



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA**  
**DR ERNESTO RAMOS BOURS**

**T E S I S**

**NIVELES DE CALCIO SÉRICO Y SU RELACIÓN CON SEVERIDAD EN  
PANCREATITIS BILIAR EN EL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA**

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA GENERAL**

**PRESENTA:**

**Dr. Marco Antonio Gortáez Moreno**

Dr. Fernando Herrera Fernández  
Director médico de tesis

Biol. Nohelia G. Pacheco Hoyos  
Director metodológico de tesis

**Hermosillo, Sonora. Julio 2015**



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.

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

---

DR. FRANCISCO RENÉ PESQUEIRA FONTES  
DIRECTOR GENERAL  
Hospital General del Estado de Sonora  
Tel (662) 259-25-00  
[rpesqui@gmail.com](mailto:rpesqui@gmail.com)

---

DR. JORGE ISAAC CARDOZA AMADOR  
DIRECTOR MÉDICO  
Hospital General del Estado de Sonora  
Tel. (662) 259-25-00  
[jicardoza@hotmail.com](mailto:jicardoza@hotmail.com)

---

DRA. CARMEN A. ZAMUDIO REYES  
JEFA DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN  
Hospital General del Estado de Sonora  
Tel. (662) 259-25-00  
[ensenanzahge@hotmail.com](mailto:ensenanzahge@hotmail.com)

---

DR. JOAQUÍN SANCHÉZGOZÁLEZ  
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL  
Hospital General del Estado de Sonora  
Cel. (662) 276-47-57  
[j\\_sanchez\\_g@yahoo.com](mailto:j_sanchez_g@yahoo.com)

---

DR. FERNANDO HERRERA FERNANDEZ  
DIRECTOR MÉDICO DE TESIS  
Hospital General del Estado de Sonora  
Cel. (662) 268-90-49  
[fernandoherreraf@hotmail.com](mailto:fernandoherreraf@hotmail.com)

---

BIOL. NOHELIA G. PACHECO HOYOS  
DIRECTOR METODOLÓGICO DE TESIS DE  
LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN  
Hospital General del Estado de Sonora  
Tel. (662) 259-25-00, Cel. (662) 113-32-49  
[noheliapachecoh@gmail.com](mailto:noheliapachecoh@gmail.com)

---

DR. MARCO ANTONIO GORTÁREZ MORENO  
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE CIRUGÍA GENERAL  
Hospital General del Estado de Sonora  
Tel. (662) 229-44-89  
[gomm\\_85@hotmail.com](mailto:gomm_85@hotmail.com)

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco en general a mi familia por el apoyo incondicional que he recibido, desde que esta aventura inició hace algunos años. Mis padres mis principal cimiento, gracias por su paciencia, sacrificios y sobre todo enseñanzas que sin ellas no hubiera podido salir adelante, a mis hermanos que siempre han estado ahí para darme una mano cuando más lo necesito, mis abuelos que desgraciadamente no han podido ver la culminación de esta etapa de mi vida ya que se me adelantaron en el camino pero sé que desde donde están me mandan sus bendiciones, mis tíos, primos, sobrinos que de alguna u otra manera sin su apoyo incondicional no hubiera logrado nada.

## **DEDICATORIA**

A mis padres Antonio Gortáez Méndez y María Norma Moreno Grijalva a manera de agradecimiento y para devolverles un poco de lo mucho que me han dado desde que la locura entró en mí y tome la decisión de ser médico, ya que en todo momento estuvieron ahí, para darme su apoyo incondicional en momentos en los cuales no hubiera salido adelante sin su presencia.

Muchas Gracias.

- El individuo ha luchado siempre para no ser absorbido por la tribu. Si lo intentas, a menudo estarás solo, y a veces asustado. Pero ningún precio es demasiado alto por el privilegio de ser uno mismo.

- **Friedrich Nietzsche**

## **ÍNDICE**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	10
---------------------	----

### **CAPÍTULO I.**

1.1 Marco Teórico	12
1.2 Causas de pancreatitis	16
1.3 Fisiopatología	17
1.4 Factores que determinan la gravedad de la pancreatitis	19
1.5 diagnóstico	21
1.6 Datos de laboratorio	23
1.7 Ecografía	23
1.8 Signos pronósticos tempranos	24
1.9 Marcadores bioquímicos	27
1.10 Tomografía computada	28
1.11 Tratamiento	29
1.12 Tratamiento de la pancreatitis biliar	29

### **CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODO**

2.1 Planteamiento del problema	34
2.2 Pregunta de investigación	34
2.3 Diseño de estudio	34
2.4 Población	34
2.5 Periodo de estudio	35
2.6 Tamaño de muestra	35
2.7 Criterios de selección	35
2.8 Aspectos éticos	36
2.9 Recursos empleados	36
2.10 Análisis de debilidades y fortalezas	37
2.11 Descripción de variables	38
2.12 Descripción general del estudio	39
2.13 Análisis estadístico	40

### **CAPÍTULO III. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES**

3.1 Resultados	41
3.2 Discusión	43
3.3 Conclusiones	47

<b>LITERATURA CITADA</b>	48
--------------------------	----

## RESUMEN

La pancreatitis aguda es una enfermedad frecuente. En esta enfermedad se produce una inflamación aguda del páncreas que puede cesar en este punto e ir seguida de fenómenos de reparación y cicatrización o, menos frecuentemente, de una respuesta inflamatoria sistémica que puede producir la afectación de otros sistemas (circulatorio, respiratorio o excretor renal) dando lugar al desarrollo de falla orgánica múltiple e incluso la muerte del paciente.

Aunque se ha comprobado la relación de la pancreatitis aguda con una enfermedad acalculosa de las vías biliares, los cálculos de estas últimas (coledocolitiasis) representan la forma más común de anormalidad biliar. Aún no se aclara por completo el mecanismo causante de la pancreatitis por un cálculo por lo cual existen varias teorías al respecto.

Se realiza el presente estudio con la finalidad de revisar la severidad de la Pancreatitis biliar aguda y su relación con los niveles de calcio sérico como factor pronóstico de severidad.

Se revisaron expedientes de pacientes los cuales presenten el diagnóstico de pancreatitis biliar en el periodo de enero a diciembre de 2014, obteniendo los siguientes resultados: 72 pacientes fueron seleccionados, los cuales presentaban completos los criterios de inclusión para este estudio, 19 eran del sexo masculino 26.4% y 53 del sexo femenino 73.6%, en el rango de los 17 hasta los 81 años con una media 40.97 años, se cuantificó el nivel de calcio sérico al ingreso y a las 48 horas de iniciado el padecimiento, el calcio sérico al ingreso varió desde 6.4 mg/dL hasta 11.3mg/dL con una media en 8.8069mg/dL, a las cuarenta y ocho horas las mediciones de calcio se presentaron desde 6.3mg/dL hasta 10.5mg/dL una media calculada en 8.2986mg/dL. Se valoró estudios tomográficos del 100% de los pacientes, 42 paciente presentaron pancreatitis leve lo que representa 58.3%, 24 paciente pancreatitis moderada lo que representa el 33.3% y por último el 8.4% (6 pacientes) pancreatitis severa. Los niveles de calcio y la severidad observada no difieren



significativamente entre ellas. El valor de Chi cuadrado fue 1.6888 que difiere del valor crítico esperado de 5.99, Por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis de no correlación. Lo anterior, indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre calcio y la severidad de la pancreatitis.

## **ABSTRACT**

Acute pancreatitis is a common disease. In this disease acute inflammation of the pancreas may stop at this point and be followed by repair and scarring phenomena or, less frequently, a systemic inflammatory response that can cause disease in other systems (circulatory, respiratory or renal excretory occurs ) leading to the development of multiple organ failure and even death.

Although it has established a relationship of acute pancreatitis with a acalculous biliary tract disease, calculations of the latter (choledocholithiasis) represent the most common form of biliary abnormalities. Not yet completely clarified mechanism causing pancreatitis calculation for which there are several theories.

This study in order to check the severity of acute biliary pancreatitis and its relation to serum calcium levels as a predictor of severity.

Records of patients who presented the diagnosis of gallstone pancreatitis in the period from January to December 2014 were reviewed, with the following results: 72 patients were selected, which had full inclusion criteria for this study, 19 were male 26.4% and 53 female 73.6%, in the range of 17 to 81 years with an average 40.97 years, the level of serum calcium to admission and 48 hours of starting condition, was quantified ranged income from 6.4 mg / dL to 11.3mg / dL with a mean 8.8069mg / dL, to forty-eight hours, the calcium measurements were presented from 6.3mg / dL to 10.5mg / dL in a calculated 8.2986mg / dL average. Tomographic studies 100% of patients were performed, 42 patients had mild pancreatitis which represents

58.3%, 24 patients moderate pancreatitis accounting for 33.3% and finally 8.4% (6 patients) severe pancreatitis was assessed. Calcium levels and severity observed did not differ significantly between them. The chi-square value was 1.6888 which differs from the expected 5.99 critical value, therefore, can not reject the hypothesis of no correlation. This indicates that there are no statistically significant differences between calcium and severity of pancreatitis.

## INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es la inflamación aguda del páncreas; representa un reto diagnóstico en pacientes con dolor abdominal y, en caso de complicaciones eleva la morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios. 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% Whitcomb y cols. En México no se tienen datos estadísticos completos, pero se sabe que en 2001 fue la decimoséptima causa de mortalidad, con una prevalencia de 3%, Sánchez-Losada y cols. La pancreatitis aguda leve se presenta en 80% de los casos y la pancreatitis aguda severa en el 20% restante. La mortalidad por pancreatitis aguda leve es menor de 5-15%, y por pancreatitis aguda severa es hasta 25-30%, Ortega y cols. La causa más común es por alcoholismo en hombres, y por litiasis vesicular en mujeres. En México 49% de las pancreatitis agudas son de etiología biliar y 37% son alcohólicas.

La mortalidad tiene un patrón bifásico pues la mitad de las muertes tempranas ocurren en los primeros 14 días, mientras que las muertes tardías suceden en los primeros tres meses. La hipocalcemia es multifactorial y se atribuye a la saponificación del calcio con ácidos grasos libres, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, así como aumento de secreción de calcitonina. Las complicaciones sistémicas pueden ser la insuficiencia orgánica múltiple y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Las más severas suelen ser las pulmonares (derrame pleural, síndrome de dificultad respiratoria), que tienen una incidencia de 15-55% en pancreatitis aguda severa. Se ha documentado la participación de la ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular-1) en la progresión del daño pulmonar que complica a la pancreatitis aguda. Las complicaciones locales pueden ser: necrosis de células acinares, absceso y formación de pseudoquiste, hasta 57%

de pacientes hospitalizados tendrán colecciones líquidas. La infección de la necrosis pancreática es monomicrobiana en 75% de los casos, y suele ser por E. coli, Pseudomonas, Klebsiella y Enterococcus spp. La infección fúngica ocurre en 9% de las necrosis pancreáticas.

En el presente trabajo realizaremos un estudio retrospectivo en el cual se revisaran expedientes de pacientes que presentaron el diagnóstico de pancreatitis biliar desde enero a diciembre de 2014, con la intención de revisar niveles de calcio sérico así como estudios tomográficos para realizar una correlación entre dichos niveles de calcio y la severidad presentada en los estudios tomográficos realizados en los pacientes del Hospital General del Estado Ernesto Ramos Bours.

No se cuenta con estadísticas confiables en nuestro país y menos en nuestro estado, pero en nuestro hospital el diagnóstico de pancreatitis aguda asociado a litiasis biliar es una patología muy frecuente, y la identificación temprana de severidad es útil para evitar complicaciones fatales instaurando un manejo agresivo temprano.

## **CAPÍTULO I**

### **1.1 MARCO TEÓRICO**

La pancreatitis aguda es una enfermedad frecuente. En esta enfermedad se produce una inflamación aguda del páncreas que puede cesar en este punto e ir seguida de fenómenos de reparación y cicatrización o, menos frecuentemente, de una respuesta inflamatoria sistémica que puede producir la afectación de otros sistemas (circulatorio, respiratorio o excretor renal) dando lugar al desarrollo de falla orgánica múltiple e incluso la muerte del paciente. A ello contribuye también la aparición de infecciones pancreáticas debido a un fenómeno de traslocación bacteriana Pandol y colaboradores.

Por lo regular, la pancreatitis inicia por varios factores que incluyen cálculos biliares, alcohol, traumatismo e infecciones y en algunos casos es hereditaria Davenport y colaboradores. Con gran frecuencia, los pacientes con pancreatitis aguda sufren complicaciones adicionales, como sepsis, choque e insuficiencias respiratoria y renal que tienen como resultado una gran morbilidad y mortalidad. En Estados Unidos ocurren cada año alrededor de 300 000 casos, de los cuales del 10 al 20% son graves y representan más de 3 000 muertes. La pancreatitis es un factor contribuyente en 4000 muertes anuales adicionales y provoca una carga económica superior a 2 000 millones de dólares en los costos de la salud en Estados Unidos cada año Saluja y cols 2003.

A pesar de la gran investigación que se lleva a cabo sobre esta enfermedad, aún no se comprenden por completo los mecanismos fisiopatológicos. Esto puede atribuirse en parte a la falta de acceso relativo a material clínico para estudios experimentales, que condujo al desarrollo de varios modelos de pancreatitis experimental con los que se valoran sus causas, fisiopatología y regímenes terapéuticos.

Aunque se ha comprobado la relación de la pancreatitis aguda con una enfermedad acalculosa de las vías biliares, los cálculos de estas últimas (coledocolitiasis) representan la forma más común de anormalidad biliar. Aún no se aclara por completo el mecanismo causante de la pancreatitis por un cálculo, si bien siempre se han implicado estos últimos desde la observación de Opie en 1901. Este investigador notificó el caso de dos pacientes que murieron por pancreatitis aguda con cálculos impactados en el ámpula de Váter. Tal hallazgo llevó a proponer la “hipótesis de un conducto común”, según la cual un bloqueo después de la unión de los conductos biliar y pancreático provoca flujo de bilis al páncreas, el cual a continuación se lesiona por la acción detergente de las sales biliares.

Entre las objeciones relevantes de esta teoría figura el hecho anatómico real de que la mayor parte de los individuos tiene un conducto común tan corto que un cálculo localizado en ese sitio bloquearía los conductos pancreático y biliar y aislaría con efectividad los dos sistemas. Más aún, la presión hidrostática en el conducto biliar es más baja que en el pancreático, un estado que favorecería el flujo anormal de jugo pancreático al conducto biliar y no en la dirección opuesta. En animales experimentales se reconoció que el flujo normal de bilis a través del conducto pancreático no obstruido no causa pancreatitis aguda (aunque la inyección retrógrada forzada de bilis al páncreas produce una lesión similar a la de la pancreatitis aguda), lo cual refuerza las observaciones mencionadas.

Otro mecanismo ocasional propuesto postula que el paso de un cálculo a través del esfínter de Oddi lo torna incompetente de forma momentánea y permite el reflujo de jugo duodenal que contiene enzimas digestivas activadas hacia el sistema ductal pancreático. No obstante, es dudoso que el tiempo de tránsito a través del esfínter de Oddi sea lo bastante prolongado para ocasionar una incompetencia suficiente. Por último, aún persiste la observación

de que los procedimientos, como la esfinterotomía, diseñados para tornar incompetente el esfínter, no causan pancreatitis. Acosta y cols. Por consiguiente, aunque es razonable desechar un esfínter de Oddi incompetente como factor causal de la pancreatitis aguda, no es tan simple rechazar el papel de los cálculos biliares. Un estudio clínico demostró que 88% de los individuos con pancreatitis aguda eliminó cálculos biliares por las heces en el transcurso de 10 días luego del ataque. Esto contrasta con sólo 11% de los enfermos con cálculos biliares que no tienen pancreatitis, lo que sugiere que el proceso de eliminación de un cálculo biliar puede relacionarse con el desarrollo de pancreatitis aguda (Acosta et al., 1974.)

Esta información justifica investigar un factor causal más probable que el flujo retrógrado anormal de bilis o jugo duodenal al páncreas. Un fenómeno común que comparten la enfermedad litiasica biliar y otros padecimientos que provocan pancreatitis aguda, como la infestación helmíntica del conducto pancreático o su bloqueo por tumores, es la hipertensión ductal que resulta de la secreción exocrina constante a un conducto pancreático obstruido, Acosta et al., 1974. Se ha propuesto una explicación mecánica simple por la cual la presión intraductal elevada da lugar a la rotura de conductillos más pequeños y fuga de jugo pancreático al parénquima. Pese a que el pH del líquido del conducto pancreático se conserva entre 8 y 9 por la secreción de bicarbonato, el pH intersticial de 7 en el tejido pancreático favorece la activación de proteasas cuando ocurre extravasación transductal de líquido, Steer et al., 1998. Si bien, es probable que la obstrucción e hipertensión ductales pancreáticas sean factores iniciales en el origen de la pancreatitis aguda, aún se investiga el mecanismo por el que la hipertensión ductal inicia la lesión pancreática. Aunque todavía no se aclaran los factores mecánicos que inician el proceso, en la actualidad se acepta más la teoría de colocalización, como el mecanismo celular de la pancreatitis aguda, Steer y Saluja 1998.

En el páncreas normal, los zimógenos digestivos inactivos y las hidrolasas lisosómicas están separados en organelos distintos. No obstante, en respuesta a una obstrucción ductal, hipersecreción o agresión celular, estas dos clases de sustancias se localizan inapropiadamente en una estructura vacuolar dentro de las células acinares pancreáticas. Se ha postulado una cascada en la que el tripsinógeno se halla en forma concurrente con la catepsina B para producir tripsina activada, que a su vez activa a los otros zimógenos digestivos. Estas enzimas digestivas activas inician a continuación la autodigestión dentro de las células acinares pancreáticas, lo cual conduce a la pancreatitis.

La hipocalcemia se ha asociado a la severidad de la Pancreatitis Aguda, pero su etiopatogenia ha sido motivo de discusión por décadas. Langerhans, en 1890, observó depósitos de calcio en áreas de necrosis grasa, Edmondson, en 1944, postuló que la hipocalcemia es debida a la formación de jabones de calcio.

Se ha reportado aumento de la hormona paratiroidea en pacientes con hipocalcemia y normocalcemia que indican que el agotamiento de la hormona paratiroidea es el principal factor inductor de hipocalcemia persistente en Pancreatitis Aguda. Condon et al., 1975.

En estudios de modelos experimentales de Pancreatitis Aguda en animales, se ha observado que las concentraciones de calcio ionizado y calcio total disminuyen de 6 a 18 horas después de la inducción de pancreatitis, debido a la acumulación de calcio en tejidos blandos, Imrie. et al., 2002.



## 1.2 CAUSAS DE PANCREATITIS

La pancreatitis aguda es un tema complejo porque suelen relacionarse muchos factores diferentes en el origen de esta enfermedad y en ocasiones no se identifican los elementos etiológicos. Ochenta a 90% de los casos depende de dos factores: cálculos de vías biliares y alcoholismo. El restante 10 a 20% lo constituyen una enfermedad idiopática o una diversidad de causas, entre ellas traumatismo, operación, fármacos, herencia, infección y toxinas, (Yeo et al., 2000).

Dentro de las causas comunes: Litiasis Vesicular, Alcohol, Hipetrigliceridemia, Colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) en particular después de la práctica de manometría de las vías biliares, traumatismo (en particular el no penetrante de abdomen), estado posoperatorio (estado posterior a operaciones abdominales y no abdominales), fármacos (azatioprina, 6 mercaptopurina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclina, ácido valpróico, fármacos contra VIH), disfunción del esfínter de Oddi.

Causas poco comunes: Vasculares y vasculitis (estados de isquemia-hipoperfusión después de operaciones de corazón), conjuntivopatias y purpura trombocitopénica trombótica, cáncer de páncreas, hipercalcemia, divertículo periampular, páncreas dividido, pancreatitis hereditaria, fibrosis quística, insuficiencia renal.

Causas raras: infecciones (parotiditis, por virus coxackie o citomegalovirus, echovirus y parásitos), autoinmunitarias (como síndrome de Sjogren).

Causas por considerar en personas con crisis recurrentes de pancreatitis aguda sin un origen evidente: Enfermedad oculta de las vías biliares o conductos pancreáticos (en particular microlitiasis, sedimento), fármacos, Hipetrigliceridemia, páncreas dividido, cáncer de páncreas, disfunción del esfínter de Oddi, fibrosis quística, causas idiopáticas.

### 1.3 FISIOPATOLOGÍA

La pancreatitis aguda ocurre en grados variables de gravedad y sus determinantes son multifactoriales. El concepto general que prevalece en la actualidad aduce que la enfermedad inicia con la activación de zimógenos digestivos dentro de células acinares, los cuales las lesionan. Estudios sugieren que es posible determinar la gravedad final de la pancreatitis resultante por los acontecimientos que tienen lugar en un momento posterior a la lesión de las células acinares. Es posible mencionar incorporación y activación de células inflamatorias y generación y liberación de citosinas y otros mediadores químicos de la inflamación, Saluja et al., 1999.

En condiciones fisiológicas, el páncreas sintetiza gran cantidad de proteínas. La mayor parte la constituyen enzimas digestivas. Debido a que el páncreas exocrino libera varias enzimas potencialmente perjudiciales para sí mismo, este órgano previene su auto digestión al reunir de forma intracelular los precursores inactivos de estas enzimas, llamadas proenzimas o zimógenos, que a continuación se transportan y secretan fuera de la glándula. Su activación se lleva a cabo de manera segura en el duodeno, en donde la enzima enteropeptidasa (o enterocinasa) del borde en cepillo activa el tripsinógeno y la tripsina resultante activa en seguida a los otros zimógenos en una reacción en cascada, (Saluja et al., 2004).

Para proteger más al páncreas de estas enzimas digestivas perjudiciales en potencia, éstas se segregan desde el espacio citoplásmico en las células acinares encerradas en organelos unidos a la membrana llamados gránulos de zimógeno. Otro medio de protección lo proporciona la síntesis de inhibidores de tripsina, que se transportan y almacenan junto con las enzimas digestivas zimógenas. Estas últimas están disponibles para inhibir cantidades pequeñas de tripsinógeno activado de manera prematura dentro de células acinares pancreáticas. Muchas

veces se asume que la pancreatitis aguda ocurre cuando se altera este proceso y se lesiona la glándula por acción de las enzimas que produce, activadas de forma errónea. Esta teoría se basa en tres premisas: a) las enzimas del duodeno activadas pueden digerir el páncreas, b) durante una pancreatitis se encuentran en el páncreas enzimas digestivas activadas y c) los datos histológicos de la pancreatitis sugieren necrosis por coagulación; pero, aún no se han comprendido del todo el (los) mecanismo(s) de la activación errónea, (Van Acker et al., 2002).

Mediante varios modelos diferentes, la investigación reciente se ha enfocado en la causa del mecanismo de activación. Se ha observado que durante el desarrollo de la pancreatitis no se afectan la síntesis ni el transporte intracelular de enzimas digestivas, pero sí está reducida en grado notable la producción secretora de enzimas pancreáticas. En un momento muy incipiente dentro del desarrollo de la enfermedad (poco después del inicio, pero antes de que sean obvias las alteraciones morfológicas o bioquímicas), las enzimas digestivas se localizan en vacuolas citoplásmicas que también contienen la hidrolasa lisosómica catepsina B, que activa al tripsinógeno. Más aún, se ha identificado la activación intracelular del tripsinógeno de manera sincronizada con el fenómeno de colocalización. Por otra parte, esta hipótesis ha recibido apoyo porque en fecha reciente se observó en dos modelos experimentales de pancreatitis que la inhibición de la actividad de la catepsina B por el inhibidor altamente específico CA-074me protege contra la activación del tripsinógeno dentro de células acinares y evita la pancreatitis, (Hashimoto et al., 2008).

Estudios sugieren (Hashimoto et al., 2008) que se activa el tripsinógeno porque se colocaliza de modo erróneo en vacuolas citoplásmicas con la catepsina B. Por lo tanto, se crea la oportunidad para autodigestión, aunque todavía no se comprende bien el mecanismo por el cual la tripsina activada en forma prematura causa lesión y muerte de células acinares. Estudios

recientes sugieren que una vez que la tripsina se activa dentro de las vacuolas colocalizadas (que parecen similares a las descritas hace poco como vacuolas autofágicas), media la permeabilidad de estos organelos y hace que liberen su contenido al citosol. La catepsina B es una de las enzimas liberadas al citosol durante la pancreatitis. Una vez en el citosol, inicia la muerte celular por apoptosis mediante la permeabilización de las membranas mitocondriales, lo que permite que se libere el citocromo c hacia el citosol. Esto inicia la cascada apoptósica y conduce a la muerte de las células acinares.

#### **1.4 FACTORES QUE DETERMINAN LA GRAVEDAD DE LA PANDREATITIS**

En clínica, la gravedad de la pancreatitis aguda varía de manera notoria. Algunos individuos presentan una forma leve de la enfermedad que remite sola, en tanto que otros sufren un ataque más grave y en ocasiones fatal. Las causas que influyen en la gravedad de la pancreatitis son diversas, pero su identificación tiene una gran importancia terapéutica, ya que su atención puede disminuir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la enfermedad. Por lo general se piensa que la pancreatitis se inicia con la activación intrapancreática de las enzimas digestivas cimógenas, una lesión de la célula acinar y la activación de factores de transcripción, como factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y AP-1. Esto conduce a su vez a la producción de factores proinflamatorios, necrosis de células acinares, síndrome de reacción inflamatoria sistémica y disfunción de órganos a distancia que incluye una lesión pulmonar manifestada con frecuencia por el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

La gravedad final de la pancreatitis aguda depende de la extensión de la reacción inflamatoria sistémica y varias citocinas y quimiocinas y sus receptores que tienen una función primordial en la activación y migración de las células inflamatorias hacia el sitio afectado.

Además de las células del sistema inmunitario, como los neutrófilos, durante la pancreatitis las células acinares pancreáticas también son una fuente de mediadores inflamatorios. En los últimos años aumentó con rapidez la lista de factores que se vinculan con pancreatitis y una lesión pulmonar concurrente, entre ellos factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , proteína quimiotáctica de monocitos 1, M $\alpha$ 1, interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), factor activador de plaquetas (PAF, platelet activating factor), sustancia P, moléculas de adherencia (molécula de adherencia intercelular 1 [ICAM-1] y selectinas), IL-6, IL-8, IL-10, C5a, receptor CCR1 y sus ligandos, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, factor inhibidor de la migración de macrófagos, COX-2, prostaglandina E1, óxido nítrico y especies reactivas del oxígeno. Además, varios estudios recientes se han centrado en el papel protector que tienen las proteínas de choque térmico en la pancreatitis Makhija et al., 2002. La gravedad final de la pancreatitis y la lesión pulmonar concurrente dependen del equilibrio entre los factores proinflamatorios y antiinflamatorios Dawra et al., 2008.

Se han estudiado varios regímenes terapéuticos dirigidos a reducir la reacción inflamatoria e incluyen anticuerpo antifactor de necrosis tumoral alfa, antagonistas del receptor de IL-1, anticuerpos anti-ICAM-1 y anti-CD3, IL-10, acetil hidrolasa del PAF recombinante, y el antagonista de calcineurina FK506. Estudios recientes también indican que el receptor tipo Toll 4 es importante para determinar la gravedad de la pancreatitis aguda. El TLR4 inicia una vía de señalización compleja cuando interactúa con lipopolisacáridos que genera una respuesta proinflamatoria. Los ratones en los que se elimina TLR4 por mecanismos genéticos tienen una reducción significativa de la pancreatitis; esto sugiere que TLR4 es un promotor importante de la inflamación. Sin embargo, este efecto parece independiente de los lipopolisacáridos y es

probable que esté mediado por un agonista de TLR4 hasta ahora desconocido. Es factible que los antagonistas de TLR4 sean un tratamiento adecuado contra la pancreatitis.

Una alternativa para prevenir o reducir la gravedad de la pancreatitis consiste en inhibir los dos acontecimientos iniciales de la pancreatitis, la activación intrapancreática de tripsinógeno y la del NF- $\kappa$ B. Los agentes que previenen de forma específica un incremento de la actividad de tripsina, sea por inhibición de la activación del tripsinógeno y colocalización (p. ej., dosis bajas de wortmannina, inmersión en agua y estrés térmico) o supresión de la actividad de la catepsina B (E64d o CA074me), redujeron con éxito la gravedad de la pancreatitis en modelos experimentales de roedores, Hietaranta et al., 2001.

El estrés térmico previo (y la arsenita) y el estrés por inmersión en agua, que aumentan las proteínas de choque térmico 70 y 60, respectivamente, no sólo previenen la activación de tripsinógeno inducida por ceruleína sino que también anulan la activación de NF- $\kappa$ B inducida por ceruleína en el páncreas y protegen contra la pancreatitis.<sup>43</sup> Aún es necesario verificar estos estudios en el medio clínico.

## **1.5 DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico clínico de pancreatitis es de exclusión. Los otros padecimientos de la parte superior del abdomen que pueden confundirse con pancreatitis aguda incluyen úlcera péptica perforada, obstrucción gangrenosa de intestino delgado y colecistitis aguda. Debido a que estas formas suelen tener un resultado final fatal sin la operación, en el pequeño número de casos en que persiste la duda está indicada una intervención quirúrgica de urgencia. Todos los episodios de pancreatitis aguda se inician con dolor intenso, por lo general después de una comida abundante. El dolor es epigástrico, pero puede aparecer en cualquier parte del abdomen o en la

parte inferior del tórax. Por lo regular se describe como “puñalada” o “transfictivo” hacia la espalda y se alivia cuando se inclina el paciente hacia adelante. Precede el inicio de náuseas y vómitos y a continuación, tras vaciar el estómago, son frecuentes las arcadas. El vómito no alivia el dolor, que es más intenso en la pancreatitis necrosante que en la edematosa.

Un episodio de inflamación aguda del páncreas en un sujeto con pancreatitis crónica conocida se acompaña de los mismos síntomas. En la exploración, el individuo puede mostrar taquicardia, taquipnea, hipotensión e hipertermia. En la pancreatitis no complicada la temperatura está sólo apenas elevada. Es posible observar defensa voluntaria e involuntaria en la región epigástrica. No existen ruidos intestinales o están disminuidos. Casi nunca se palpa una masa. El abdomen puede estar distendido con líquido intraperitoneal y es posible el derrame pleural, en particular en el lado izquierdo. Con la agravación de la enfermedad, la pérdida de líquidos intravasculares puede poner en peligro la vida como resultado del secuestro de líquido edematoso en el retroperitoneo. La hemoconcentración aumenta a continuación el hematocrito; sin embargo, también puede haber hemorragia hacia el retroperitoneo o la cavidad peritoneal.

En algunas personas (alrededor de 1%) es posible que la sangre de la pancreatitis necrosante se disique a través de los tejidos blandos y se manifieste por una pigmentación azulosa alrededor del ombligo (signo de Cullen) o en los flancos (signo de Grey Turner). La pérdida grave de líquidos puede provocar hiperazoemia prerrenal con aumento de las concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y creatinina. También se observan hiperglucemia, hipoalbuminemia e hipocalcemia, suficiente en algunos casos para producir tetania.

## **1.6 DATOS DE LABORATORIO**

El diagnóstico de la pancreatitis suele establecerse por la detección de aumento de las concentraciones séricas de amilasa. Valores tres o más veces por encima del normal prácticamente aseguran el diagnóstico si se excluyen enfermedad manifiesta de las glándulas salivales y perforación e infarto intestinal. Sin embargo, no parece que exista una relación clara entre la gravedad de la pancreatitis y el grado de elevación de la amilasa sérica. Los valores de la amilasa sérica total tienden a normalizarse tras 48 a 72 horas, incluso cuando persisten los signos de pancreatitis. No obstante, los valores de isoamilasa y lipasa persisten elevados de 7 a 14 días.

Es importante recordar que las elevaciones de amilasa sérica y urinaria ocurren en muchas otras enfermedades además de la pancreatitis. Hay que señalar que los pacientes con acidemia (pH arterial menor igual a 7.32) pueden tener elevaciones falsas de amilasa sérica. La actividad de la lipasa sérica aumenta de manera paralela a la propia amilasa, y la determinación de ambas enzimas aumenta el rendimiento diagnóstico. Los valores elevados de lipasa o tripsina sérica suelen ser diagnósticos de pancreatitis aguda; estas pruebas son especialmente útiles en los pacientes con hiperamilasemia de origen no pancreático. Cuando están presentes, valores muy elevados de amilasa en líquido peritoneal o pleural ( $>1500$  nmol/L ó  $>5000$ U/100ml), también son muy útiles para establecer el diagnóstico.

## **1.7 ECOGRAFÍA**

El examen del abdomen con ecografía es el mejor medio para confirmar la presencia de cálculos biliares cuando se sospecha pancreatitis biliar. De igual modo, reconoce dilataciones ductales extrapancreáticas y revela edema y tumefacción del páncreas y acumulaciones peripancreáticas de líquido. No obstante, en casi 20% de los pacientes, el examen con ecografía



no proporciona un resultado satisfactorio por la presencia de gas intestinal, que puede oscurecer las imágenes sonográficas del páncreas Kraft et al., 2003. En el diagnóstico de pancreatitis se utiliza más a menudo la Tomografía Computada del páncreas. Se indica TC para distinguir las formas más leves (no necróticas) de las más graves (necrosantes o infectadas) en individuos cuyo cuadro clínico da lugar a la sospecha de una anormalidad avanzada.

### **1.8 SIGNOS PRONÓSTICOS TEMPRANOS**

En 1974 Ranson identificó una serie de signos pronósticos para el reconocimiento temprano de pacientes con pancreatitis grave. De estos 11 parámetros objetivos, cinco se miden al momento del internamiento, en tanto que los seis restantes se valoran en el transcurso de 48 horas tras el ingreso. La morbilidad y mortalidad de esta enfermedad se relacionan de forma directa con el número de signos que existen. Si la cifra de signos de Ranson positivos es menor de 2, la mortalidad es casi siempre de 0; con 3 a 5 signos positivos aumenta la mortalidad 10 a 20%. La tasa de mortalidad es >50% cuando hay más de siete signos de Ranson positivos. Aunque son útiles los signos pronósticos para determinar la gravedad de la pancreatitis, su valor también tiene varias limitaciones. Es necesario medir los 11 signos para lograr la mejor predicción del pronóstico y se requieren dos días completos para concluir el perfil. Un retraso de 48 horas después de la hospitalización puede desperdiciar una oportunidad valiosa para prevenir una complicación durante ese lapso. Es importante reconocer que los signos pronósticos de Ranson se utilizan mejor en el transcurso de las 48 horas iniciales tras la hospitalización y que aún no se validan para intervalos posteriores. Desde que se idearon estos criterios pronósticos varios investigadores (Imrie et al., 1998) han propuesto modificaciones para simplificarlos, pero aún se utilizan los 11 signos originales de Ranson 1993 (Tabla 1).

TABLA 1: CRITERIOS PRONOSTICOS DE RANSON

**FACTORES PRONÓSTICOS EN LA PANCREATITIS AGUDA, CRITERIOS DE RANSON**

Pancreatitis biliar		Pancreatitis no biliar	
<b>Ingreso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edad &gt;70 años</li> <li>▪ Leucocitos &gt;18.000/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Glucosa &gt;220 mg/dL</li> <li>▪ LDH &gt;400 U/L</li> <li>▪ GOT &gt;250 U/L</li> </ul>	<b>Ingreso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Edad &gt;55 años</li> <li>Leucocitos &gt;16.000 mm<sup>3</sup></li> <li>Glucosa &gt;200 mg/dL</li> <li>LDH &gt;350 U/L</li> <li>GOT &gt;250 U/L</li> </ul>
<b>48 horas de hospitalización</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Caída Hto &gt;10 puntos</li> <li>▪ Aumento de nitrógeno ureico &gt;2 mg/dL</li> <li>▪ Calcio sérico &lt;8 mg/dL</li> <li>▪ Déficit base &gt;5 mEq/L</li> <li>▪ Déficit volumen &gt;4 L</li> </ul>	<b>48 horas de hospitalización</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Caída Hto &gt;10 puntos</li> <li>Urea &gt;5 mg/dL</li> <li>Calcio sérico &lt;8 mg/dL</li> <li>p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> &lt;60 mm Hg</li> <li>Déficit base &gt;4 mMol/L</li> <li>Déficit volumen &gt;6 L</li> </ul>

Otro criterio utilizado a menudo para estimar la gravedad de la pancreatitis es la valoración de la fisiología aguda y la salud crónica (APACHE-II, acute physiology and chronic health evaluation). Este sistema de graduación estima la gravedad con base en mediciones cuantitativas de anomalías de múltiples variables, entre ellas signos vitales y parámetros de laboratorios específicos, la edad y el estado de salud crónica del enfermo. La principal ventaja del sistema de calificación APACHE-II es la estimación inmediata de la gravedad de la pancreatitis. Por lo regular se considera que una calificación de 8 o más al momento del internamiento indica una enfermedad grave (Tabla 2)

TABLA 2: CRITERIOS DE APACHEII

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardiaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FIO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FIO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>					
55 - 64	3			<b>Enfermedad crónica:</b>					
65 - 74	5			Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
≥ 75	6			Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
				Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					

## 1.9 MARCADORES BIOQUÍMICOS

El marcador bioquímico ideal para el pronóstico de la pancreatitis aguda no sólo debe tener una especificidad y sensibilidad elevadas, sino también debe ser capaz de diferenciar entre la enfermedad leve (edematosa) y la grave (necrótica) al hospitalizarse. Si bien para el diagnóstico son útiles las enzimas séricas, como amilasa y lipasa, carecen de valor pronóstico. Varias investigaciones recientes sugirieron marcadores adicionales que pueden tener valor pronóstico e incluyen proteínas de fase aguda, como proteína C reactiva (CRP), macroglobulina alfa2, elastasa PMN, antitripsina alfa1 y fosfolipasa A2. Es común que se disponga de la medición de la CRP, no así de las otras. En consecuencia, hasta el momento la CRP es al parecer el marcador de elección en el ambiente clínico.

En fecha reciente se demostró que la medición de IL-6 distingue a los sujetos con la forma leve o grave de la enfermedad. No obstante, es necesario valorar a gran escala estas pruebas antes de recomendarlas para su uso sistemático. Otro marcador pronóstico que se valora es el péptido de activación del tripsinógeno (TAP, trypsinogen activation peptide) urinario. El TAP es un péptido de cinco a siete aminoácidos que se libera de la terminal N del Tripsinógeno durante su activación. En estudios, Neoptolemos et al. Demostraron una buena correlación entre la gravedad de la pancreatitis y las concentraciones urinarias del TAP en orina. No obstante, se requieren pruebas más amplias y desarrollos metodológicos antes de usar el TAP como marcador pronóstico de rutina, (Neoptolemos et., al 2000).

## 1.10 TOMOGRAFÍA COMPUTADA

En la actualidad, la TC con un bolo intravenoso de contraste es el estándar de referencia para detectar y estimar la gravedad de la pancreatitis. Si bien, la pancreatitis clínica discreta se acompaña de edema intersticial, la grave se vincula con necrosis. En la pancreatitis intersticial permanece intacta la microcirculación del páncreas y la glándula muestra un realce uniforme en el estudio de TC con realce de contraste intravenoso. Sin embargo, en la pancreatitis necrosante se altera la microcirculación; por consiguiente, disminuye en grado considerable el realce de la glándula en el estudio de TC con contraste. Hoy en día se practica de modo sistemático la TC con realce de contraste intravenoso (bolo) en los pacientes con sospecha de pancreatitis grave, sin importar cuáles sean las calificaciones de Ranson o APACHE (Tabla 3)

TABALA 3. ESCALA TOMOGRAFICA DE BALTHAZAR.

<b>Grado de lesión por Tomografía Computada</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Grado de Necrosis</b>	<b>Puntuación</b>
<b>A: Normal</b>	0	0%	0
<b>B: Agrandamiento difuso del páncreas</b>	1	<30%	2
<b>C: Anomalías intrínsecas del páncreas asociadas a cambios del tejido peri pancreático</b>	2	35-50%	4
<b>D: Presencia de una colección mal definida</b>	3	>50%	6
<b>E: Presencia de 2 o más colecciones liquidas mal definidas</b>	4		

Índice de severidad: 0 a 10 puntos, suma del grado más extensión de necrosis.

Pancreatitis Aguda Leve: 0 a 3 puntos.

Pancreatitis Moderada: 4 a 6 puntos.

Pancreatitis Severa: 7 a 10 puntos.

NIVELES DE CALCIO SÉRICO Y SU RELACIÓN CON SEVERIDAD EN PANCREATITIS BILIAR EN EL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA

## **1.11 TRATAMIENTO**

La gravedad de la pancreatitis aguda incluye un amplio espectro patológico, desde una forma menor que remite de manera espontánea hasta la variedad necrosante que pone en peligro la vida. Al margen de la gravedad, es imprescindible hospitalizar a los pacientes con sospecha de pancreatitis aguda para someterlos a observación y estudio diagnóstico. Una vez que se confirma este último, es necesario transferir a los enfermos con un padecimiento moderado a grave a la unidad de cuidados intensivos para instituir observación y apoyo máximo. El tratamiento inicial más importante es el cuidado intensivo conservador con los objetivos de restringir alimentos y líquidos por vía oral, restituir líquidos y electrolitos por vía parenteral, valorados mediante la presión venosa central, cuantificación urinaria, y controlar el dolor. En la pancreatitis aguda grave, o en caso de signos de infección, casi todos los expertos recomiendan antibióticos de amplio espectro (p. ej., imipenem) y vigilancia cuidadosa de las complicaciones.

## **1.12 TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS BILIAR**

Los litos biliares son la causa más común de pancreatitis aguda en todo el mundo. Casi todos los pacientes eliminan el (los) cálculo(s) agresor(es) durante las primeras horas de la pancreatitis aguda, pero tienen cálculos adicionales capaces de provocar episodios futuros. Esto plantea el problema de decidir el momento en que debe llevarse a cabo la eliminación quirúrgica o endoscópica de los cálculos biliares. Hay controversias sobre el tiempo en que debe intervenir. Varios estudios se han enfocado en resolver esta controversia, pero el problema se acentúa porque ninguna posición está exenta de objeciones teóricas (Loser et al., 1999).

Entre los puntos adicionales de discusión figuran criterios de inclusión variables, años de observación de grupos estudiados y falta de uniformidad de las definiciones. El consenso general

apoya una intervención urgente (colecistectomía) en el transcurso de las primeras 48 a 72 horas tras la hospitalización o un retraso breve de la operación (después de 72 horas, pero durante la hospitalización inicial) para dar tiempo a que se recupere el páncreas inflamado. Es probable que la colecistectomía y el aseo quirúrgico del colédoco sean el mejor tratamiento en pacientes con pancreatitis obstructiva sanos por lo demás. Sin embargo, los sujetos que tienen un alto riesgo por una intervención quirúrgica se tratan mejor con una esfinterotomía endoscópica, con eliminación de cálculos mediante CPRE. En personas con pancreatitis biliar aguda cuyos estudios químicos sugieren que persiste la obstrucción después de 24 horas de observación, están indicadas una esfinterotomía endoscópica y extracción del cálculo urgentes. No se recomienda una CPRE sistemática para examinar la vía biliar en casos de pancreatitis biliar, ya que la probabilidad de encontrar cálculos residuales es baja y el riesgo de pancreatitis inducida por CPRE es considerable. En pacientes en los que se sospecha un cálculo impactado persistente en el colédoco distal o la ámpula de Váter, es necesaria la confirmación mediante imágenes radiológicas (TC, Colangiopancreatografía por resonancia magnética o ecografía endoscópica) antes de intervenir, (Loser et al., 1998).

## **JUSTIFICACIÓN**

La pancreatitis aguda de origen Biliar es una patología con alta incidencia en nuestro estado y por ende en ésta institución con alto índice de complicaciones y diversos criterios de severidad sin contar hasta el momento con estudios que demuestren la veracidad de cada uno de los mismos en relación a ésta. Se intenta demostrar la capacidad del calcio como criterio relacionado directamente a la severidad de esta enfermedad, disminuyendo con esto la morbimortalidad a corto plazo, al ser de bajo costo y de fácil acceso en las instituciones de salud.



## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Analizar Niveles de Calcio Sérico y su Relación con Severidad en Pancreatitis Biliar en El Hospital General del Estado de Sonora

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

Evaluar los niveles de calcio sérico en pacientes en la población seleccionada y su descenso.

Revisar los estudios tomográficos de los pacientes seleccionados así como severidad reportada por los mismos.

Describir cómo se distribuyen los rangos de edad de la población que presenta la patología estudiada.

Analizar si existe una relación entre los niveles de calcio y la severidad de pancreatitis por rango de edad.

## **HIPÓTESIS CIENTÍFICA**

Los niveles de calcio estarán asociados significativamente con la severidad de pancreatitis presentes en pacientes del Hospital General del estado de Sonora.

## **CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODO**

### **2.1 Planteamiento del problema**

#### **2.1.1 Pregunta de investigación**

¿Cuál es el grado de relación que existe entre los niveles de Calcio Sérico y la severidad de pancreatitis biliar en los pacientes que se atienden en el Hospital General del Estado?

## **METODOLOGÍA**

### **2.2.1 Diseño del estudio**

- Estudio retrospectivo: Estudio longitudinal en el tiempo que se realiza en el presente. Además, el investigador crea el diseño del estudio y en ocasiones manipula las variables.
- Estudio analítico: análisis donde se pueden establecer relaciones entre variables.
- Descriptivo: tipo de estudio que deduce una circunstancia dada; se aplica describiendo todas sus dimensiones, en este caso se describe el órgano u objeto a estudiar. Los estudios descriptivos se centran en recolectar datos que describan la situación tal y cómo es.

### **2.2.2 Población**

La población estuvo constituida por pacientes del Hospital General del Estado de Sonora, Dr. Ernesto Ramos Bours; de entre 18 y 90 años, con diagnóstico de pancreatitis de origen biliar, y cumplieron los criterios de inclusión.

### 2.2.3 Periodo de estudio

El periodo de estudio de la investigación comprendió de enero a diciembre de 2014. La parte analítica del protocolo se llevó a cabo entre los meses de marzo y julio de 2015.

### 2.2.4 Tamaño de la muestra

Para seleccionar la muestra se consideró al grupo de pacientes que presentaron pancreatitis de origen biliar y que cumplieron con la totalidad de criterios de inclusión, que en total incluyó 72 pacientes. El criterio para elección de muestra ha sido evaluado a través de un muestreo sistemático. En los muestreos sistemáticos, el investigador propone el tamaño de su muestra dependiendo de las condiciones del universo de estudio. La desviación estadística y las pruebas de hipótesis, han demostrado variación a partir de números muestrales mayores a 20. Por lo tanto, y siguiendo las reglas estadística para la toma de muestra y criterios de variación se ha propuesto que la evaluación de un año es suficiente para encontrar variabilidad.

### 2.3. Criterios de selección

<b>Criterios de inclusión</b>	Pacientes de sexo indistinto. Edad indistinta. Diagnóstico de pancreatitis de origen biliar. Expediente completo.
<b>Criterios de exclusión</b>	Pacientes con diagnóstico de pancreatitis de otra etiología. No contar con Calcio Sérico. No presentar Tomografía Axial Computada o ultrasonido.

## 2.4 Aspectos éticos de la investigación

El presente trabajo fue realizado con fines médicos y de diagnóstico, siempre cuidando la identidad e integridad de las pacientes que participen en la investigación. Durante el análisis de datos no se hizo referencia de la identidad de ninguno de los pacientes participantes y todos los datos personales de los participantes fueron manejados de forma confidencial. En conjunto con lo anterior, la presente investigación se realizó tomando en cuenta la declaración de Helsinki y todos los aspectos éticos que demanda la investigación médica con seres humanos.

El protocolo se realizó con base a lo establecido por la ley general de salud, basado en el artículo 17. Por lo tanto, debido a la naturaleza de la investigación, se requirió de consentimiento informado firmado por las pacientes.

### 2.4.1 Recursos empleados

#### Humanos

- Médico residente
- Médicos internos.
- Personal de enfermería y servicio de urgencias.
- Residentes de imagenología.

#### Físicos

- Expediente electrónico ASSIST: Material de laboratorio (lipasa Amilasa, electrolitos sericos), Estudios de Imagen (US abdominal y tomografía computada.
- Insumos habituales, propios de la sala de urgencias.

#### Financieros

- No se realizó ningún gasto económico por parte del estudiante.

## 2.4.2 Análisis de debilidades y fortalezas

Previo a la elaboración del protocolo de investigación, se realizó un análisis FODA para identificar los puntos fuertes y débiles del proyecto. En el análisis se encontró que la realización del proyecto se ajusta a las necesidades y objetivos del investigador. Lo anterior indica que la cantidad de oportunidades y fortalezas del proyecto es superior a la cantidad de debilidades.

**La evaluación generó la siguiente matriz FODA:**

Fortalezas	Oportunidades	Debilidades	Amenazas
<ul style="list-style-type: none"><li>-Patología con alta incidencia en este hospital.</li><li>-Estudios de laboratorio necesarios presentes.</li><li>-Estudios de imagen presentes.</li><li>-Experiencia del médico asesor en el diagnóstico y manejo de la patología.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Proyecto de alcance alto debido a la incidencia de la patología.</li><li>- Valoración y manejo oportuno del paciente con diagnóstico y complicaciones del mismo.</li><li>- Posibilidad de presentación en congresos de ciencias médicas.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Retraso en el manejo por alta incidencia de pacientes con dicha patología.</li><li>- Patología la cual se puede desencadenar por otras causas.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Patología la cual en su presentación grave puede desencadenar la muerte sin el manejo oportuno.</li></ul>

## 2.5 Definición de las variables según la metodología

VARIABLES DEPENDIENTES: amilasa, lipasa.

VARIABLES INDEPENDIENTES: Edad, sexo, peso, TAC, ultrasonido.

Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Edad	Independiente, sociodemográfica	Edad actual del paciente	Cuantitativa, numérico discreta	Se expresa en años
Genero	Independiente, sociodemográfica	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. Se asigna femenino o masculino	Dicotómica	Se expresan dos categorías: masculino o femenino
Amilasa	Dependiente	Niveles de catalización de hidrólisis, cantidad de amilasa en suero.	Cuantitativa	Se expresa en U/L (Unidades internacionales / Litro)
Lipasa	Dependiente	Cantidad de lipasa en suero.	Cuantitativa	Se expresa en U/L (Unidades internacionales / Litro)
Calcio	Dependiente	Niveles de calcio en suero.	Cuantitativa	Se expresa en Mg/dL (Miligramo /decilitro)
TAC	Independiente	Análisis de tomografía axial computada	Cualitativa	Escala Balthazar Leve, moderada o Severa
Ultrasonido	Independiente	Hallazgos ultrasonográficos encontrados.	Dicotómica	Presencia y /o ausencia de litos en vesícula.

### **2.5.1 Descripción general del estudio**

El presente estudio es del tipo retrospectivo y se realizó en el Hospital General del Estado de Sonora Dr. Ernesto Ramos Bours. En un primer tiempo, y después de la aprobación del protocolo de investigación, fueron seleccionados según los criterios de selección.

El protocolo de experimentación seguirá los siguientes pasos:

1.- Se valoraron expedientes de pacientes los cuales cuenten con diagnóstico de pancreatitis biliar, corroborando la presencia de litiasis vesicular como factor predisponente de la enfermedad, en el periodo seleccionado y que fueron ingresados por urgencias del Hospital general del estado de sonora.

2.- Se valoraron los estudios de laboratorio corroborando la presencia de pancreatitis con los niveles séricos de amilasa y lipasa.

3.- Se valoró además los niveles de calcio sérico al ingreso y a las 48 horas para corroborar si hay descenso significativo de este.

4.- Se tomaron en cuenta escalas de Ranson y APACHE II como predictores de la enfermedad.

5.- Se tomaron en cuenta los reportes de tomografía computada en la valoración de la severidad y si existe relación entre el descenso de los niveles de calcio sérico.

Por último, los datos obtenidos de los pacientes fueron depositados en una matriz de datos generales en formato de hoja de cálculo para su posterior análisis matemático, descriptivo y estadístico.



## 2.6 Análisis estadístico

Las variables categóricas serán analizadas por medio del paquete estadístico IBM SPSS V.22 para Windows. Todas las variables se depositarán en una hoja de cálculo de Excel donde se establecerán valores de código a las variables cualitativas y se ordenarán los datos. Posteriormente, se procesará la información en la hoja de cálculo del programa SPSS V.22 para Windows.

Se obtuvieron las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Posteriormente, se elaborarán tablas de distribución de frecuencias entre las variables y se expresarán de manera gráfica.

A continuación se presenta un resumen general de análisis matemático para cada objetivo y sus especificaciones de diseño.

Objetivo	Definición	Prueba estadística
<b>General</b>	Analizar Niveles de Calcio Sérico y su Relación con Severidad en Pancreatitis Biliar en El Hospital General del Estado de Sonora .	Prueba Chi cuadrada. Regresión logística. Análisis de varianza. Programa IBM SPSS V.22 para Windows, P=0.05, burning de 25,000.
<b>Particular 1</b>	Evaluar los niveles de calcio sérico en pacientes en la población seleccionada y su descenso.	Análisis de Correlación. Programa IBM SPSS V.22 para Windows.
<b>Particular 2</b>	Describir cómo se distribuyen los rangos de edad de la población que presenta la patología estudiada.	Prueba Chi cuadrada. Regresión logística. Análisis de varianza. Programa IBM SPSS V.22 para Windows, P=0.05, burning de 25,000.
<b>Particular 3</b>	Analizar si existe una relación entre los niveles de calcio y la severidad de pancreatitis por rango de edad.	Prueba Chi cuadrada.. Programa IBM SPSS V.22 para Windows, P=0.05, burning de 25,000.

## RESULTADOS

Se revisaron un total de 269 expedientes de pacientes con el diagnóstico de pancreatitis de enero a diciembre de 2014, de los cuales se descartaron 197 expedientes por no contar con los criterios de inclusión, se seleccionaron 72 pacientes los cuales presentaban completos los criterios de inclusión para este estudio, los cuales 19 eran del sexo masculino representando el 26.4% y 53 del sexo femenino con 73.6% de la población (Figura 1).

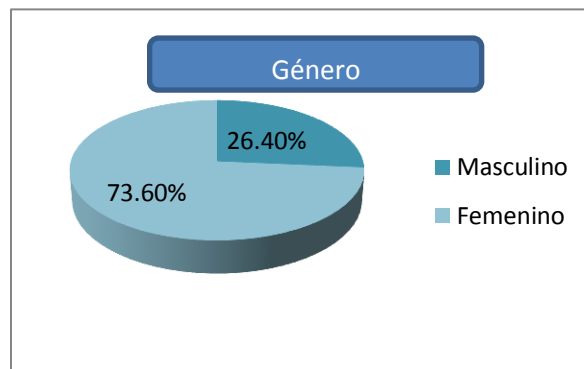


FIGURA 1: PORCENTAJE DE PACIENTES MASCULINO Y FEMENINO

Los pacientes seleccionados se encuentran en el rango de los 17 hasta los 81 años con una media 40.97 años, una desviación estándar de 16.650, se valoraron niveles de amilasa sérica obteniendo un valor mínimo de 118 UI/L un valor máximo de 5865UI/L con una media de 1319.85UI/L y desviación estándar de 935.464. Los niveles de lipasa sérica se cuantificaron desde 163 UI/L hasta 12204UI/L una media medida en 2947.85 UI/L representando desviación estándar de 2300.791, se cuantificó el nivel de calcio sérico al ingreso y a las 48 horas de iniciado el padecimiento.

Los niveles de calcio al ingreso variaron desde 6.4 mg/dL hasta 11.3mg/dL con una media en 8.8069mg/dL desviación estándar de 0.78942, a las cuarenta y ocho horas las

mediciones de calcio se presentaron desde 6.3mg/dL hasta 10.5mg/dL una media calculada en 8.2986mg/dL desviación estándar de 0.83219, Representativamente a las 48 horas del ingreso, 23 pacientes presentaron nivel de calcio bajo (menor a 8,g/dL) lo cual representa el 31.9% de la población, en 49 paciente (68.1%) el nivel de calcio sérico fue normal a las 48 horas (Figura 2).

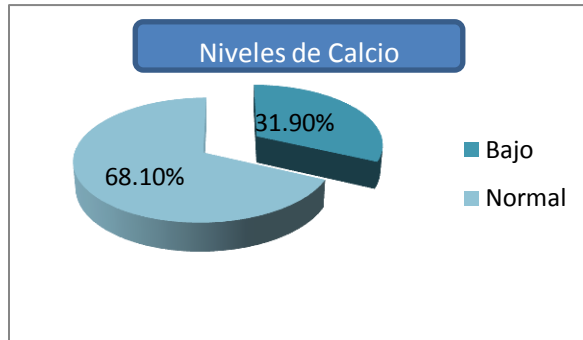


FIGURA 2: PORCENTAJE DE PACIENTES CON DESCENSO DE CALCIO A LAS 48 HORAS.

El reporte de ultrasonido el cual se le realizó al 100% de los pacientes, en 68 pacientes se reportó colecistitis litiásica representando el 94.4%, mientras que en cuatro pacientes (5.6%) se reporta colecistocolitiasis (Figura 3).

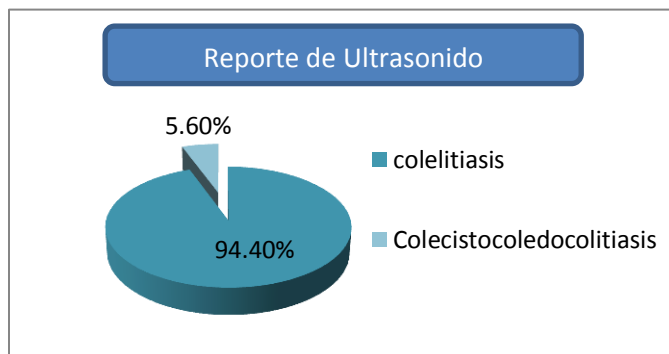


FIGURA 3: REPORTE DE DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO

Se valoró la escala de severidad pronostica de Ranson, con la sumatoria total de los criterios obtenidos al ingreso y a las 48 horas resultando desde 0 hasta 4 criterios, desglosando 2 pacientes presentaron 0 criterios de Ranson representando 2.8%, 20 pacientes presentaron 1 criterio con un 27.8%, en 32 pacientes se cuantificaron dos criterios lo que representa 44.4% de la población total, 16 pacientes 22.2% presentaron tres criterio de Ranson, y dos pacientes lo cual representa 2.8% de la población presentó en total 4 criterios de Ranson en la sumatoria final a las 48 horas (Figura 4).

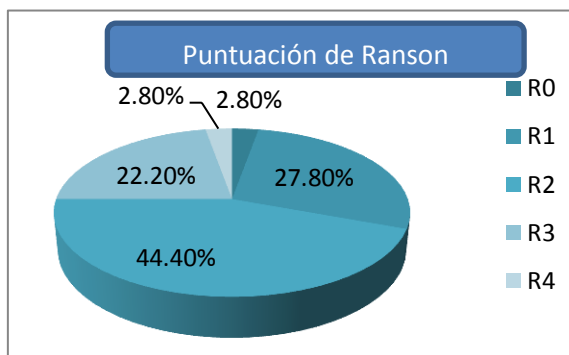


FIGURA 4: PORCENTAJE DE SEVERIDAD SEGÚN ESCALA DE RANSON.

Se valoró estudios tomográficos del 100% de los pacientes los resultados obtenidos se resumen a continuación, 37 pacientes presentaron páncreas normal (lo cual representa A en la escala de Balthazar) representando el 51.4% del total de pacientes, 8 (11.1%) presentaron B en la escala (agrandamiento difuso de la glándula), 20 pacientes (27.8%) presentaron C de Balthazar (anormalidades intrínsecas del páncreas asociadas a cambios peripancreáticos), 5.6% (4 pacientes) se verificó la presencia de una colección líquida en la glándula pancreática (D de Balthazar), y por último tres pacientes (4.2%) presentaron E en la clasificación de Balthazar (dos o más colecciones líquidas o la presencia de gas) (Figura 5 y 6).

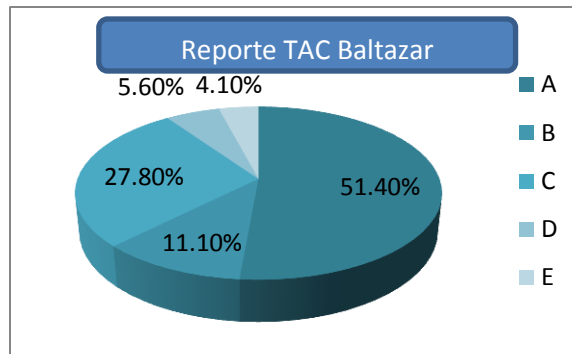


FIGURA 5: POCENTAJE DE PACIENTES EN ESCALA DE BALTHAZAR POR TOMOGRAFIA

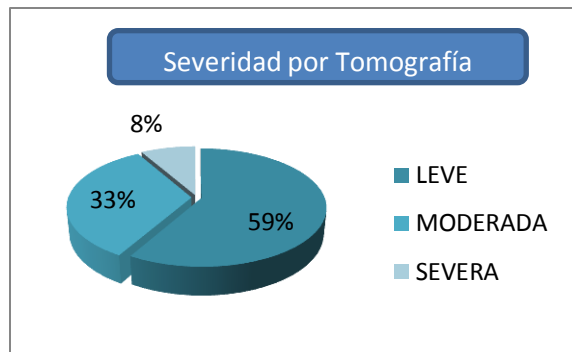


FIGURA 6: TOTAL DE PACIENTES SEGÚN SEVERIDAD POR TOMOGRAFIA

La prueba Chi cuadrada se utiliza para comprobar si la diferencia en los datos que observamos se encuentra dentro de lo normal y más probable, es decir es una manera de predecir si nuestros datos se deben al azar o a un factor externo. El estadístico Chi cuadrada para relacionar el descenso de calcio sérico por debajo de niveles fisiológicos (8mg/dL) y la severidad de pancreatitis por tomografía de nuestro estudio nos generó una tabla de contingencia de 3X2, por lo tanto, los grados de libertad permisibles fueron de 2.

Los niveles de calcio y la severidad observada no difieren significativamente entre ellas. El valor de Chi cuadrado fue 1.6888 que difiere del valor crítico esperado de 5.99, Por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis de no correlación. Lo anterior, indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre calcio y la severidad de la pancreatitis.

## DISCUSIÓN

**Tabla cruzada de severidad y calcio**

Nivel de Calcio Sérico		Severidad por Tomografía			Total
		Leve	Moderada	Severa	
Bajo	Recuento	11	10	2	23
	Recuento esperado	13.4	7.7	1.9	23.0
Normal	Recuento	31	14	4	48
	Recuento esperado	28.6	16.3	4.1	48.0
Total	Recuento	42	24	6	72
	Recuento esperado	42.0	24.0	6.0	72.0

A pesar de que no hay una relación significativa estadísticamente entre el descenso de nivel de calcio y la severidad de pancreatitis por tomografía según el resultado de la prueba de Chi cuadrada en la tabulación cruzada resalta que los recuentos esperados del nivel de calcio menor al nivel fisiológico (8mg/dL) y la severidad por tomografía computada son muy cercanos a lo estadísticamente esperado, en pancreatitis leve el valor esperado es de 13.4 y el resultado obtenido es de 11 pacientes, para pancreatitis moderada el numero esperado de pacientes es de 7.7 mientras que el obtenido es de 10 pacientes, y para pancreatitis severa lo esperado era 1.9 pacientes y el total cuantificado fue de 2 pacientes, mientras que los resultados obtenidos en pacientes en los cuales no hubo descenso de calcio y la severidad por tomografía son los siguientes, para pancreatitis leve se cuantificaron 31 pacientes y el nivel esperado era de 28.6

pacientes, para pancreatitis moderada el recuento esperado era de 16.3 y el resultado obtenido es de 14 pacientes, y para pancreatitis severa lo esperado era 4.1 pacientes y el resultado obtenido fue de cuatro pacientes. Al observar la tabla resalta que sobre todo en lo que respecta a pancreatitis severa el valor esperado es muy cercano al obtenido en la tabulación, si bien en otros estudios se ha demostrado que el descenso en el nivel del calcio sérico se encuentra en relación directa con la severidad de la pancreatitis, en este estudio no se pudo demostrar dicha relación, es relevante que los resultados de las pruebas estadísticas realizadas arrojan como resultado que sobre todo en los casos de pancreatitis severa son muy cercanos a lo esperado según las pruebas estadísticas.

## CONCLUSIÓN

La pancreatitis biliar es una patología muy común en nuestro medio, ya es conocido el descenso del calcio como factor pronóstico negativo en la severidad de la pancreatitis, el presente estudio se realizó con la finalidad de corroborar la severidad de la pancreatitis con el descenso de calcio a niveles menores de (8mg/dL) y su correlación tomográfica en la severidad, los resultados obtenidos demostraron que no hay una relación significativa en nuestro estudio según las pruebas estadísticas realizadas, pero a pesar de ello los resultados obtenidos en el número esperado de pacientes es muy cercano a los verificados en el estudio.



## LITERATURA CITADA

- Silen W. 1964. Surgical anatomy of the pancreas. *Surg Clin North Am* 44:1253.
- Pandol S.J., A.K. Saluja y C.W. Imrie. 2007. Acute pancreatitis: Bench to the bedside. *Gastroenterology* 133:1056
- Saluja AK y L. Bhagat. 2003. Pancreatitis and associated lung injury: When MIF miffs. *Gastroenterology* 124:844.
- Acosta J.M. y C.L. Ledesma. 1974. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 290:484.
- Steer, M.L., A.K. Saluja, H.G. Berger, A.L. Warshaw y M.W. Buchler 1998. Pathogenesis and pathophysiology of acute pancreatitis, *The Pancreas*, Vol. 2. London: Blackwell Science Ltd, p 383.
- Schneider A, D.C. Whitcomb y M.V. Singer. 2002. Animal models in alcoholic pancreatitis what can we learn? *Pancreatology* 2:189.
- Apte M.V. y J.S. Wilson. 2003. Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17:593.
- Ranson J.H.C, E.P. DiMagno y J.D. Gardner: Acute pancreatitis. 1993. Surgical management in *The Pancreas: Biology, Pathophysiology and Disease*, 2nd ed. New York: Raven Press, p 637.
- Balthazar E.J. 2002: Complications of acute pancreatitis: Clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am* 40:1211.
- Loser C.H. , U.R. Folsch, P.G. Lankisch y E.P. DiMagno 1999: Acute pancreatitis: Medical and endoscopic treatment in *Pancreatic Disease*. Berlin: Springer- Verlag, p 66.

-Imrie C.W, C.R. Carter y C.J. McKay. 2002. Enteral and parenteral nutrition in acute pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 16:391.