



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LA PANCREATITIS AGUDA EN
EL ADULTO MAYOR COMPARADO CON ADULTO MENOR DE 60
AÑOS.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUGÍA GENERAL**

**P R E S E N T A:
DR. JOSE MANUEL MORALES VARGAS**

TUTOR: DR. LUIS EDUARDO CÁRDENAS LAILSON

**MÉXICO, DISTRITO FEDERAL
AGOSTO 2010**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA:

A mis padres, **Enrique y Rosa María**, por el amor incondicional, el apoyo y la orientación durante todo este camino, así mismo a mis hermanos, **Enrique y Mayra**, por la complicidad, el cariño y la confianza que me brindaron.

AGRADECIMIENTOS:

Como inicio me gustaría agradecer a Dios por darme la oportunidad de vivir la experiencia de practicar la medicina y en especial la cirugía. A los pacientes que permitieron completar mi formación.

De igual manera agradezco a mis padres por el amor incondicional, el apoyo y la orientación durante todo este camino, así mismo a mis hermanos por la complicidad, el cariño y la confianza que me brindaron.

Al Dr. Mucio Moreno por darme la oportunidad de pertenecer al equipo de trabajo del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Agradezco a mis maestros por las enseñanzas, por el apoyo para la adquisición de las habilidades necesarias, por la paciencia, por los consejos y la continua preocupación en mi preparación, en especial a la Dra. Hernández, Dr. Cárdenas, Dr. López, Dra. Romero, Dra. Pérez Trigos, Dr. Rojano, Dr. Herrera, Dr. Orozco, Dr. Vásquez, Dr. Velázquez, y el resto de maestros y equipo quirúrgico del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

A mis compañeros residentes por hacer esta etapa de mi vida una aventura, por los momentos “difíciles”, por la aportación de sus conocimientos, por ser cómplices.

También agradecer a mis amigos por la comprensión y el permanente cariño y apoyo que me regalaron durante esta etapa. Por los momentos inolvidables.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y en el departamento de Cirugía General bajo la Dirección del Dr. Luis Eduardo Cárdenas Lailson.

Este trabajo de Tesis con No. PROT – 04 – 57 - 2010, presentado por el alumno José Manuel Morales Vargas se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Luis Eduardo Cárdenas Lailson, con fecha del 31 de Julio del 2010 para su impresión final

Dr. Luis Eduardo Cárdenas Lailson.
TUTOR DE TESIS

Autorizaciones

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de enseñanza
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dra. María Elisa Vega Memije
Directora de Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Luis Eduardo Cárdenas Lailson
Jefe División de Cirugía General y Endoscópica
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Mucio Moreno Portillo
Director General y Profesor Titular de Cirugía General y Endoscópica
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LA PANCREATITIS AGUDA EN
EL ADULTO MAYOR COMPARADO CON ADULTO MENOR DE 60
AÑOS.**

ÍNDICE

Glosario.....	9
Relación de figuras y tablas	10
Resumen	11
1. Introducción.....	14
2. Antecedentes.....	24
2.1. Generalidades	
3. Justificación	24
4. Hipótesis.....	25
5. Objetivos.....	25
5.1. Objetivo General	25
5.2. Objetivos Particulares	25
6. Material y Métodos.....	27
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Procedimiento	
6.7. Análisis estadístico	
6.8. Descripción operativa del estudio	
7. Resultados.....	28
8. Discusión	30
9. Conclusiones	32
10. Bibliografía.....	33
11. Anexos.....	35
11.1. Anexo No. 1	36
11.2. Anexo No. 2	39

GLOSARIO

APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

AST aspartato transaminasa

BUN nitrógeno ureico en sangre

CMV citomegalovirus

CPRE colangiopancreatografía retrograde endoscópica

DR doctor

EBV Epstein-Barr virus

FOM falla orgánica múltiple

HAS hipertensión arterial sistémica

IECA inhibidores enzima convertidora de angiotensina

LDH lactato deshidrogenasa

LES lupus eritematoso sistémico

PA pancreatitis aguda

PAN poliarteritis nodosa

PaO2 presión parcial de oxígeno en sangre

PTT Púrpura trombocitopénica trombótica

TBC tuberculosis

VIH virus de inmunodeficiencia humana

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Cuadro 1. Escala Ranson

Cuadro 2. Escala APACHE

Cuadro 3. Escala RANSON BALTAZAR

Tabla 1. Datos demográficos

Tabla 2. Datos de Severidad

Figura 1. Algoritmo de diseño experimental

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de pancreatitis aguda

Anexo 2. Hoja de captura de datos

RESUMEN

Antecedentes

La edad es un criterio de gravedad para pancreatitis aguda considerada en múltiples escalas como los criterios de Ranson, el sistema de puntaje de Imrie, y el APACHE II. No existen reportes en la literatura sobre la importancia que tiene la edad en los criterios de gravedad para pancreatitis aguda.

Material y Métodos

Se incluyeron todos los pacientes ingresados en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" con diagnóstico de pancreatitis aguda de marzo 2002 a marzo 2007. Se excluyeron pacientes con expediente incompleto o sin seguimiento.

Se analizaron datos demográficos, etiología, Ranson, APACHE II, complicaciones locales y sistémicas de la pancreatitis, severidad, necesidad de cirugía, y mortalidad; se dividieron los pacientes en dos grupos según edad (> o <60 años), comparando las variables antes mencionadas. Se utilizó estadística descriptiva, X², prueba de Fisher y T de Student.

Resultados

Fueron 442 pacientes, de los cuales 379 eran menores de 60 años (grupo B) y 63 con edad igual o mayor de 60 años (14.25%) (grupo A).

Del grupo B, el 38% fueron hombres y 62% mujeres, edad promedio de 70.6 años (60 a 91). La etiología fue biliar en 79.3%, post-CPRE en 9.5%, idiopática en 7.9% y etílica en 3.2%. En tomografía, el 84.1% presentaban edema peripancreático y 15.9% necrosis pancreática estéril. Cinco pacientes (8%) desarrollaron falla orgánica. El promedio de estancia hospitalaria fue 12 días. La mortalidad fue de 7 pacientes (11.11%), de los cuales 6 (86%) presentaban pancreatitis severa; la mediana de Ranson fue de 4 y APACHE II de 13. Cuatro (58%) desarrollaron FOM. La etiología fue biliar en 6 pacientes (85.7%) y 1 fue post-CPRE. Un paciente requirió cirugía por necrosis pancreática infectada.

Conclusiones:

La frecuencia de eventos de pancreatitis severa fue similar en ambos grupos, al igual que la presentación de falla orgánica múltiple y necrosis pancreática; sin embargo, se encontraron diferencias en las frecuencias de la etiología de la pancreatitis entre los grupos. Si bien, no hubo una diferencia significativa en los porcentajes de mortalidad, se encontró una mayor tendencia de esta en el grupo de mayores de 60 años.

ABSTRACT

Background

Age is a criterion of severity for acute pancreatitis considered at multiple scales such as Ranson's criteria, the Imrie scoring system, and APACHE II. There are no reports in the literature on the importance of age in the severity criteria for acute pancreatitis.

Material and Methods

All patients admitted to the General Hospital "Dr. Manuel Gea González" diagnosed with acute pancreatitis from March 2002 to March 2007 were included. Patients with incomplete record or without follow-up were excluded.

We analyzed demographic data, etiology, Ranson, APACHE II, local and systemic complications of pancreatitis, severity, need for surgery, and mortality; patients were divided into two groups according to age (> or <60 years), comparing the variables before mentioned. We made use of descriptive statistic, X², Fisher test and Student T.

Results

There were 442 patients, of whom 379 were under 60 years old (group B) and 63 whose age was greater than or equal to 60 years old (14.25%) (group A).

In group B, 38% were men and 62% female, mean age of 70.6 years old (60-91). The etiology was biliary in 79.3%, post-ERCP in 9.5%, idiopathic in 7.9% and alcoholic in 3.2%. In tomography, 84.1% showed peripancreatic edema and 15.9% sterile pancreatic necrosis. Five patients (8%) developed organic failure. The average hospital stay was 12 days. The mortality was 7 patients (11.11%), of whom 6 (86%) had severe pancreatitis; the mean Ranson was 4 and APACHE II was 13. Four (58%) developed MOF. The etiology was biliary in six patients (85.7%) and 1 was post-ERCP. One patient required surgery for infected pancreatic necrosis.

Conclusions:

The frequency of severe pancreatitis events was similar in both groups, as well as the presentation of multiple organ failure and pancreatic necrosis; however, differences were found in the frequencies of the etiology of pancreatitis between the groups. Although there was no significant difference in mortality rates, there was a greater tendency of it in the group over 60 years old.

INTRODUCCIÓN

La primera descripción del páncreas se atribuye a Herófilo. En la antigüedad, las enfermedades inflamatorias del páncreas eran llamadas “cirrosis” del páncreas (término de Galeno). Classen (1842) precisó el anatomoclínico de las pancreatopatías agudas. Rokitsansky (1865) las clasificó en dos variantes: la hemorrágica y la supurada. Friedreich (1878) confirmó la influencia del alcohol en la pancreatitis y propuso el término “páncreas del alcohólico”. Prince (1882) fue el primero en describir la asociación entre cálculos biliares y pancreatitis aguda. En 1889, Reginald H Fitz, patólogo de la Universidad de Harvard, publicó en Boston Medical and Surgical Journal la primera descripción de la pancreatitis en lengua inglesa, añadiendo a las formas hemorrágicas y supuradas de Rokitsansky, la forma gangrenosa y la diseminación de la necrosis adiposa. (1,2)

En diversas ocasiones se han reunido para crear un consenso internacional en pancreatitis: Marsella 1963, Cambridge 1983, Marsella 1984, Roma 1988, Atlanta 1992 y Tokio 2007.

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, desencadenado por la activación inapropiada de las enzimas pancreáticas, con lesión tisular y respuesta inflamatoria local, y respuesta inflamatoria y compromiso variable de otros tejidos o sistemas orgánicos distantes.(4,5)

La definición de Adulto mayor según la NORMA OFICIAL MEXICANA es la persona de 60 años de edad o más. (3)

Esta enfermedad se encuentra asociada a una gran morbilidad y grandes costos por periodos de hospitalización prolongados. Aún con los avances constantes en el diagnóstico y tratamiento de esta patología, la pancreatitis aguda continúa siendo una enfermedad grave con una mortalidad promedio de 5-10% para los casos leves y hasta del 20% en los casos graves.

La incidencia varía según la población, con diferencias desde 10 a 20.2 hasta 150-420 casos por cada millón de habitantes. En las últimas dos décadas su incidencia ha aumentado considerablemente, incluso en algunos países en más

de 30%. Aunque en los últimos años han aumentado los casos de pancreatitis aguda, su mortalidad y duración de días de hospitalización han disminuido. (4,5)

En México no se tienen datos estadísticos completos, pero se sabe que en 2001 fue la decima séptima causa de mortalidad, con una prevalencia de 3%. La pancreatitis aguda leve se presenta en 80% de los casos y la pancreatitis aguda severa en el 20% restante. (4,5)

La mortalidad por pancreatitis aguda leve es menor de 5-15%, y por pancreatitis aguda severa es hasta 25-30%. La mortalidad asociada con necrosis pancreática varía cuando es estéril (10%) o está infectada (25%). Puede ocurrir pancreatitis, principalmente biliar, en 1:1,000 a 1:12,000 embarazos; la mortalidad materna es de 0%, y la perinatal de 0-18%. (4,5)

Clasificación de la pancreatitis aguda basada en la clínica Conferencia de Consenso, Atlanta, 1992 (6)

Pancreatitis aguda leve: es un proceso inflamatorio pancreático agudo en que el hallazgo patológico fundamental es el edema intersticial de la glándula y existe mínima repercusión sistémica.

Pancreatitis aguda grave: es la que se asocia a fallas orgánicas sistémicas o a complicaciones locales como necrosis, pseudoquiste o absceso. Generalmente, es consecuencia de la existencia de necrosis pancreática, aunque ocasionalmente, se pueden presentar evidencias de gravedad en pancreatitis edematosas.

Necrosis: se manifiesta como zonas localizadas o difusas de tejido pancreático no viable que, generalmente, se asocian a necrosis grasa peripancreática. En la tomografía se aprecian como zonas con menor densidad que la del tejido normal, pero mayor que la densidad líquida, y que no incrementan su densidad con el medio de contraste.

Colecciones líquidas agudas: son colecciones de densidad líquida que carecen de pared y se presentan precozmente en el páncreas o cerca de él.

Pseudoquiste: es la formación de densidad líquida caracterizada por la existencia de una pared de tejido fibroso o de granulación que no aparece antes de las cuatro semanas después del inicio de la pancreatitis.

Absceso pancreático: es una colección circunscrita de pus, en el páncreas o su vecindad, que aparece como consecuencia de una pancreatitis aguda y contiene escaso tejido necrótico en su interior.

ETIOLOGÍA: (6,8)

- a) **Litiasis biliar:** 40-50% de los casos. Sólo en el 20-30% de los casos se encuentra el cálculo enclavado en la papila. El lodo biliar y la microlitiasis son factores de riesgo para el desarrollo de PA y probablemente son la causa de la mayoría de las PA idiopáticas.
- b) **Alcohol:** 35% de las PA. Es infrecuente en bebedores ocasionales.
- c) **Post-CPRE:** Hay hiperamilasemia en el 50% de las CPRE y síntomas en el 1-10%.
- d) **Postquirúrgica:** En cirugía mayor cardiaca y abdominal. Alta mortalidad (10-45%).
- e) **Hipertrigliceridemia:** Con trigliceridemia >1000 mg/dl. Mecanismo desconocido.
- f) **Idiopática:** Representa el 10% de los casos.
- g) **Fármacos:** Azatioprina, valproato, estrógenos, metronidazol, pentamidina, sulfonamidas, tetraciclinas, eritromicina, trimetropin, nitrofurantoina, diuréticos de asa, tiazidas, metildopa, mesalamina, sulindac, paracetamol, salicilatos, cimetidina, ranitidina, corticoides, Lasparginasa, 6-mercaptopurina, procainamida, cocaína, IECA.
- h) **Infecciones:**
 - Virus: VIH, CMV, parotiditis, Coxackie, EBV, rubeola, varicela, adenovirus.
 - Bacterias: Mycoplasma, Salmonella, Campylobacter, Legionella, Leptospira, TBC.

- Parásitos: Áscaris, Fasciola hepática.
- i) **Traumatismo.**
 - j) **Metabólica:** Hipercalcemia, insuficiencia renal.
 - k) **Obstructiva:** Obstrucción de la papila de Vater (tumores periampulares, divertículo yuxtapapilar, síndrome del asa aferente, enfermedad de Crohn duodenal), coledococoele, páncreas divisum, páncreas anular, tumor pancreático, hipertonia del esfínter de Oddi.
 - l) **Tóxicos:** Organofosforados, veneno de escorpión.
 - m) **Vascular:** Vasculitis (LES, PAN, PTT), hipotensión, HAS maligna, émbolos de colesterol.
 - n) **Miscelánea:** Pancreatitis hereditaria, úlcera duodenal penetrada, hipotermia, trasplante de órganos, fibrosis quística, quemaduras.

CUADRO CLÍNICO (4,5)

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, este es típicamente intenso localizado a nivel de todo el hemiabdomen superior abarcando ambos hipocondrios y epigastrio o difuso irradiándose a dorso en hasta el 50 % de los casos que empeora con la posición supina y que se puede acompañar de náuseas y vómitos que no calman el dolor.

Al examen físico el paciente permanece inmóvil en cama ya que los movimientos exacerban el dolor. La fiebre moderada se ve en el inicio del cuadro mientras que temperaturas de 39 C grados aparecen al segundo o tercer día del inicio de la pancreatitis severa. La taquicardia es frecuente junto con otros signos de depleción del volumen intravascular. El abdomen esta moderadamente distendido, con dolor y defensa a nivel del hemiabdomen superior.

Los signos de Grey Turner (1920) (equimosis en los flancos) y Cullen (1918) (equimosis periumbilical) característicos de la pancreatitis hemorrágica no se ven comúnmente hoy en día solo en el 3 % y se deben al sangrado retroperitoneal.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN PANCREATITIS AGUDA (4,5, 6,7)

Se carece de consenso en la preferencia de alguno. El uso de uno u otro, junto con el juicio clínico, son esenciales para dar seguimiento y tratamiento al paciente.

Ranson (1974)

Sensibilidad 63%, especificidad 76%. Cuando se tienen ≥ 3 puntos es pancreatitis aguda severa. La mortalidad varía según la puntuación del 0.9% (0-2 puntos), 16% (3-4 puntos), 40% (5-6 puntos) y 100% (7-8 puntos).

Ingreso		48 horas de hospitalización	
Edad	>70 años	Caída del hematocrito	>10 puntos
Leucocitos	>18.000	Aumento del BUN	>2 mg/dl
Glucosa	>220 mg/dl	Calcio sérico	<8 mg/dl
LDH	>400 U/l	Déficit base	>5 mMol/l
GOT	>250 U/l	Déficit volumen	>4 L

Cuadro 1

Glasgow (Imrie, 1984 y 1997)

Sensibilidad 72%, especificidad 84%. Los datos pueden recolectarse en el transcurso de las primeras 48 horas, y una puntuación ≥ 3 puntos predice pancreatitis aguda severa.

Criterios de Glasgow de pronóstico de gravedad para la PA

Antes de las primeras 48h del ingreso.

- Leucocitos >15.000 /mm³
- Calcio sérico <8 mg/dl
- Glucemia >180 mg/dl
- Albúmina <3.2 g/l
- BUN >45 mg/dl

- LDH >600 UI/l
- PaO₂ <60 mmHg
- TGP >200 UI/l

INNSZ (1988)

La existencia de más de tres alteraciones indica gravedad:

- taquicardia mayor de 100 lpm;
- hipotensión sistólica menor de 100 mmHg;
- leucocitosis mayor de 16,000/mm³;
- bandemia mayor de 10%;
- hiperglucemia mayor de 200 mg/dL;
- hipocalcemia menor de 8 mg/dL;
- ascitis;
- elevación de BUN mayor de 5 mg/dL en un lapso de 48 horas.

APACHE (1985, validado para pancreatitis aguda en 1990)

Los datos pueden recolectarse en los primeros tres días de su ingreso, y repetirse cada 24 horas. Una puntuación ≥ 8 predice pancreatitis aguda severa. Existen numerosas publicaciones donde se muestra cómo calcular el APACHE-II.

Puntos Fisiologicos

Temperatura	PAM	FC	FR	Hematocrito	Leucocitosis
> o = 41 + 4	> o = 160 + 4	> o = 180 + 4	> o = 50 + 4	> o = 60 + 4	> o = 40 + 4
39-40.9 + 3	130-159 + 3	140-179 + 3	35-49 + 3	50-59.9 + 3	20-39.9 + 2
38.5-38.9 + 1	110-129 + 2	110-139 + 2	25-34 + 1	46-49.9 + 1	15-19.9 = 1
36-38.4 0	70-109	70-109	12-24 0	30-45.9 0	3-14.9 0
34-35.9 - 1	50-69 - 2	55-69 - 2	10-11 - 1	20-29.9 - 2	1-2.9 - 2
32-33.9 - 2	< o = 49 - 4	40-54 - 3	6-9 - 2	< 20 - 4	< 1 - 4
30-31.9 - 3		< o = 39 - 4	< o = 5 - 4		
< o = 29.9 - 4					

Panel Metabolico Basico

Gasometria	PH	HCO3	Na +	K +	Creatinina
Si FiO2 < 0.5	>o=7.7 + 4	> o = 52 + 4	> o = 180 + 4	> o = 7 + 4	> 3.5 + 4
PaO2 > 70 0	7.6-7.69 + 3	41-51.9 + 3	160-179 + 3	6-6.9 + 3	2-3.4 + 3
61-70 -1	7.5-7.59 + 1	32-40.9 + 1	155-159 + 2	5.5-5.9 + 1	1.5-1.9 + 2
55-60 -3	7.33-7.49 0	22-31.9 0	150-154 + 1	3.5-5.4 0	0.6-1.4 0
< 55 -4	7.25-7.32 -2	18-21.9 -2	130-149 0	3-3.4 -1	< 0.6 -2
Si FiO2 > 0.5	7.15-7.24 -3	15-17.9 -3	120-129 -2	2.5-2.9 -2	
A-aD02 > 500 + 4	< 7.15 -4	< 15 -4	111-119 -3	< 2.5 -4	
350-499 + 3			< o = 110 -4		
200-349 + 2					
< 200 0					

Cuadro 2

Atlanta (1992)

Cualquiera de las siguientes condiciones indica pancreatitis aguda severa:

- Falla orgánica múltiple (FOM),
- Complicaciones sistémicas o locales,
- Ranson ≥ 3 o APACHE-II ≥ 8 .

CRITERIOS PARA FALLA ORGANICA MULTIPLE (si presenta dos o más de los siguientes):

- Shock: Presión arterial sistólica < 90 mm Hg
- Insuficiencia respiratoria: PaO2 ≤ 60 mmHg

- Insuficiencia renal: Creatinina sérica >2 mg/dl tras adecuada rehidratación
- Hemorragia digestiva: >500 ml/24h.

COMPLICACIONES LOCALES:

- Necrosis
- Absceso

DIAGNOSTICO

Aun cuando los niveles de amilasa se encuentran elevados y ofrecen una confianza aceptable en el diagnóstico, cuando los niveles de lipasa están elevados (tres veces sobre el valor normal) se prefieren para el diagnóstico de pancreatitis aguda (4,5).

Cuando existe duda, se pueden utilizar estudios de imagen: la tomografía computarizada contrastada provee evidencia adecuada de la presencia o ausencia de pancreatitis. El ultrasonido es útil para determinar la etiología biliar de la pancreatitis. (9,11)

La tomografía computarizada está indicada en aquellos pacientes con falla orgánica persistente, signos de sepsis, o deterioro del estado clínico seis a diez días después de su ingreso. (9,11)

BALTHAZAR (13,14)

A: Páncreas normal

B: Aumento difuso o focal de la glándula (grasa peripancreática), atenuación no homogénea .

C: El grado B, más cambios inflamatorios peripancreáticos leves

D: El grado C, más una colección líquida asociada.

E: Dos o más colecciones líquidas o de gas dentro o adyacentes al páncreas o en retroperitoneo.

RANSON BALTHAZAR (13,14)

Característica	Puntaje
Grado tomográfico	
(A) Páncreas normal	0
(B) Edema de la grasa peripancreática	1
(C) Edema peripancreático	2
(D) Colección peripancreática	3
(E) Dos o más colecciones o gas peripancreático	4
Necrosis	
Ninguno	0
< 1/3	2
> 1/3 < 1/2	4
> 1/2	6
Índice de severidad tomográfico = grado tomográfico + puntaje de necrosis	
	<i>Complicaciones</i>
0-3	8%
4-6	35%
7-10	92%
	<i>Muertes</i>
0-3	3%
4-6	6%
7-10	17%

Cuadro 3

MANEJO Y TRATAMIENTO DEFINITIVO

La restauración rápida del volumen intravascular es una medida terapéutica ampliamente aceptada. En pacientes de edad avanzada, el monitoreo de la presión venosa central permite el reemplazo adecuado de líquidos en relación con los parámetros hemodinámicos y la reserva cardíaca. En sujetos hemodinámicamente inestables o con antecedentes cardiológicos puede ser necesaria la cateterización pulmonar. El compromiso respiratorio puede demandar asistencia ventilatoria mecánica. Control de líquidos estricto, analgesia, oxigenoterapia, control de náuseas y vómito, (4)

La evidencia disponible para el uso de profilaxis antibiótica contra infección de necrosis pancreática es controversial y difícil de interpretar. Algunos estudios muestran beneficio, mientras otros no. Actualmente no existe un consenso sobre

lo anterior. Si decide utilizarse profilaxis antibiótica, debe administrarse por un máximo de 14 días. (15,16)

No hay evidencia conclusiva sobre el uso de nutrición parenteral en todos los pacientes con pancreatitis aguda severa. Sin embargo; es necesario el apoyo nutricional, la administración enteral debe utilizarse si es tolerada. La administración por sonda nasogástrica o nasoyeyunal puede ser efectiva en el 80% de los casos. (12, 17)

La CPRE terapéutica urgente debe realizarse en los pacientes con pancreatitis aguda severa con sospecha de etiología biliar, o cuando presentan colangitis, ictericia, o dilatación de la vía biliar. El máximo beneficio se obtiene al realizarse dentro de las primeras 72 horas después de iniciado el cuadro, requiriendo esfinterotomía aún cuando no se encuentre litiasis biliar. (18, 19)

Todos los pacientes con pancreatitis biliar deben ser sometidos a manejo definitivo de la colelitiasis durante el mismo internamiento o en las siguientes dos semanas. (18,19)

Se debe manejar a todos los pacientes con pancreatitis aguda severa con monitorización continua y sistemas de apoyo en una unidad de cuidados intensivos. (4, 10)

Los pacientes con síntomas persistentes y sospecha de necrosis pancreática infectada deben ser sometidos a una punción con aspiración por aguja fina guiada por tomografía para obtener material de cultivo 7 a 14 días después del inicio del cuadro. (20)

La necrosectomía pancreática está indicada en aquellos pacientes que presentan necrosis pancreática infectada. La elección de la técnica quirúrgica y el manejo postoperatorio subsecuente dependerá de las características individuales y la experiencia del equipo quirúrgico. (4, 10)

Los hospitales deben contar con un departamento especializado para el manejo de este tipo de pacientes, de no ser así, deberá referirse a los pacientes a una unidad con dichas características.(4)

MARCO TEÓRICO

Xin MJ y colaboradores en 2008 publicaron un estudio retrospectivo de 169 pacientes adultos mayores de 60 años con pancreatitis aguda, con el objetivo de investigar y describir la etiología y características clínicas de tal patología en este grupo de edad. Concluyeron que la etiología más común era la biliar y la idiopática a diferencia de lo que reporta la bibliografía para el grupo de edad de menores de 60 años (biliar, etílica, dislipidémica), además de que los adultos mayores presentaron mayor frecuencia de falla orgánica múltiple, pero no de complicaciones locales que los adultos menores de 60 años. (2)

En el 2007 en un estudio retrospectivo, Somasekar y colaboradores publicaron una serie de 47 pacientes adultos mayores con pancreatitis aguda, donde concluyeron que estos pacientes presentan mayor frecuencia de pancreatitis severa y mortalidad, y la etiología más común es la biliar. (1)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los pacientes adultos mayores con diagnóstico de pancreatitis aguda presentaran mayor frecuencia de pancreatitis grave en comparación con los pacientes menores de 60 años con diagnóstico de pancreatitis aguda?

JUSTIFICACIÓN

En múltiples estudios se maneja la edad como uno de los criterios de severidad para pancreatitis aguda, incluso en las clasificaciones actuales utilizadas como los criterios de Ranson, el sistema de puntaje de Imrie, y la escala de evaluación crónica de salud y fisiología aguda (APACHE II), incluyen en sus variables principales la edad.

No existe suficiente evidencia en la literatura que muestre la importancia de la edad en los criterios de severidad de la pancreatitis aguda.

HIPÓTESIS

Los pacientes adultos mayores con diagnóstico de pancreatitis aguda presentarán mayor frecuencia de pancreatitis grave en comparación con los pacientes menores de 60 años con diagnóstico de pancreatitis aguda.

OBJETIVO

OBJETIVO PRINCIPAL:

Describir la frecuencia de pancreatitis aguda grave en la población de adultos mayores en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” con diagnóstico de pancreatitis aguda entre los años 2005-2010, y compararla con la frecuencia de la pancreatitis aguda grave en adultos menores de 60 años.

OBJETIVO SECUNDARIO:

Describir las características de la pancreatitis (etiología, severidad por escala de Ranson y APACHE, necrosis pancreática, falla orgánica múltiple, necesidad de cirugía, mortalidad) de los pacientes mayores de 60 años con pancreatitis aguda

DISEÑO

TRANSVERSAL COMPARATIVO

Comparativo, abierto, observacional, retrospectivo, transversal

MATERIALES Y MÉTODO

Universo de estudio

Pacientes adultos con diagnóstico de pancreatitis aguda que ingresaron a la Clínica de Páncreas de la División de Cirugía General del hospital Dr. Manuel Gea González entre Enero del 2005 a Enero del 2010.

Tamaño de la muestra

Se utilizó la fórmula para diferencia de proporciones:

$$n = (p_1q_1 + p_2q_2) (k) / (p_1 - p_2)^2;$$

$$k = (Z\alpha + Z\beta)^2$$

donde:

$$p_1 = \text{proporción 1} = 0.45$$

$$\alpha = 0.05$$

$$p_2 = \text{proporción 2} = 0.21$$

$$\beta = 0.1$$

$$q_1 = 1 - p_1 = 0.55$$

$$q_2 = 1 - p_2 = 0.79$$

$$k = 8.6$$

entonces:

$$n = [(0.45)(0.55) + (0.21)(0.79)] (8.6) / (0.45 - 0.21)^2$$

$$n = 68$$

Se calculó una muestra de 68 pacientes por grupo esperando encontrar una frecuencia de pancreatitis grave de 45% en los adultos mayores de 60 años o más contra un 21% en pacientes menores de 60 años (2) con un valor de alfa de 0.05 y una potencia de prueba (1-beta) de 0.80.

Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio:

Secuencial

Características de los grupos:

GRUPO A: expedientes de pacientes adultos mayores con edad igual o mayor a 60 años con diagnóstico de pancreatitis aguda.

GRUPO B: expedientes de pacientes adultos con edad entre 18 y 59 años de edad con diagnóstico de pancreatitis aguda.

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión.

Expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de pancreatitis aguda en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión.

Expediente incompleto o falta de seguimiento.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables Independientes: Edad, género, etiología, Ranson, APACHE II, necrosis pancreática, presencia de Falla Orgánica Múltiple.

Variables Dependientes: Pancreatitis leve, pancreatitis grave, requirieron de cirugía, mortalidad.

PROCEDIMIENTO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes registrados en la base de datos de la Clínica de Páncreas del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” entre enero del 2005 a enero del 2010, con el objetivo de comparar las frecuencias de pancreatitis graves, y características clínicas de los pacientes

adultos mayores en comparación con los pacientes no adultos mayores. Los datos se registraran en una hoja de captura. (ver anexo 2)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

Por tener dos o más muestras, se utilizó estadística inferencial.

Para el parámetro principal: desarrollo de pancreatitis grave se utilizó la prueba de Chi cuadrada o Prueba Exacta de Fisher

Para las variables en escala numérica (edad) se utilizó la Prueba de homogeneidad de Varianza; si ésta demuestra homogeneidad, entonces T de Student o Análisis de Varianza; si no hay homogeneidad de varianza se usará estadística no paramétrica.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyeron 442 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda que cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron 242 mujeres (55%) y 200 hombres con edad promedio de 40 años (14-91). La etiología más frecuente fue

biliar en 267 pacientes (60.4%), seguida de etílica en 80 pacientes (18.09%). El promedio de estancia hospitalaria fue de 10 días.

Del total de pacientes, 379 (85.75%) eran menores de 60 años conformando el grupo A, y 63 (14.25%) conformaron el grupo de mayores de 60 años (grupo B).

El grupo A estuvo conformado por 203 mujeres (53.5%) y 176 hombres (46.5%), con edad promedio de 35 años (14-59). La etiología fue biliar en 217 pacientes (57.25%) y etílica en 78 pacientes (20.6%). La estancia hospitalaria promedio en los pacientes del grupo A fue de 10 días.

El grupo B estuvo conformado por 39 mujeres (62%), y 24 hombres (38%). La edad promedio fue de 70.6 años (60 a 91 años). La etiología en los pacientes del grupo B fue biliar en 50 pacientes (79.3%), post-CPRE en 6 pacientes (9.5%), idiopática en 5 pacientes (7.9%) y etílica en 2 pacientes (3.2%). El tiempo de estancia hospitalaria fue en promedio de 12 días.

En la Tabla 1 se muestran los datos demográficos comparativos entre ambos grupos y en la población general.

De la población general, hubo 164 pacientes (37.1%) con pancreatitis severa; de estos pacientes, 134 eran parte del grupo A (35.35%) y 30 del grupo B (47.6%). Al realizar pruebas estadísticas, el valor de p fue de 0.08 para esta variable. El Ranson promedio en la población general fue del 1.8, en el grupo A de 1.72 y en el grupo B de 2.24; con un valor de $p=0.010$. El APACHE II en general fue de 4.04, en el grupo A de 3.4 y grupo B de 7.97, con una p de 0.000 estadísticamente significativa.

La tomografía demostró necrosis pancreática en 66 pacientes del grupo A (17.4%) y en 10 del grupo B (15.82%), con una $p=0.905$.

Veintidós pacientes presentaron falla orgánica múltiple (4.97%), de los cuales 17 eran del grupo A (4.48%) y 5 del grupo B (7.95%), con una $p=0.393$.

La mortalidad reportada en los pacientes estudiados fue del 5.88% (26 pacientes).

Del grupo A fallecieron 19 pacientes (5.01%).

La mortalidad del grupo B fue del 11.11% (7 pacientes). Seis de estos pacientes presentaban cuadro de pancreatitis severa (85.7%), y uno pancreatitis leve (14.3%). La mediana de Ranson fue de 4 y el APACHE II de 13. Cuatro de los pacientes que fallecieron (57.1%) presentaron falla orgánica múltiple. De los 7 pacientes que fallecieron 6 fueron de etiología biliar (85.7%), y uno fue post CPRE (14.3%).

Un paciente del grupo B tuvo que ser intervenido quirúrgicamente por necrosis pancreática infectada; se realizó necrosectomía sin complicaciones, con adecuada evolución postoperatoria.

DISCUSIÓN

La clasificación más aceptada de pancreatitis aguda es la establecida en 1992 en la ciudad de Atlanta. En ella se planteó como aspecto crucial la distinción entre formas leves y graves.

Los episodios leves se caracterizan por la ausencia de complicaciones, existiendo simple edema de la glándula desde la perspectiva morfológica. Las formas graves son aquellas que presentan complicaciones locales o sistémicas. La mortalidad es superior al 5 %, y puede estimarse que alrededor del 20 % de los pacientes presentarán complicaciones.

En los casos graves, la necrosis afecta típicamente al tejido pancreático y estructuras grasas peripancreáticas. Son frecuentes las colecciones inflamatorias que pueden extenderse hasta territorios intraabdominales lejanos al páncreas. Las colecciones pueden circunscribirse en la evolución, dando lugar a la aparición de pseudoquistes. La necrosis puede infectarse de forma difusa, al igual que las colecciones intraabdominales. También es posible la formación evolutiva de abscesos. Tras una respuesta inflamatoria generalizada e intensa, pueden aparecer complicaciones sistémicas, con falla orgánica múltiple. La intensidad de la respuesta sistémica se correlaciona bien con la extensión de la necrosis.

En la actualidad hay varias escalas utilizadas como criterios de severidad de la pancreatitis, entre ellas el Ranson y APACHE II. La sensibilidad de estos

sistemas es cercana al 80 %. Ranson publicó, en 1976, el primer sistema de puntuación de gravedad para pancreatitis aguda, basado en el análisis de múltiples variables clínico-analíticas. El sistema se diseñó para ser empleado transcurridas las primeras 48 horas desde el ingreso e incluye variables como edad, leucocitosis, glicemia, DHL y TGO o AST a su ingreso, y a las 48 horas con disminución del hematocrito, aumento del BUN, disminución del Calcio, exceso de base y secuestro de líquidos. En general se considera que un paciente con tres o más criterios de Ranson debe ser considerado grave.

Otra alternativa es emplear los sistemas habituales de predicción de mortalidad de las unidades de cuidados intensivos. El más utilizado es el denominado APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), en donde las variables medidas son temperatura, presión arterial media, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, nivel de FiO₂, pH arterial, sodio sérico, potasio, creatinina, falla renal aguda, hematocrito, leucocitosis, escala de Glasgow, edad y la presencia de otras comorbilidades asociadas. El nivel de corte de 8 en el APACHE II indica pancreatitis severa, ofreciendo buena sensibilidad, pero escasa especificidad.

Somasekar K. y cols reportaron en el British Journal of Surgery, el manejo de pancreatitis aguda en los ancianos.

En nuestro estudio de los últimos 5 años, la pancreatitis aguda en adultos mayores mostró que de 442 pacientes, 63 pacientes fueron adultos mayores, que equivale a 14.25% del universo. La pancreatitis aguda fue más común en mujeres que en hombres en ambos grupos, pero en especial en el grupo de adultos mayores con 62%, cifra similar a lo publicado (58%) en la literatura médica.

En la mayoría de las publicaciones sobre pancreatitis se menciona a la etiología biliar como la más frecuente con frecuencia de 70%, la cual es similar a la mostrada en nuestro estudio (79.3%). Sin embargo, en nuestra población de adultos mayores fue de 79.3% comparado con un 57.25% en los adultos menores. En el grupo de adultos menores la segunda causa fue la etílica con 20.6% contra 3.17% en el grupo de adultos mayores. A pesar de que se presentan las mismas etiologías como las más comunes en ambos grupos; la incidencia fue diferente

dependiendo el grupo etario, es decir, la etílica fue la segunda causa en el grupo de adultos menores y en el grupo de adultos mayores se presentó como la cuarta causa, de igual manera la etiología postCPRE fue la cuarta causa en adultos menores y la segunda en adultos mayores, y la idiopática se presentó con una frecuencia similar.

En la experiencia de 5 años en el Hospital Dr. Manuel Gea González, los pacientes adultos mayores con diagnóstico de pancreatitis aguda presentaron una frecuencia mayor de pancreatitis grave en comparación con los pacientes menores de 60 años; sin embargo, esto no tuvo significado estadístico (p de 0.08). La frecuencia de eventos graves en adultos mayores publicado previamente es de aproximadamente 45%, muy similar a la presentada en este estudio de 47%, pero también reporta una frecuencia del 21% en adultos menores diferente a la presentada en este estudio de 35.35%. Por lo tanto, en nuestro estudio no se presentó una diferencia significativa para ambos grupos.

Los grupos presentaron porcentajes similares de falla orgánica múltiple y necrosis pancreática, similar a la esperada, sin ser significativo. La mortalidad en nuestra población de adultos mayores fue de 11.11%, comparado con un 25% referido en la literatura médica. Aunque la mortalidad en el grupo de adultos mayores fue el doble que en el grupo control, está no tuvo significado estadístico (11.11% en adultos mayores contra 5.01% de adultos menores). De igual manera, la necesidad de intervención quirúrgica y la estancia hospitalaria entre ambos grupos no mostró una diferencia significativa.

CONCLUSIONES

La frecuencia de eventos de pancreatitis severa fue similar en ambos grupos, al igual que la presentación de falla orgánica múltiple y necrosis pancreática; sin embargo, se encontraron diferencias en las frecuencias de la etiología de la pancreatitis entre los grupos. Si bien, no hubo una diferencia significativa en los porcentajes de mortalidad, se encontró una mayor tendencia de esta en el grupo de mayores de 60 años.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Somasekar. Management of acute pancreatitis in the elderly. *World J Surg* volume 94, sept 2007, p 49
- 2.- Severe acute pancreatitis in the elderly: etiology and clinical characteristics. *World J Gastroenterol* 2008 april 28; 14(16): 2517-2521
- 3.- Norma oficial mexicana nom-167-ssa1-1997 .
- 4.- British Society of Gastroenterology. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;
- 5.- Toouli J, Brook-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;(Suppl 17):S15–39.
- 6.- Bradley EL III. 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;128:586–90.
- 7.- Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340–4.
- 8.- Bank S, Indaram A. Causes of acute and recurrent pancreatitis. Clinical considerations and clues to diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:571–89
- 9.- Uhl W, Roggo A, Kirschstein T, et al. Influence of contrast-enhanced computed tomography on course and outcome in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2002;24:191–7.
- 10.- Beger HG, Bittner R, Block S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986;91:433–8.
- 11.- Balthazar EJ, Freeny PC, van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297–306.
- 12.- Eatock FC, Brombacher GD, Steven A, et al. Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe. *Int J Pancreatol* 2000;28:23–9.

13.- King NK, Powell JJ, Redhead D, et al. A simplified method for computed tomographic estimation of prognosis in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:433–6.

14.- Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223:603–13

15.- Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;126:997–1004.

16.- Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Cochrane Methodology Review). Chichester: UK, John Wiley & Sons Ltd, The Cochrane Library, issue 4, 2003.

17.- Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997;84:1665–9.

18.- Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237–42.

19.- Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988;2:979–83.

20.- Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, et al. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:969–75.

APÉNDICES

1. Definición de variables y escalas de medición

Independientes. (CAUSA)		Dependientes. (EFECTO)	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Cuantitativa, continua Años cumplidos	Pancreatitis: <u>Pancreatitis aguda leve:</u> cuando existe mínima repercusión sistémica y sin complicaciones locales. <u>Pancreatitis aguda grave:</u> es la que se asocia a fallas orgánicas sistémicas o a complicaciones locales como necrosis, pseudoquiste o absceso. Generalmente, es consecuencia de la existencia de necrosis pancreática.	Nominal. Leve/severa
Género	Nominal dicotómica Fem/masc		
Etiología	Nominal politómica Biliar, <i>etélica</i> , dislipidémica, postCPRE, postquirúrgica, infecciosa, farmacológica, traumática, metabólica, obstructiva, tóxica, vascular.		
Ranson	Ordinal 0-9	Requirieron de cirugía	Nominal. Si/no
APACHE II	Ordinal 0-35.	Mortalidad	Nominal. Si/no.
Necrosis pancreática	Nominal, Si/no.		
Presencia de Falla Orgánica Múltiple	Nominal Si/no.		

Tabla 1. Datos demográficos

	<i>Grupo A (n=379)</i>	<i>Grupo B (n=63)</i>	<i>Población general (n=442)</i>	<i>Valor de P</i>
Mujeres/Hombres	203/176 (53.5%)	39/24 (62%)	242/200 (55%)	0.273
Edad	34.9 (14 a 59)	70.6 (60 a 91)	40 (14 a 91)	
Etiología biliar	217 57.25%	50 79.3%	267 60.4%	0.001
Etiología Etílica	78 20.6%	2 3.17%	80 18.09%	0.002
Estancia hospitalaria	9.97 ± 12.13	12.04 ± 16.4	10.27 ± 12.83	0.236

Tabla 2. Datos de Severidad

	Grupo A (n=379)	Grupo B (n=63)	Población general (n=442)	Valor de P
Pancreatitis Severa	134 35.35%	30 47.6%	164 37.1%	0.08
Ranson	1.72 ± 1.49	2.24 ± 1.43	1.8 ± 1.49	0.010
APACHE II	3.4 ± 3.47	7.97 ± 5.01	4.04 ± 4.05	0.000
Necrosis pancreática	66 17.4%	10 15.82%	76 17.19%	0.905
Falla orgánica	17 4.48%	5 7.95%	22 4.97%	0.393
Mortalidad	19 5.01%	7 11.11%	26 5.88%	0.106

ANEXO 1

FIGURA 1.- ALGORITMO DE DISEÑO EXPERIMENTAL

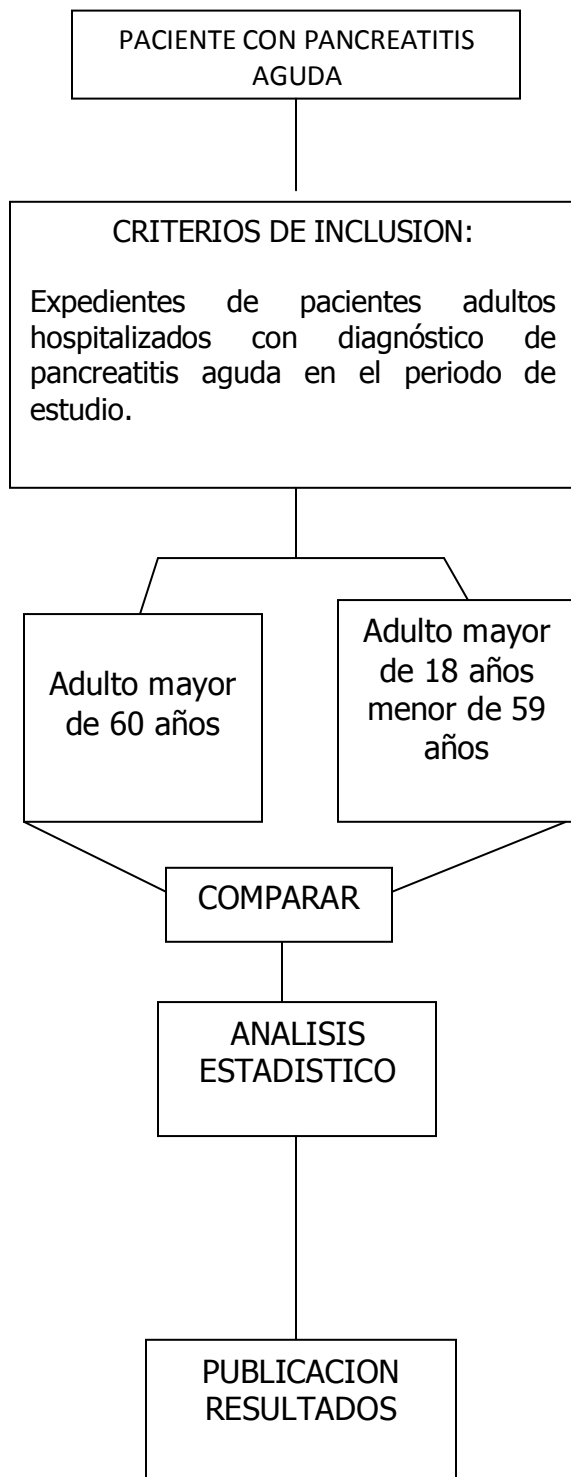
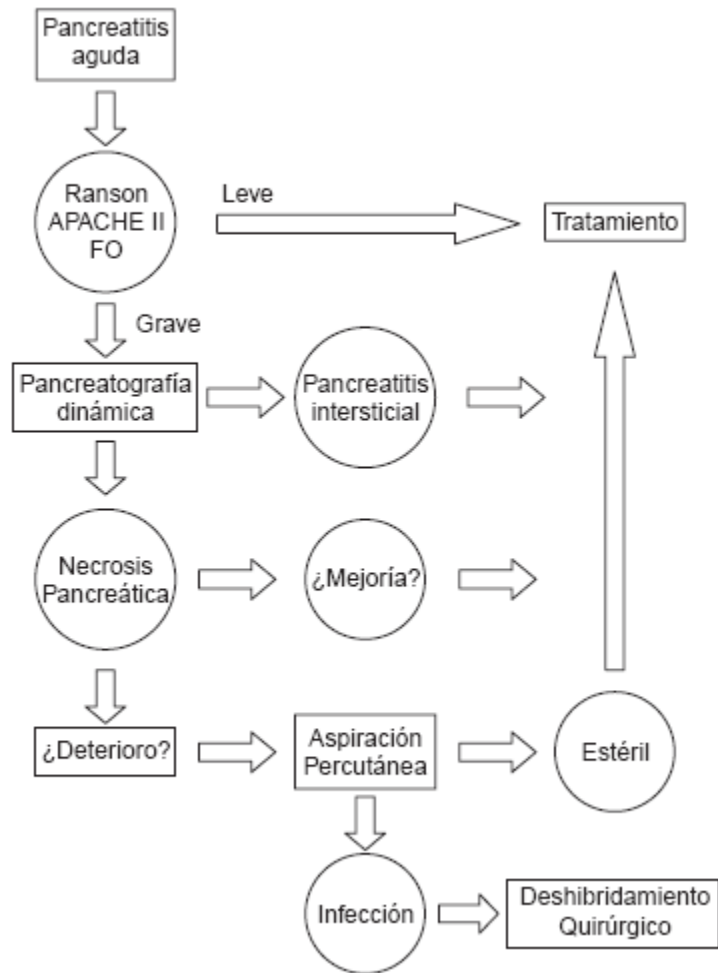


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de pancreatitis aguda



ANEXO 2

NUMERO	NOMBRE	REGISTRO	EDAD	SEXO	ETIOLOGIA	SEVERIDAD	RANSON	APACHE II	FOM	NECROSIS	NECROSECTOMIA	MORTALIDAD
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												