



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

PROTOCOLO

**“ÍNDICE BISAP Y PROCALCITONINA COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD
EN PANCREATITIS AGUDA DE ORIGEN BILIAR”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

**PRESENTA:
CHRISTIAN IGNACIO CRUZ ROMERO**

**PRESIDENTE DE TESIS EN CIRUGÍA GENERAL:
DR. CESAR ATHIÉ GUTIERREZ**

**ASESOR DE TESIS:
DR. FELIPE RAFAEL ZALDIVAR RAMIREZ**

CIUDAD DE MÉXICO, A 3 DE OCTUBRE DE 2018.



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.

ÍNDICE

	Página
1. Resumen.....	3
2. Marco Teórico	4
2.1 Antecedentes.....	4
2.2 Epidemiología.....	5
2.3 Fisiopatología de la Pancreatitis Aguda Biliar.....	6
2.4 Clasificación y Diagnóstico.....	7
2.5 Predictores de Severidad.....	9
2.6 Marcadores Bioquímicos de la Pancreatitis Aguda.....	11
2.7 Tratamiento.....	12
3. Planteamiento del Problema.....	17
4. Justificación.....	17
5. Hipótesis.....	18
6. Objetivos.....	18
7. Material y métodos.....	19
8. Resultados.....	21
9. Discusión.....	26
10. Conclusiones.....	27
11. Bibliografía.....	28

1. RESUMEN

Antecedentes: La pancreatitis aguda (PA) es una condición inflamatoria del páncreas que causa daño local, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y falla orgánica. Su incidencia varía de 5-30 casos por cada 100,000 habitantes. El índice BISAP es una puntuación fácil, objetiva y con variables disponibles en la mayoría de los centros hospitalarios. La procalcitonina es un polipeptido utilizado como marcador inflamatorio, con alto valor pronóstico en pacientes con sepsis. **Objetivo:** Determinar la utilidad del índice BISAP y procalcitonina como predictor de severidad en pacientes con PA de origen biliar. **Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal en pacientes admitidos en la clínica de cirugía HPB, con diagnóstico de PA de origen biliar. Se clasificaron de acuerdo al consenso de Atlanta y se obtuvieron las puntuaciones de BISAP, APACHE II, Marshall en las primeras 24 horas al ingreso. **Resultados:** Se obtuvieron 44 pacientes con diagnóstico de PA de origen biliar durante el periodo de Abril a Julio de 2018. Se clasificaron como PA leve 33 pacientes (75 %) y PA severa 4 pacientes (9.09 %); se obtuvo una media de estancia intrahospitalaria de 6.93 ± 4.154 . Se obtuvo una sensibilidad de 1 y especificidad 0.93, con LR+ de 14.29 para el índice BISAP y para la procalcitonina de 0 y 0.95 respectivamente, con LR+ de 0. No se encontró diferencia significativa entre la puntuación de BISAP y días de estancia intrahospitalaria ($p= 0.138$). **Conclusiones:** El índice BISAP útil para el diagnóstico de severidad y falla orgánica en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar. **Palabras clave:** Pancreatitis aguda; BISAP; procalcitonina; APACHE II.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

La pancreatitis aguda es una condición inflamatoria del páncreas que causa daño local, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y falla orgánica. Su incidencia varia de 5-30 casos por cada 100,000 habitantes. Las causas más comunes de pancreatitis aguda son litiasis biliar y alcohólica, comprendiendo un 80 % de los casos.¹

La presentación clínica de la pancreatitis aguda suele ser inespecífica y poco certera, teniendo una sensibilidad menor al 40 % para predecir complicaciones. Debido a las múltiples presentaciones clínicas de la pancreatitis aguda y su fisiopatología poco conocida, se han crearon múltiples sistemas de puntuación para predecir su pronóstico.²

Las puntuaciones de APACHE II (Acute Physiologic Assesment and Chronic Health Evaluation II), BISAP (Bedside Index for Severity in Acude Pancreatitis), Marshall y, la escala de Glasgow-Imrie son frecuentemente usadas en la evaluación inicial en pacientes con pancreatitis aguda. Sin embargo, estos sistemas son complejos, consumen tiempo y su aplicación fuera de una unidad de terapia intensiva suele ser compleja por el uso de múltiples variables.³

Recientemente, se han descubierto múltiples marcadores para evaluar la progresión de la pancreatitis aguda, formando parte de las vías de señalización intracelular en los leucocitos circulantes como NKF-kB, STAT1, STAT3, ERK ½. Sin embargo, el análisis de estas moléculas implica altos costos y su implicación clínica aún no está totalmente demostrada.⁴

Los sistemas predictores de severidad de la pancreatitis aguda se limitan a factores de riesgo clínicos, radiológicos, marcadores séricos y sistemas de puntuación. Un predictor ideal debería mostrar resultados rápidos, repetibles, económicos, mínimamente invasivos y altamente precisos.⁵⁻⁶

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La pancreatitis aguda (PA) es la enfermedad pancreática más frecuente en el mundo. Su incidencia varía de 5-30 casos por cada 100,000 habitantes.¹ En Estados Unidos, la pancreatitis aguda genera costos superiores a los \$2.5 billones de dólares al año, mostrando un incremento de más del 20% en los últimos 10 años atribuyendo dicho incremento a la epidemia de obesidad que se presenta actualmente.⁷

En México, se cuenta con una incidencia aproximada de 10-46 casos por cada 100,000 habitantes, representando el 2% de todos los ingresos al servicio de urgencias en Hospitales Generales.⁸ En el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", se reporta como la causa número ocho de ingreso al servicio de Urgencias, con una prevalencia del 3 %.⁸ La tabla 1 muestra las principales causas de la pancreatitis aguda a nivel mundial. La etiología más frecuente para la pancreatitis aguda en México es la biliar y alcohólica, y sólo el 10 % restante otras patologías como la idiopática, por hipertrigliceridemia, traumatismo y medicamentosa.

La mayor parte de los pacientes con pancreatitis aguda experimentan una enfermedad leve, sin embargo, en aproximadamente 20 % de los pacientes

desarrollan una enfermedad severa, con estancia intrahospitalaria prolongada y una mortalidad elevada.¹⁻⁷

Tabla 1. Causas de Pancreatitis Aguda

Causa	Frecuencia	Pistas diagnósticas
Cálculos biliares	40 %	Cálculos biliares o microlitiasis en vesícula biliar, PFH alteradas
Alcohol	30 %	
Hipertrigliceridemia	2-5 %	Triglicéridos > 1000 mg/dL
Causas genéticas	No conocida	Pancreatitis aguda recurrente
Drogas	< 5 %	Evidencia de alergia a drogas (rash)
Autoinmune	< 1%	
CPRE	5-10 %	
Trauma	< 1 %	Trauma cerrado o penetrante.
Infección	< 1 %	Virus: CMV, EBV, mixovirus Parásitos: Áscaris.
Complicación quirúrgica	5-10 %	
Obstrucción	Rara	Enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, páncreas divisum, disfunción del esfínter de Oddi.
Condiciones asociadas	Común	Diabetes, obesidad y tabaquismo.

PFH: Pruebas de función hepática; CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CMV: Citomegalovirus; EBV: Virus Epstein-Bar

2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA PANCREATITIS AGUDA BILIAR.

Mecanismo del daño celular: La obstrucción del conducto pancreático, independientemente del mecanismo, conduce a un bloqueo de la secreción pancreática, que a su vez impide la exocitosis de los gránulos de zimógeno (que contienen enzimas digestivas) de las células acinares. En consecuencia, los gránulos de zimógeno se fusionan con los lisosomas intracelulares para formar vacuolas condensadas o autofágicas que contienen una mezcla de enzimas digestivas y lisosomales. La enzima lisosomal Catepsina B activa la conversión de tripsinógeno en tripsina. Los resultados de los estudios en pancreatitis aguda

muestran una disfunción lisosomal y un desequilibrio entre la Catepsina B activadora de tripsinógeno y la Catepsina L23 que degrada la tripsina. La acumulación resultante de tripsina activa dentro de las vacuolas puede activar una cascada de enzimas digestivas que conducen a una lesión auto digestiva.¹⁰

Un bloqueo en la exocitosis apical sana de los gránulos de zimógeno puede causar exocitosis basolateral de la célula acinar, liberando zimógenos activos en el espacio intersticial con una posterior lesión inducida por la proteasa de las membranas celulares.¹¹ El efecto tóxico de los ácidos biliares sobre las células acinares han atraído la atención como un posible factor que interviene en la fisiopatología de la pancreatitis biliar. Los ácidos biliares pueden ser absorbidos por células acinares a través de transportadores de ácidos biliares localizados en las membranas plasmática apical y basolateral o por un receptor para ácidos biliares asociado a proteína G.¹² Una vez dentro de la célula, los ácidos biliares aumentan las concentraciones de calcio intra-acinar a través de la inhibición de la Ca^{2+} -ATPasa sarcoendoplásmica y activa las vías de señalización, incluyendo MAPK y PI3K, factores de transcripción como NF- κ B, induciendo así la síntesis de mediadores pro-inflamatorios.¹³

2.4. CLASIFICACION Y DIAGNÓSTICO

El consenso de Atlanta define y estandariza los criterios diagnósticos de pancreatitis aguda, diferenciándolos en dos tipos (pancreatitis edematosa intersticial y pancreatitis necrotizante), clasificando la severidad de la pancreatitis en tres categorías (Tabla 2), y define la morfología observada en las imágenes de las

coleciones pancreáticas y peri-pancreáticas que surgen como complicaciones de la pancreatitis aguda.¹⁴

El diagnóstico de pancreatitis aguda requiere de al menos dos de las siguientes características: (1) dolor abdominal consistente con pancreatitis aguda (dolor epigástrico de inicio agudo, persistente y severo); (2) lipasa o amilasa sérica tres veces más del límite superior del normal; y (3) características de pancreatitis aguda evidenciadas por tomografía computada contrastada (TC), resonancia magnética contrastada o ultrasonido transabdominal.¹⁰⁻¹⁴⁻¹⁵

Los pacientes con pancreatitis aguda leve (sin falla orgánica, sin falla sistémica y sin complicaciones locales) usualmente no requieren imagen pancreática y son dados de alta de 3-7 días iniciado el cuadro clínico.

La pancreatitis aguda moderadamente severa se caracteriza por presentar falla orgánica transitoria (< 48 horas) y/o complicaciones sistémicas o locales, mientras que la pancreatitis severa se caracteriza por presentar falla orgánica persistente (> 48 horas).

Tabla 2. Severidad de la pancreatitis aguda

	Clasificación Atlanta 1992. ¹⁶	Clasificación revisada Atlanta 2012. ¹⁴	Clasificación PANCREA 2012. ¹⁷
Leve	Sin falla orgánica y sin complicaciones locales	Sin falla orgánica y sin complicaciones locales o sistémicas	Sin necrosis pancreática o falla orgánica
Moderadamente severa	-	Falla orgánica transitoria (< 48 horas) y/o complicaciones locales	Necrosis pancreática estéril y falla orgánica transitoria (< 48 h)
Severa	Complicaciones locales y/o falla orgánica: PaO ₂ <60 % o creatinina >1.7 mg/dL, choque hipovolémico, hemorragia intestinal > 500 ml/24 h	Falla orgánica persistente (> 48 h): única o múltiple	Necrosis pancreática infectada o falla orgánica persistente (48 h)
Crítica	-		Necrosis pancreática infectada con falla orgánica persistente

Las complicaciones sistémicas incluyen falla orgánica o sistémica (respiratorio, cardiovascular o renal), exacerbación de un trastorno preexistente (e.j., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca o insuficiencia hepática). Las complicaciones locales comprenden colecciones peripancreáticas, pseudoquistes y necrosis peripancreáticas o pancreáticas, ya sea esteril o infectada.¹⁴

2.5. PREDICTORES DE SEVERIDAD

La predicción de la severidad se ha logrado a través de una cuidadosa observación clínica, una semiología de signos y síntomas, y el resultado de laboratorios de rutina en el servicio de Urgencias. Se han desarrollado una serie de predictores que incluyen marcadores químicos y de laboratorio para mejorar el manejo en pacientes con pancreatitis aguda.¹⁸

La identificación temprana de los pacientes con enfermedad moderada o severa es importante para optimizar su tratamiento y mejorar su pronóstico. Los sistemas de pronóstico han sido evaluados, siendo tema de debate su sensibilidad y especificidad. La escala de Ranson es uno de los primeros sistemas multifactoriales de pronóstico en pancreatitis aguda, la presencia de > 2 factores de riesgo indican una enfermedad severa (Tabla 3).¹⁹ La escala de APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) se caracteriza por presentar una alta sensibilidad y especificidad. La evaluación final muestra la puntuación de parámetros clínicos y bioquímicos, siendo una puntuación ≥ 8 indicativo de una enfermedad severa (Tabla 4).²⁰

Tabla 3. Escala de Ranson

Criterios al ingreso.	Criterios a las 48 horas.
Edad > 56 años Leucocitos > 16 000/mm ³ Glucosa > 200 mg/dL LDH > 350 U/L ALT > 250 U/L	Descenso del Hematocrito > 10 puntos Incremento de nitrógeno ureico > 5 mg/dL. Calcio sérico < 8 mg/dL Po ₂ < 60 mmHg Déficit de base > 4 mmol/l Balance de líquidos > 6 l en 24 horas.

Tabla 4. APACHE II

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (axial +0.5°C)	> 41	39– 40.9°		38,5- 38,9°	36-35,9°	34- 35,9°	32-33,9°	30-31,9°	<29,9°
Presión arterial media (mmHg)	> 160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Frecuencia Cardíaca (respuesta ventricular)	> 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	> 50	35–49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oxigenación: elegir a o b									
a. si FiO ₂ >0,5 anotar PA-aO ₂	> 500	350-499	200-349		<200				
b. si FiO ₂ < 0,5 anotar PaO ₂					> 70	61-70		55-60	<55
*Ph arterial (preferido)	> 7.7	7.6–7.59		7,5-7,49	7,33- 7,49		7,25- 7,32	7,15- 7,24	<7.15
*HCO ₃ sérico (venoso mEq/l)	> 52	41-51.9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
Na ⁺ sérico (mEq/l)	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
K ⁺ sérico (mEq/l)	>7	6–6.9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
*Creatinina sérica (md/dl)	> 3.5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
*Doble puntuación en caso de fallo renal agudo									
Hematocrito (%)	> 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (total/mm ³ en miles)	> 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Escala de Glasgow									
Puntuación=15 - Glasgow actual									

A. APS (Acute Physiology Score) Total: suma de las 12 variables individuales

B. Puntuación por edad (< 44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = puntos; >75 = 6 puntos)

C. Puntuación por enfermedad crónica

Puntuación APACHE II (suma de A+B+C)

La aplicación de estas escalas a veces se ve limitada debido a su complejidad, además, el acceso a algunas variables suele ser limitado en algunos hospitales. La puntuación de Panc 3 es un sistema de calificación simple que evalúa el hematocrito, el índice de masa corporal (IMC) y el derrame pleural, siendo un hematocrito >44 %, un IMC > 30 kg/m² y la presencia de derrame pleural pronostican una enfermedad severa.²¹

Otra prueba diagnóstica simple y altamente específica que pronostica un curso leve de la pancreatitis aguda evalúa datos de peritonitis, el valor del hematocrito y el nivel de creatinina. Según Oskarsson et al y Lankisch et al, la falta de síntomas de peritonitis, el valor del hematocrito < 43% en hombres y <39,6% en mujeres, y el nivel de creatinina ≤ 2 mg/dL (≤ 176.8 $\mu\text{mol/L}$) indica un curso de enfermedad leve.²²⁻²³ Otra prueba diagnóstica simple es el BISAP (Bedside Index for severity in acute pancreatitis), siendo calculado en las primeras 24 horas después del ingreso (Tabla 5). Una puntuación menor de 2 indica un bajo riesgo de mortalidad (<1 %), mientras que una puntuación ≥ 3 indica un riesgo de mortalidad sustancialmente mayor durante la estancia hospitalaria (5.3 – 22 %).²⁴

Tabla 5. BISAP (Bedside Index for severity in acute pancreatitis)

1. BUN > 25 mg/dL
2. Derrame pleural (Radiografía de tórax o TC)
3. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto
- Frecuencia respiratoria > 20/minuto
- Temperatura > 38° C o < 36° C
- Leucocitos > 12 000 o < 4000 cel/mm ³ o 10 % de bandas
4. Alteración en el estado de alerta (Glasgow < 15)
5. Edad > 60 años

2.6. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE LA PANCREATITIS AGUDA

Los mediadores inflamatorios juegan un rol esencial en el desarrollo de la pancreatitis aguda y en sus complicaciones sistémicas. Las proteínas de fase aguda son moléculas útiles para detectar la presencia de trastornos inflamatorios. La proteína C-reactiva (PCR) es un componente de la superfamilia de pentraxinas junto con la pentraxina-3 (PTX-3), que es una proteína compuesta por un dominio N-

terminal acoplado al dominio PTX C-terminal, emergiendo como una proteína con rol importante en la inmunidad e inflamación.²⁵⁻²⁶

La mieloperoxidasa es una enzima liberada principalmente por neutrófilos activados, caracterizada por poderosas propiedades proinflamatorias. La mieloperoxidasa se asocia a la clásica respuestas inflamatorias en diversas enfermedades inflamatorias. Evaluaciones recientes han demostrado que la MPO ha sido un marcador de riesgo y una herramienta diagnóstica útil tanto en pacientes como en animales de experimentación con AP.²⁷

La procalcitonina (PCT) tiene un peso molecular de 14.5 kDa y es el péptido de 116 aminoácidos inactivo de la hormona biológicamente activa calcitonina. Las células parafoliculares (células C) de la tiroides y las células neuroendocrinas del pulmón y del intestino producen procalcitonina como respuesta a las infecciones de bacterias patógenas, hongos y algunos parásitos. La procalcitonina es conocida por su sensibilidad a las infecciones bacterianas y puede ayudar a diferenciar las infecciones bacterianas de las no bacterianas. La procalcitonina se ha investigado para predecir el desarrollo de inflamación en AP. Sin embargo, la efectividad clínica de este parámetro en AP es controvertida.^{28-29-30-31.}

2.7. TRATAMIENTO

Hidratación inicial

La hidratación agresiva, definida como la administración de 250-500 o 5-10 ml/kg/hr de solución cristaloides isotónica (Ringer Lactato) debe de ser indicada a todos los pacientes, a menos que existan enfermedades asociadas

(cardiovasculares, renales o pulmonares). La razón fundamental de la hidratación agresiva en pacientes con pancreatitis aguda surge de la observación de la hipovolemia frecuente secundaria a múltiples factores como vómito, disminución de la ingesta de alimentos vía oral, fuga de líquido a tercer espacio, incremento de las pérdidas respiratorias y diaforesis.³²⁻³³⁻³⁴

La respuesta inflamatoria incrementa la permeabilidad vascular ocasionando aumento del líquido en tercer espacio, alterando la perfusión pancreática y ocasionando necrosis del parénquima y muerte celular. La reanimación agresiva inicial proporciona soporte a la micro y macrocirculación, previniendo complicaciones como necrosis pancreática y disminuyendo la mortalidad.³⁵

La medición de la respuesta a la reanimación hídrica se debe basar en uno o más de los siguientes puntos: (1) objetivos clínicos no invasivos como frecuencia cardiaca < 120 latidos/min, presión arterial media 65-85 mmHg y gasto urinario > 0.5-1 ml/kg/hr; (2) objetivos clínicos invasivos como la variación de pulso y (3) hematocrito de 35-44 %.³²

Sin embargo, la American Gastroenterological Association recomienda la terapia dirigida mediante objetivos, definida como la titulación de líquidos intravenosos hacia una entidad clínica específica y mediante indicadores directos de perfusión (Frecuencia cardiaca, presión arterial media, gasto urinario, concentración de nitrógeno ureico y hematocrito), la cual ha mostrado disminuir la mortalidad en pacientes con PA.³⁷

Manejo en Unidad de Cuidados Intensivos

La International Association of Pancreatology y la American Pancreatic Association recomiendan el manejo en una unidad de cuidados intensivos de los

pacientes con pancreatitis aguda si presentan dos o más de las siguientes variables: (1) pulso < 40 o > 150 latidos/min; (2) presión arterial sistólica < 80 mmHg (<10,7 kPa) o presión arterial media < 60 mmHg (<8,0 kPa) o presión arterial diastólica > 120 mmHg (> 16 kPa); (3) frecuencia respiratoria > 35 respiraciones / min; (4) sodio sérico <110 mmol/l o > 170 mmol/l; (5) potasio sérico <2,0 mmol/l o > 7,0 mmol / l; (6) paO₂ <50 mmHg (<6,7 kPa); (7) pH <7,1 o > 7,7; 8) glucosa sérica > 800 mg / dl (> 44,4 mmol/l); (9) calcio sérico > 15 mg/dl (> 3,75 mmol/l); (10) anuria, o (11) coma. Además, un paciente con pancreatitis aguda grave según la definición de la Clasificación revisada de Atlanta (es decir, insuficiencia orgánica persistente) debe tratarse en una unidad de cuidados intensivos.³³

Manejo del dolor

El dolor asociado con la pancreatitis aguda es severo y persistente, lo que aumenta la necesidad de un control suficiente del dolor. Por lo tanto, en ausencia de contraindicaciones específicas del paciente, se recomienda un régimen analgésico multimodal, que incluya narcóticos, antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol.³⁸⁻³⁹

Antibiótico Profiláctico

La administración de antibióticos solo debe de ser indicada en infecciones extra-pancreáticas como colangitis, infecciones asociadas a catéteres, bacteremia, infección de vías urinarias y neumonía, por lo que el uso rutinario de antibiótico en pacientes con PA severa no está recomendado. La necrosis infectada en pacientes con necrosis pancreática o extrapancreática con poca respuesta al tratamiento debe de ser considerada después de los 7-10 días de hospitalización.³²⁻³³⁻³⁴

Sonda nasogástrica

El uso rutinario de sonda nasogástrica no está recomendado en pacientes con pancreatitis aguda.³³⁻³⁴

Inhibidor de Proteasa

La efectividad de la administración intravenosa del inhibidor de proteasa (gabexate mesilato) para mejorar el pronóstico de vida y la tasa de complicaciones de la pancreatitis aguda no se ha demostrado claramente. El gabexate mesilato en uso profiláctico no reduce la necesidad de cirugía ni la mortalidad de la pancreatitis aguda por lo cual no se recomienda su uso rutinario.³⁴⁻³⁶

Soporte nutricional

La AGA recomienda la alimentación temprana vía oral (dentro de las 24 horas) a tolerancia con un nivel de evidencia moderada. El mantenimiento de la nutrición enteral ayuda a proteger la barrera de la mucosa intestinal y a reducir la translocación bacteriana, lo que reduce el riesgo de necrosis peripancreática infectada.³⁷ En caso de poca tolerancia a la vía oral secundario a dolor, vómito o íleo, la nutrición enteral puede ser retrasada 24 horas.

En pacientes con pancreatitis severa o necrotizante, la AGA sugiere uso de alimentación enteral por sonda nasogástrica o nasoyeyunal, demostrando el beneficio de la nutrición enteral sobre la nutrición parenteral en la reducción de necrosis peripancreática infectada (OR 0.28; IC 95 %, 0.15-0.51), falla orgánica (OR 0.28; IC 95 % 0.10-0.62).³⁷

Manejo de pancreatitis biliar

La colecistectomía puede prevenir claramente los episodios recurrentes después de un caso de pancreatitis biliar. Sin embargo, el momento apropiado de

la colecistectomía en pacientes con pancreatitis biliar ha sido objeto de vigoroso debate. El principal argumento a favor de una intervención más temprana es que los pacientes con pancreatitis biliar que son dados de alta sin una colecistectomía tienen un riesgo significativo de episodios recurrentes.⁴⁰ Sin embargo, los que promueven la colecistectomía retrasada argumentan que la cirugía se realiza en un momento posterior cuando el estado inflamatorio agudo de pancreatitis aguda ha disminuido, siendo más seguro y se asocia con mejores resultados quirúrgicos.^{33,37}

El uso de CPRE (Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) está indicada sólo en pacientes con colangitis aguda. Sin embargo, no hay en el tiempo óptimo de realización de CPRE en pacientes con pancreatitis aguda sin colangitis.³³

Manejo de complicaciones locales o sistémicas.

Las principales indicaciones para realizar intervención radiológica, endoscópica o quirúrgica en la pancreatitis aguda necrotizante son: (1) Sospecha clínica o documentada de pancreatitis necrotizante infectada con deterioro clínica; (2) Falla orgánica en ausencia de pancreatitis necrotizante infectada documentada; (3) Síndrome compartamental.^{33, 34}

El uso de aspiración con aguja fina para el diagnóstico de pancreatitis necrotizante infectada no es necesaria dado que los signos clínicos y la tomografía computada suelen ser suficientes para su determinación. Sin embargo, si se observa poca respuesta a tratamiento o agravamiento de los signos clínicos, se recomienda la intervención radiológica o endoscópica (drenaje percutáneo, endoscópico o quirúrgico).³⁴

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pancreatitis aguda (PA) es la enfermedad pancreática más frecuente en el mundo. Su incidencia varía de 5-30 casos por cada 100,000 habitantes.¹ En México, se cuenta con una incidencia aproximada de 10-46 casos por cada 100,000 habitantes, representando el 2% de todos los ingresos al servicio de urgencias en Hospitales Generales.⁸ En el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se reporta como la causa número ocho de ingreso al servicio de Urgencias, con una prevalencia del 3 %.⁹

Los sistemas predictores de severidad para la pancreatitis aguda son complejos, requieren de parámetros clínicos, bioquímicos y radiológicos que muchas veces se ven limitados por la infraestructura de los Hospitales Generales, por lo que es necesario un sistema de fácil acceso, disponibilidad y altamente preciso para la evaluación de la severidad de la pancreatitis aguda.⁵

Por las razones antes mencionadas, es necesario contar con un sistema de predictor de severidad altamente disponible, fácil de utilizar y que logre identificar correctamente la severidad de la pancreatitis aguda.

4. JUSTIFICACIÓN

La pancreatitis aguda de origen biliar es una enfermedad frecuentemente manejada por el servicio de Urgencias-Cirugía General. Requiere de una valoración inicial sistemática, de un manejo hídrico agresivo y de la medición de parámetros clínicos, bioquímicos y radiológicos para su estadificación.

El índice BISAP (Bedside Index Severity in Acute Pancreatitis) es una escala de uso fácil y rápido, con sensibilidad y especificidad aceptables en estudios

prospectivos en pacientes con pancreatitis aguda.^{17, 18, 20, 22, 29, 31} La procalcitonina es un parámetro utilizado para valoración de pacientes con sepsis, sin embargo, su utilización en pancreatitis aguda pudiera ser de utilidad como predictor de severidad.^{26, 28, 29, 31}

5. HIPÓTESIS

El índice BISAP y procalcitonina son predictores de severidad en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar.

Hipótesis nula: El índice BISAP y procalcitonina no predicen la severidad de la pancreatitis aguda de origen biliar.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Determinar la utilidad del índice BISAP y procalcitonina como predictor de severidad en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar.

6.2 Objetivos específicos

- 1) Determinar el índice BISAP (Bedside Index Severity in Acute Pancreatitis) en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar en las primeras 24 horas de su ingreso.
- 2) Determinar el índice Marshall en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar en las primeras 24 horas de su ingreso a urgencias.
- 3) Determinar el índice APACHE II en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar en las primeras 24 horas de su ingreso a urgencias.

- 4) Determinar los niveles de procalcitonina en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar en las primeras 24 horas de su ingreso.
- 5) Determinar la severidad de la pancreatitis aguda de origen biliar mediante el consenso de Atlanta.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, correlacional y analítico en donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar y fueron atendidos en la clínica de cirugía hepatopancreatobiliar del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, de Abril de 2018 a Julio de 2018 con diagnóstico de pancreatitis aguda biliar. El tamaño de la muestra se calculó mediante el programa GPower© 3.1.9.2. de la Universidad de Kiel, Alemania. Con un total de 40 pacientes, con nivel de significancia de 0.05 y poder estadístico de 80.⁴¹ (Imagen 1)

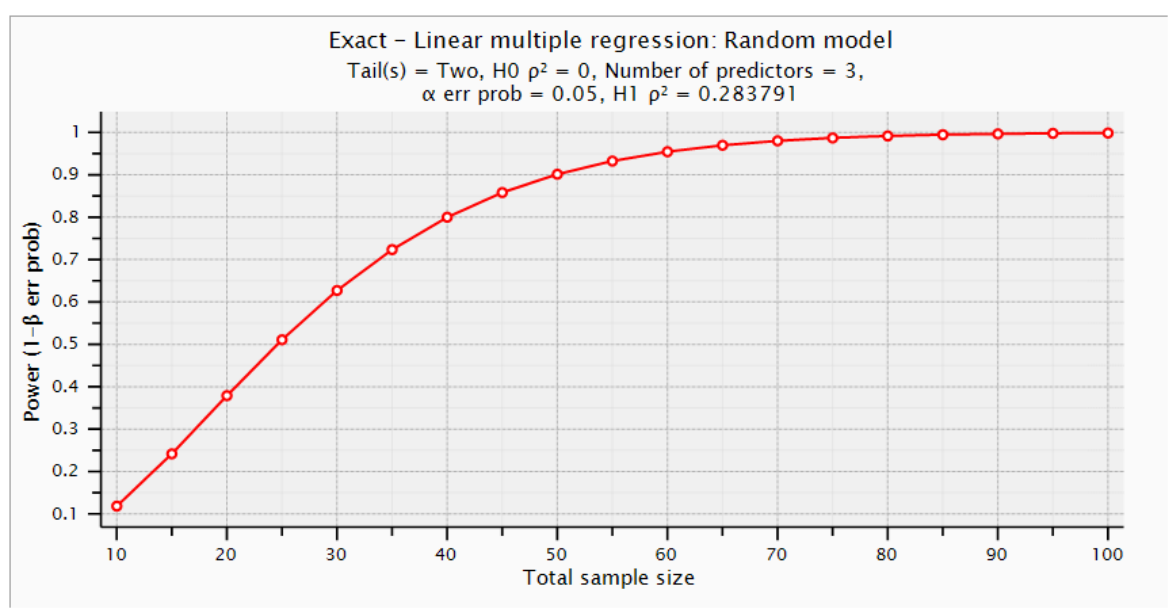


Imagen 1. Modelo de regresión lineal múltiple para cálculo de muestra.

Se obtuvieron características demográficas (Género, edad, índice de masa corporal). Se realizó la medición de química sanguínea (glucosa, BUN, creatinina, amilasa, lipasa, electrolitos séricos), biometría hemática, gasometría arterial, procalcitonina y radiografía de tórax en las primeras 24 horas desde su ingreso). Se realizó ultrasonido transabdominal de hígado y vías biliares para corroborar origen de la pancreatitis aguda en las primeras 24 horas desde su ingreso. Se obtuvieron las puntuaciones de APACHE II, BISAP y Marshall. Se realizó TC contrastada a los pacientes con sospecha de pancreatitis sin elevación de amilasa y lipasa, con deterioro clínico o falla al tratamiento. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con el consenso de Atlanta.¹⁴

7.1 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

- **Criterios de inclusión:** Pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar de acuerdo con el consenso de Atlanta.

- **Criterios de exclusión:**

Pacientes con diagnóstico de cáncer de origen gastrointestinal. Pacientes con diabetes mellitus de cualquier tipo o intolerancia a la glucosa.

Pacientes con pancreatitis alcohólica o de otro origen.

Pacientes con uso de esteroide un mes antes del diagnóstico.

Infección de origen no pancreático.

Pacientes con antecedente quirúrgico < 3 meses.

- **Criterios de eliminación:**

Pacientes con ultrasonido transabdominal negativo para colelitiasis.

7.2 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statistics© 20. Se obtuvieron pruebas de medida central, diagramas de dispersión y correlación de Pearson, prueba de Kruskal Wallis para variables cuantitativas, X² para variables nominales, curva ROC y Pruebas diagnósticas para establecer severidad.

8. RESULTADOS

Se estudiaron 44 pacientes que acudieron al Hospital General de México Dr Eduardo Liceaga en el periodo de Abril a Junio de 2018, con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar. En la tabla 6 se muestra las características de la población incluida.

Tabla 6. Características clínicas, demográficas y resultados de los pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar.	
Datos Clínicos	<i>n</i> = 44
Género	
- Masculino	14 (31.8 %)
- Femenino	30 (68.18 %)
Edad (media)	41.209 ± 16.745
Índice de Masa Corporal (media)	27.110 ± 4.560
Severidad según Atlanta	
- Leve	33 (75 %)
- Moderadamente severa	7 (15.90 %)
- Severa	4 (9.09 %)
Estancia intrahospitalaria (media)	6.93 ± 4.154
Falla orgánica	
- Presente	10 (22.72 %)
- Ausente	34 (77.27 %)
Procalcitonina (media)	0.808 ± 2.76
Amilasa (media)	1373.60 ± 1086.64
Lipasa (media)	1559.97 ± 1553.58
Leucocitosis (media)	12346.51 ± 5873.60
Ingreso a UCI	4 (9.09 %)
Mortalidad	0 (0 %)

Se realizó el manejo y abordaje inicial de acuerdo a la guía de practica clínica.⁴² Se obtuvieron pruebas sanguíneas y estudios de gabinete (Biometría hemática, química sanguínea, amilasa, lipasa, gasometría arterial, bilirruna directa, bilirrubina indirecta, ALT, AST, FA, procalcitonina y radiografía de tórax). Se confirmó origen de la pancreatitis mediante ultrasonido transabdominal. Se clasificó la pancreatitis aguda de acuerdo al consenso de Atlanta en leve, moderadamente severa y severa. Se obtuvieron las puntuaciones de BISAP, APACHE II, Marshall en las primeras 24 horas al ingreso (Tabla 7-8).

Tabla 7. Distribución de acuerdo a la puntuación BISAP

BISAP	Leve (n, %)	Moderadamente severa (n, %)	Severa (n, %)	Falla orgánica (n, %)	Mortalidad (n, %)	Total (n, %)
0	9 (27.2)	1 (14.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (22.7)
1	18 (54.5)	1 (14.2)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	19 (43.18)
2	4 (12.1)	4 (57.1)	0 (0)	3 (30)	0 (0)	8 (18.18)
3	1 (3.03)	0 (0)	2 (50)	2 (20)	0 (0)	3 (6.18)
4	1 (3.03)	1 (14.2)	1 (25)	3 (30)	0 (0)	3 (6.18)
5	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (10)	0 (0)	1 (2.27)
Total	33 (75)	7 (15.9)	4 (9.09)	10 (22.72)	0 (0)	44 (100)

Tabla 8. Distribución de acuerdo a la procalcitonina

Procalcitonina (ng/ml)	Leve (n, %)	Moderadamente severa (n, %)	Severa (n, %)	Falla orgánica (n, %)	Mortalidad (n, %)	Total (n, %)
<0.5 - <2	33 (100)	5 (71.4)	4 (100)	8 (80)	0 (0)	42 (95.4)
>2 - <10	0 (0)	1 (14.2)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (2.27)
>10	0 (0)	1 (14.2)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (2.27)
Total	33 (75)	7 (15.9)	4 (4.09)	10 (22.72)	0 (0)	44 (100)

Los pacientes continuaron con el manejo en la clínica de cirugía Hepatopancreatobiliar, se inició dieta de acuerdo a consenso de Atlanta, guía de práctica clínica y guía de la American Gastroenterological Association. Se egresaron los pacientes que presentaron adecuada tolerancia adecuada a la vía oral y dolor nulo. Se realizó colecistectomía laparoscópica de acuerdo a disponibilidad de turnos en los pacientes con remisión de cuadro, normalización de amilasa y lipasa. Se obtuvieron curvas ROC para las escalas de severidad y procalcitonina (Tabla 9, Imagen 2).

Tabla 9. Área Bajo la Curva ROC				
<i>ABC (IC 95 %)</i>	Severa	<i>p</i>	Falla orgánica	<i>p</i>
<i>APACHE II</i>	0.956 (0.895-1,0)	0,003	0.799 (0.648-0.949)	0.004
<i>Marshall</i>	0.934 (0.852-0.997)	0,005	0.963 (0.911-1,0)	0.0001
<i>BISAP</i>	0.962 (0.815-1.0)	0,003	0.922 (0.825-1)	0.0001
<i>Procalcitonina</i>	0.909 (0.815-1.0)	0,007	0.890 (0.782-0,997)	0.0001

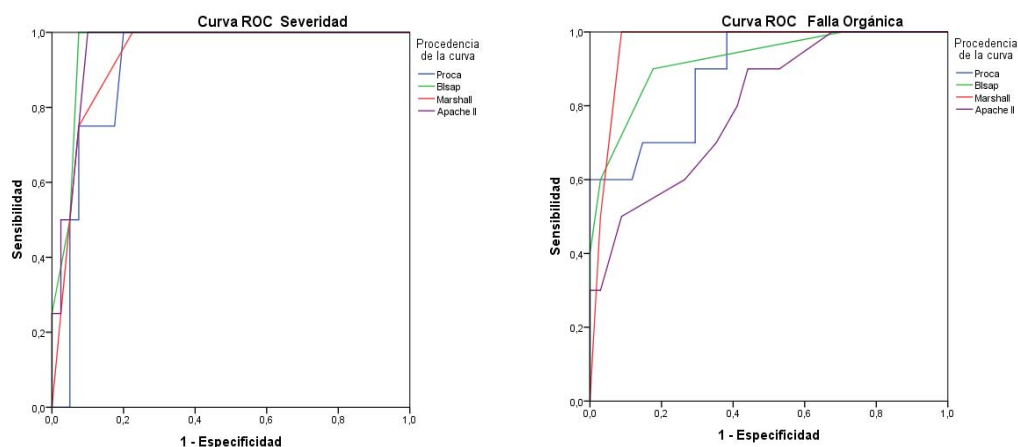


Imagen 2. Curva ROC para severidad y falla orgánica.

Se obtuvieron pruebas de tendencia central y Likelihood ratio para la escala APACHE II, Marshall, Bisap y procalcitonina (Tabla 10).

Tabla 10. Pruebas diagnósticas para severidad en pancreatitis biliar.									
Escala	Sen	Esp	VP+	VP-	LR+ (IC95%)	LR- (IC95%)	Prevalencia o Probabilidad Pre-prueba	Odds Pre- prueba	Odds Pos- prueba
<i>APACHE II</i>	1	0.9	0.5	1	10	0	0.09	0.98	0.98
<i>Marshall</i>	1	0.78	0.31	1	4.55	0	0.09	0.098	4.45
<i>BISAP</i>	1	0.93	0.57	1	14.29 (3,71,30)	0 (0.01,1.52)	0.09	0.098	1.3
<i>Procalcitonina</i>	0	0.95	0	0,9	0 (0,09, 30)	1.05 (0.71, 1.3)	0.09	0.098	0

Se obtuvo la razón de verosimilitud, lo que traduce que es 14.29 veces más verosímil que un paciente con pancreatitis severa obtenga un puntaje de BISAP positiva que un paciente sin pancreatitis severa tenga el mismo resultado (Imagen 3).

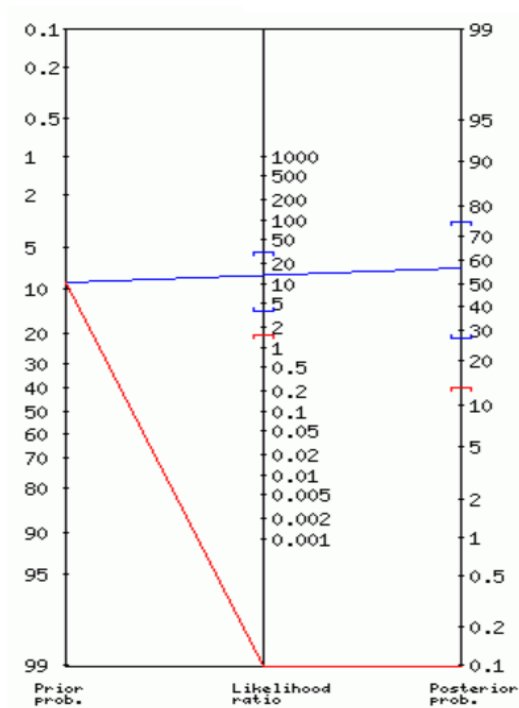


Imagen 3. Normograma de Fagan para BISAP en Pancreatitis severa.

Para el propéptido procalcitonina, se determinó el punto de corte según la curva de ROC, obteniendo para severidad de pancreatitis un valor de 0.105 y para falla orgánica de 0.555. Mediante la prueba de Kruskal Wallis se evidencio que no hay diferencias significativas en cuanto al número de días de estancia hospitalaria en relación al puntaje BISAP (Tabla 11, Imagen 4).

Tabla 11. Estancia Intrahospitalaria y puntuación de BISAP						
<i>BISAP</i>	Estancia intrahospitalaria					
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>DE</i>	<i>p</i>
0	10	22,7	6,2	4,5	4,05	0.138
1	19	43,2	5,58	5	2,69	
2	8	18,2	7,38	7,5	3,58	
3	3	6,8	12,33	12	5,5	
4	3	6,8	10,33	6	8,38	
5	1	2,3	7	NA	NA	

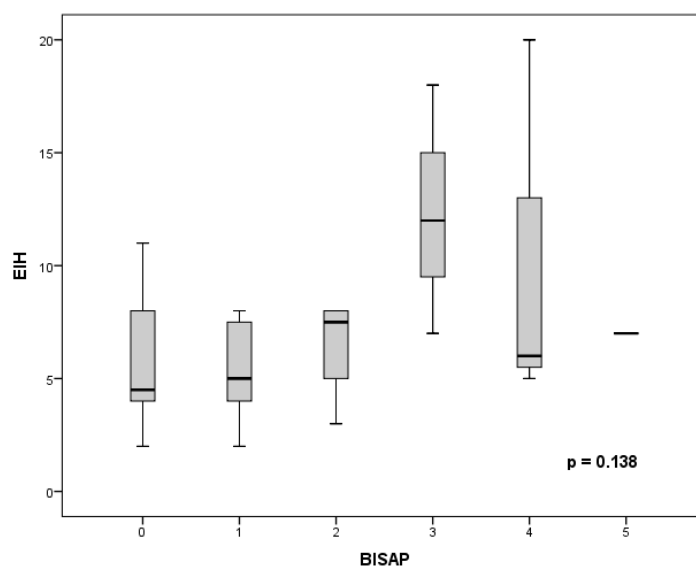


Imagen 4. Estancia intrahospitalaria y puntuación BISAP

En 45.5 % de los casos se encontraron complicaciones como derrame pleural, falla respiratoria, hemodinámica y renal. La complicación más frecuente encontrada fue derrame pleural (20.5 %). Se describen en la tabla 12 las complicaciones observadas.

Tabla 12. Complicaciones observadas en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar.		
Complicaciones	<i>n</i>	%
Derrame Pleural	9	20,5
Falla Respiratoria	3	6,8
Falla Hemodinámica	2	4,5
Falla Renal	6	13,6
<i>Total</i>	<i>20</i>	<i>45,5</i>

9. DISCUSIÓN

En el presente estudio, se evaluó el área bajo la curva, la sensibilidad y especificidad del índice BISAP en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar. Se encontró que el índice BISAP es una herramienta importante y factible como predictor de severidad y falla orgánica, con sensibilidad de 1 y especificidad de 0.93, usando como valor corte una puntuación ≥ 3 .

Valverde et al, realizaron un estudio prospectivo evaluando 269 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, 17 pacientes se clasificaron como pancreatitis severa (6.3 %). Obtuvieron AUC del índice BISAP para severidad de 0.9 (95 %, IC 0.83 – 0.97), mortalidad de 0.97 (95, IC 0.95-0.99), con resultados similares nuestro estudio.⁴³

Kim et al, realizaron un estudio prospectivo evaluando 50 pacientes con pancreatitis aguda, 24 pacientes se clasificados como pancreatitis severa (48 %), obteniendo AUC para el índice BISAP de 0.873 (95 %, IC 0.770 – 0.976, $p = 0.001$), con sensibilidad de 79.17 % y especificidad de 88.46 % para BISAP ≥ 2 , con Likelihood ratio de 25.433, siendo estadísticamente significativo.³¹

Senapati et al, realizaron un estudio prospectivo evaluando 246 pacientes con pancreatitis aguda. Obtuvieron que el riesgo de mortalidad es directamente

proporcional a la puntuación de BISAP ($p=0.00001$), con AUC de 0.88 (95 %, IC 0.84-0.92).⁴⁴ Sin embargo, una de las consideraciones importantes en nuestro estudio fue la ausencia de mortalidad debido a que la pancreatitis de origen biliar muestra menor morbilidad y mortalidad.³³⁻³⁴⁻³⁷

Hagjer S et al, realizaron un estudio prospectivo en 60 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, 14 pacientes (23.3 %) se clasificaron como pancreatitis severa de acuerdo con el consenso de Atlanta. Se obtuvieron AUC para el índice BISAP de 0.875 (0.77-0.97) para severidad y 0.915 (0.86-0.97) para falla orgánica; la sensibilidad y especificidad fue de 0.714 y 0.957 respectivamente, con resultados similares a nuestro estudio. Para la procalcitonina, se obtuvo una sensibilidad y especificidad de 0.857 y 0.978 respectivamente.⁴⁵

En nuestro estudio, la procalcitonina mostro resultados poco concluyentes, con AUC de 0.909 (0.815-1.0) para severidad, con sensibilidad de 0 y especificidad de 0.9, que pudiera deberse a la poca utilidad en pacientes sin sepsis. Sin embargo, estudios prospectivos muestran resultados aceptables en pancreatitis aguda.²⁶⁻²⁸⁻³¹⁻

45

10. CONCLUSIONES

- 1) El índice BISAP es útil para el diagnóstico de severidad y falla orgánica en la pancreatitis aguda de origen biliar, similar a la puntuación de APACHE II y MARSHALL
- 2) El índice BISAP es una herramienta rápida y sencilla de obtener, cuenta con datos clínicamente relevantes y fáciles de calcular en las primeras 24 horas.

- 3) Casi la mitad de los casos (45.5%) presentaron complicaciones o fallas orgánicas
- 4) La procalcitonina es un mal indicador de Severidad o Falla Orgánica, situación comprensible ya que su utilidad es mayormente en procesos infecciosos.
- 5) En este estudio, no hubo diferencia en los días de estancia intrahospitalaria por la severidad de la pancreatitis aguda de origen biliar, se requiere de un mayor tamaño de muestra para confirmar o modificar este parámetro.
- 6) Es indispensable contar con una herramienta que pueda predecir con facilidad la severidad de la pancreatitis aguda de origen biliar, por lo que en nuestro hospital el índice BISAP puede ser de gran utilidad por su rapidez y sencillez.

11. REFERENCIAS

1. Crockett S, Wani S, Gardner T, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018; 154:1096-1101
2. Kook S, Jun S, Joo K, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis. *BMC Gastroenterology* 2018; 18:18
3. Steinberg WM. Predictors of severity of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am*. 1900; 19(4): 849.61
4. Kuuliala K, Penttilä, Kaukonen K, et al. Signaling profiles of blood leukocytes in sepsis and in acute pancreatitis in relation to disease severity. 2018. doi: 10.11117/sji.12630
5. Arabul M, Celik M, Torun S, et al. Hepcidin as a predictor of disease severity in acute pancreatitis: a single center prospective study. *Hepatogastroenterolog*. 2013; 60 (123): 595–600.
6. Li Y, Zhao Y, Feng L, Guo R. Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patient with acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2017;7e013206

7. Forsmark C, Swaroop S, Wilcox C, et al. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016; 375: 20
8. Rebollar R, García J. Prevalencia y mortalidad de la pancreatitis aguda grave de origen biliar y alcoholica en el Hospital Juárez de México. *Rev Mex de Cirugía del Aparato Digestivo*. 2012; 1(1): 13-17.
9. Sánchez R, Camacho M, Vega R, et al. Pancreatitis aguda: experiencia de cinco años en el Hospital General de México. *Gac Med Mex*. 2005; 141 (2).
10. Lankisch P, Apte M, Banks P. Acute pancreatitis. *The Lancet*. 2015; 286: 85-96
11. Gaisano HY, Lutz MP, Leser J, et al. Supramaximal cholecystokinin displaces Munc18c from the pancreatic acinar basal surface, redirecting apical exocytosis to the basal membrane. *J Clin Invest*. 2001; 108: 1597–611.
12. Perides G, Laukkarinen JM, Vassileva G, Steer ML. Biliary acute pancreatitis in mice is mediated by the G-protein-coupled cell surface bile acid receptor Gpbar1. *Gastroenterology*. 2010; 138: 715–25.
13. Perides G, van Acker GJ, Laukkarinen JM, Steer ML. Experimental acute biliary pancreatitis induced by retrograde infusion of bile acids into the mouse pancreatic duct. *Nat Protoc*. 2010; 5: 335–4
14. Banks P, Bollen T, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62: 102-111.
15. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2007;28:371-83.
16. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. *Arch Surg*. 1993; 128: 586–90.
17. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al, and the Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012; 256: 875–80.
18. Kuo D, Rider A, Estrada P, et al. Acute Pancreatitis: What’s the score?. *The Journal Emergency Medicine*. 2015. Pp 1-9.
19. Ranson J, Rifkind K, Roses D, et al. Prognostic sings and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974; 39(1): 69-81.
20. Koziel D, Gluszek P, Matykiewicz J, et al. Comparative analysis of selected scales to assess prognosis in acute pancreatitis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015: 29(6)
21. Brown A, James-Stevenson T, Dyson T, et al. The Panc 3 score: A rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:855-8.
22. Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N, et al. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011; 11:464-8.

23. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, et al. The harmless acute pancreatitis score: A clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:702-5.
24. Wu B, Johannes R, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008. 57: 1698-1703
25. Bonacina F, Baragetti A, Catapano AL, Norata GD. Long pentraxin 3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases. *Mediators of inflammation*. 2013: 725102.
26. Simsek O, Kocael A, Kocael P, et al. Inflammatory mediators in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis: pentraxin-3, procalcitonin and myeloperoxidase. *Arch Med Sci*. 2018. 14;2: 288-296.
27. Rayner BS, Love DT, Hawkins CL. Comparative reactivity of myeloperoxidase-derived oxidants with mammalian cells. *Free Radic Biol Med*. 2014; 71: 240-55.
28. Kumar S, Jalan A, Patowary BN, Bhandari U. To Access the Role of Serum Procalcitonin in Predicing the Severity of Acute Pancreatitis. *Kathmandu Univ Med J*. 2017;57(1):19-24.
29. Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements. *Ann Lab Med*. 2014; 34:263-273
30. Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol*. 2015; 0:1-5
31. Kim B, Hwan M, Heon C, et al. A comparison of the BISAP score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis. *Korean J Intern Med*. 2013; 28: 322-239.
32. Tenner S, Baille J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013.
33. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-base guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013; e1-e15
34. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015; 22:405-432.
35. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK et al. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1070–6.
36. Hurtado H, Blancas J, Cadena J, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de pancreatitis aguda. *Rev Gastroenterol Mex*. 2007. Vol 72:4
37. Crocket S, Wani S, Gardner T, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154;10967-1101.
38. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrutia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7,
39. Meng W, Yuan J, Zhang C, et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology* 2013;13:201-6.
40. Van Baal, Besselink M, Bakker O, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:860–866.

41. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007 May;39(2):175–91.
42. Consejo de Salubridad General. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda. México: Secretaria de Salud. 2009.
43. Valverde F, Matas A, Alegría C, et al. BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;Vol 21, Iss 9.
44. Senapati D, Kumar P, Sekhar S, et al. A prospective study of Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) score in acute pancreatitis: an indian perspective. *Pancreatology*. 2014; Vol 14, 335-339
45. Hagjer S, Kumar N. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis – a prospective observational study. *International Journal of surgery*. 2018. Doi: 10.1016/j.ijssu.2018.04.026