancreatitis aguda. Experiencia en el Servicio de Emergencia del Hospital Daniel A. Carrión del Perú. *Gastroenterol Latinoam*. 2012;23(2):63-8.
82. Zhang J, Shahbaz M, Fang R, Liang B, Gao C, Gao H, et al. Comparison of the BISAP scores for predicting the severity of acute pancreatitis in Chinese patients according to the latest Atlanta classification. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Sep;21(9):689-94.

83. Rau BM, Bothe A, Kron M, Beger HG. Role of early multisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 1053–106.
84. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of onsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:702–5.
85. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Japanese severity score for acute pancreatitis predicts in-hospital mortality: a nationwide survey of 17,901 cases. *J Gastroenterol* 2013; 48:1384–91.
86. Whitlock TL, Tignor A, Webster EM, et al. A scoring system to predict readmission of patients with acute pancreatitis to the hospital within thirty days of discharge. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:175–80
87. Gompertz M, Fernández L, Lara I, Miranda JP, Mancilla C et al. Índice clínico de gravedad en pancreatitis aguda: BISAP ("Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis"): Dos años de experiencia en el Hospital Clínico Universidad de Chile. *Rev méd Chile Revista médica de Chile.* 2012;140(8).
88. Morales J, Reinoso A. Estudio comparativo entre las escalas Marshall modificado y Apache II en la evaluación del estado de severidad de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, en cinco hospitales de Quito, durante el período de enero 2013 a agosto 2014. *Rev uni central del ecuador.* 2015. P;38–41.

ANEXOS

Anexo 1: Formato de tabla para recolección de datos

	Sexo	Edad	Apache II		Bisap		Marshall Modificado	
			Puntaje	Mortalidad	Puntaje	Mortalidad	Puntaje	Falla orgánica SI/NO
Pct 1								
Pct 2								
Pct 3								
Pct 4								
Pct 5								

Anexo 2: APACHE II Score

APACHE II Score⁹

APACHE II score = (acute physiology score) + (age points) + (chronic health points)

Physiologic Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Rectal temperature (C)	≥ 41	39-40.9			38-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9
Mean arterial pressure (mm Hg)	≥ 160	130-159	110-129			70-109		50-69		≤ 49
Heart rate (bpm)	≥ 180	140-179	110-139			70-109		55-69	40-54	≤ 39
Respiratory rate (bpm)	≥ 50	35-49			25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxygen delivery (mL/min) OR PaO ₂ (mm Hg)	≥ 500	350-499	200-349			< 200 > 70	61-70		55-60	< 55
Arterial pH	≥ 7.7	7.6-7.69			7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Serum sodium (mmol/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149			120-129	111-119	≤ 110
Serum potassium (mmol/L)	≥ 7	6-6.9			5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Serum creatinine (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9			0.6-1.4		< 0.6		
Hematocrit (%)	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9			20-29.9		< 20
White cell count (10 ³ /mL)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9			1-2.9		< 1

Age Points	
Age	Points
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

Chronic Health Points	
History of Severe Organ Insufficiency	Points
Nonoperative patients	5
Emergency postoperative patients	5
Elective postoperative patients	2

PUNTUACIÓN APACHE II (A+B+C)								
Puntuación	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
Mortalidad (%)	4	8	15	25	40	55	75	85

Anexo 3: BISAP Score

Table 3. BISAP score

Clinical variables – 1 point allocated per variable
BUN >25mg/dL (1)
Impaired mental status (1)
SIRS (1) 2 or more of following: <ul style="list-style-type: none"> • Temp <36 or >38 • Pulse >90 • Respiratory rate >20 or Pao₂ <32mm Hg • WBC <4k or >12k or 10% bands
Age >60 (1)
Pleural effusion (1)
Possible scores and corresponding mortality (%)
0 : 0.2
1 : 0.6
2 : 2
3 : 5-8
4 : 13-19
5 : 22-27

In addition to formal scoring systems, patients should be followed closely for other markers of increased severity, including signs of hemodynamic instability or organ failure. Respiratory failure can occur through the development of large pleural effusions or acute respiratory distress syndrome. Rarely, hemorrhage into retroperitoneal tissues causes further hemodynamic compromise. Extra vigilance for these complications will result in more timely and aggressive management and improve patient outcomes.

<ul style="list-style-type: none"> • BUN > 25 • Impaired mental status • SIRS (> 2 criteria) • Age > 60 yrs • Pleural effusion on CT scan • 1 point for the presence of each finding. <p>BUN, blood urea nitrogen; SIRS, systemic inflammatory response syndrome</p>	
BISAP Score	Observed Mortality
0	0.1%
1	0.4%
2	1.6%
3	3.6%
4	7.4%
5	9.5%
Adapted from: Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population-based study. <i>Gut</i> 2008;57:1698-1703.	

Anexo 4: Marshall Modificado Score

Table 1 Modified Marshall scoring system for organ dysfunction

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301–400	201–300	101–200	≤101
Renal*					
(serum creatinine, μmol/l)	≤134	134–169	170–310	311–439	>439
(serum creatinine, mg/dl)	<1.4	1.4–1.8	1.9–3.6	3.6–4.9	>4.9
Cardiovascular (systolic blood pressure, mm Hg)†	>90	<90, fluid responsive	<90, not fluid responsive	<90, pH<7.3	<90, pH<7.2
For non-ventilated patients, the FiO ₂ can be estimated from below:					
Supplemental oxygen (l/min)	FiO₂ (%)				
Room air	21				
2	25				
4	30				
6–8	40				
9–10	50				

A score of 2 or more in any system defines the presence of organ failure.

*A score for patients with pre-existing chronic renal failure depends on the extent of further deterioration of baseline renal function. No formal correction exists for a baseline serum creatinine ≥134 μmol/l or ≥1.4 mg/dl.

†Off inotropic support.

Anexo 5: Fórmulas para calcular Indicadores estadísticos

	Enfermo	Sano	
Positivo	VP	FP	$S = VP / (VP + FN)$ $E = VN / (VN + FP)$ $VPP = VP / (VP + FP)$ $VPN = VN / (VN + FN)$ $CPP = S / (1 - E)$ $CNP = (1 - S) / E$ $IE = (VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)$ $IY = S + E - 1$
Negativo	FN	VN	

S = sensibilidad; E = especificidad; VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; CPP = cociente de probabilidad positivo; CNP = cociente de probabilidad negativo; IE = índice de exactitud; IY = índice de Youden.

Anexo 6: Declaración De Helsinki De La Asociación Médica Mundial

I. Principios básicos

1. La investigación biomédica que implica a personas debe concordar con los principios científicos aceptados universalmente y debe basarse en una experimentación animal y de laboratorio suficiente y en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
2. El diseño y la realización de cualquier procedimiento experimental que implique a personas debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe presentarse a la consideración, comentario y guía de un comité nombrado especialmente, independientemente del investigador y del promotor, siempre que este comité independiente actúe conforme a las leyes y ordenamientos del país en el que se realice el estudio experimental.
3. La investigación biomédica que implica a seres humanos debe ser realizada únicamente por personas científicamente cualificadas y bajo la supervisión de un facultativo clínicamente competente. La responsabilidad con respecto a las personas debe recaer siempre en el facultativo médicamente cualificado y nunca en

las personas que participan en la investigación, por mucho que éstas hayan otorgado su consentimiento.

4. La investigación biomédica que implica a personas no puede llevarse a cabo lícitamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente para las personas.
5. Todo proyecto de investigación biomédica que implique a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las personas como para terceros. La salvaguardia de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
6. Debe respetarse siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad. Deben adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.
7. Los médicos deben abstenerse de comprometerse en la realización de proyectos de investigación que impliquen a personas a menos que crean fehacientemente que los riesgos involucrados son previsibles. Los médicos deben suspender toda investigación en la que se compruebe que los riesgos superan a los posibles beneficios.
8. En la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a preservar la exactitud de los resultados obtenidos. Los informes sobre experimentos que no estén en consonancia con los principios expuestos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.
9. En toda investigación en personas, cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear. Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación. Seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito.
10. En el momento de obtener el consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación, el médico debe obrar con especial cautela si las personas mantienen con él una relación de dependencia o si existe la posibilidad de que consientan bajo coacción. En este caso, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico no comprometido en la investigación y completamente independiente con respecto a esta relación oficial.
11. En el caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe ser otorgado por el tutor legal en conformidad con la legislación nacional. Si una incapacidad física o mental imposibilita obtener el consentimiento informado, o si la persona es menor

de edad, en conformidad con la legislación nacional la autorización del pariente responsable sustituye a la de la persona. Siempre y cuando el niño menor de edad pueda de hecho otorgar un consentimiento, debe obtenerse el consentimiento del menor además del consentimiento de su tutor legal.

12. El protocolo experimental debe incluir siempre una declaración de las consideraciones éticas implicadas y debe indicar que se cumplen los principios enunciados en la presente Declaración.

II. Investigación médica combinada con asistencia profesional (Investigación clínica)

1. En el tratamiento de una persona enferma, el médico debe tener la libertad de utilizar un nuevo procedimiento diagnóstico o terapéutico, si a juicio del mismo ofrece una esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
2. Los posibles beneficios, riesgos y molestias de un nuevo procedimiento deben sopesarse frente a las ventajas de los mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos disponibles.
3. En cualquier estudio clínico, todo paciente, inclusive los de un eventual grupo de control, debe tener la seguridad de que se le aplica el mejor procedimiento diagnóstico y terapéutico confirmado.
4. La negativa del paciente a participar en un estudio jamás debe perturbar la relación con su médico.
5. Si el médico considera esencial no obtener el consentimiento informado, las razones concretas de esta decisión deben consignarse en el protocolo experimental para conocimiento del comité independiente (v. Principios básicos, punto 2).
6. El médico podrá combinar investigación médica con asistencia profesional, con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos médicos, únicamente en la medida en que 4 la investigación médica esté justificada por su posible utilidad diagnóstica o terapéutica para el paciente.

III. Investigación biomédica no terapéutica que implique a personas (Investigación biomédica no clínica)

1. En la aplicación puramente científica de la investigación médica realizada en personas, es deber del médico seguir siendo el protector de la vida y la salud de la persona participante en la investigación biomédica.
2. Las personas participantes deben ser voluntarios, o bien personas sanas o pacientes cuya enfermedad no esté relacionada con el protocolo experimental.
3. El investigador o el equipo investigador debe suspender la investigación si estimasen que su continuación podría ser dañina para las personas.
4. En investigaciones en el hombre, el interés de la ciencia y la sociedad jamás debe prevalecer sobre consideraciones relacionadas con el bienestar de las personas.