



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Relación neutrófilo linfocito como predictor de gravedad
clínica y tomográfica en pancreatitis aguda**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA**

P R E S E N T A:

FERNANDO QUIROZ COMPEÁN

ASESOR:

DR. NORBERTO CHÁVEZ TAPIA

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO 2022



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.

Contenido

MARCO TEÓRICO	3
MATERIAL Y MÉTODOS	6
<i>DEFINICIONES</i>	<i>6</i>
<i>OBTENCIÓN DE DATOS Y CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS</i>	<i>6</i>
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	7
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	7
RESULTADOS	7
DISCUSIÓN	11
CONCLUSIÓN	14
REFERENCIAS	15

RELACIÓN NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE GRAVEDAD CLÍNICA Y TOMOGRÁFICA EN PANCREATITIS AGUDA

MARCO TEÓRICO

La pancreatitis aguda es una enfermedad caracterizada por disfunción de las células pancreáticas acinares, activación inapropiada de tripsina lo que desencadena la activación de otras enzimas digestivas, el sistema de cininas y el sistema de complemento resultando en autodigestión del parénquima pancreático (1). Los síntomas principales incluyen dolor abdominal usualmente descrito como constante con irradiación hacia la espalda, exacerbado con los alimentos, bebidas y posición supina, así como, náusea, vómito y febrícula o fiebre. El diagnóstico de esta entidad se realiza con la presencia de dos de tres criterios de la revisión de Atlanta: Dolor abdominal, elevación de enzimas pancreáticas (amilasa y/o lipasa) que superan más de tres veces el límite superior normal y hallazgos característicos en estudios de imagen abdominal (tomografía contrastada o resonancia magnética) (2). La incidencia de pancreatitis aguda ha aumentado gradualmente, reportándose entre 4.9 – 73.4 casos por 100,00 habitantes a nivel mundial. En Estados Unidos la tasa de ingresos hospitalarios con diagnóstico de pancreatitis aguda ha aumentado de 9.48 casos por cada 1000 hospitalizaciones en el 2002 a 12.19 casos por cada 1000 hospitalizaciones en 2013, con un costo aproximado de 7000 dólares por cada hospitalización (3) representando un gran peso para el sistema de salud debido a las largas estancias intrahospitalarias, alto costo de hospitalización y una mortalidad significativa (1,4).

La obstrucción de los ductos pancreáticos (pancreatitis por litos biliares) es una de las causas más comunes de daño acinar, causando un aumento en la presión ductal, edema intersticial y acumulación de fluido rico en enzimas pancreáticas en el tejido (5). Alternativamente el sistema acinar puede ser lesionado por una gran variedad de factores, tales como etanol, calcio, triglicéridos, infecciones virales, neoplasias, fármacos y lesiones directas como la instrumentación del ámpula y conducto pancreático posterior a colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) con un riesgo del 5 – 10% (6,7). En muchas ocasiones no se puede definir la etiología de la pancreatitis aguda.

Factores de riesgo adicionales para su desarrollo incluyen obesidad, mayor edad, tabaquismo e infección por VIH (8). La etiología presenta también variabilidad geográfica, en un metaanálisis reciente la etiología biliar representó un 26% de las causas de pancreatitis aguda en Estados Unidos comparado con 68% en América Latina (9)

La pancreatitis aguda se clasifica en 2 subtipos: Pancreatitis intersticial edematosa y pancreatitis necrotizante. La pancreatitis intersticial edematosa se caracteriza por inflamación y edema del parénquima y tejido peripancreático. La pancreatitis necrotizante ocurre cuando este proceso progresa hasta la muerte del tejido pancreático o peripancreático. Las dos presentaciones pueden asociarse con complicaciones locales del fluido pancreático y colecciones sólidas. Las colecciones agudas de fluido peripancreático (APFCs por sus siglas en inglés) se desarrollan en las primeras 4 semanas del inicio de la enfermedad; las colecciones agudas necróticas (ANCs por sus siglas en inglés) se desarrollan en pancreatitis necrotizante y contienen componentes sólidos y líquidos (10). Las APFCs y ANCs que persisten por más de 4 semanas son conocidas como pseudoquistes y necrosis pancreática organizada (walled-off necrosis), respectivamente. Además de las colecciones pancreáticas, las complicaciones locales incluyen disfunción del tracto de salida gástrico, trombosis portal o esplénica y necrosis colónica (11).

La clasificación revisada de Atlanta gradúa la gravedad de la pancreatitis aguda por la presencia y duración de la falla orgánica determinada por el puntaje en la escala de Marshall, así como por la presencia de complicaciones locales. Se incluye enfermedad leve a aquella sin presencia de complicaciones locales o falla orgánica, la cual presenta un curso autolimitado requiriendo únicamente manejo de soporte, pancreatitis aguda moderadamente grave caracterizada por falla orgánica transitoria menor a 48 horas y/o complicaciones locales y pancreatitis grave con presencia de falla orgánica sostenida mayor a 48 horas con o sin complicaciones locales (12). Del 10% al 20% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollarán una forma grave (13). Las principales causas de mal pronóstico y muerte en pacientes con pancreatitis aguda es la falla orgánica (cardiovascular, pulmonar, renal) y la necrosis pancreática (14–16). Mientras que la mortalidad global por pancreatitis aguda es de 5% en sus formas graves, ésta puede

alcanzar hasta un 17% - 30% en comparación con sus presentaciones leves en las que es de 1.5% (17).

Dado el curso clínico variable de esta patología y la significativa mortalidad en pancreatitis aguda grave se han desarrollado múltiples escalas con la finalidad de predecir desenlaces importantes. Estos sistemas de clasificación pueden de manera anticipada guiar el manejo basado en la predicción de gravedad y asistir en determinar en nivel apropiado de atención (unidad de terapia intensiva o piso de hospitalización convencional). Escalas como la de Ranson creada en los años 70, Glasgow, "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation" (APACHE II) desarrollada en 1985 para predecir gravedad y mortalidad en pacientes ingresados a unidades de terapia intensiva, "Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis" (BISAP) establecida en 2008, Marshall y Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS) utilizan múltiples parámetros clínicos y paraclínicos. En estudios de imagen se utilizan escalas como el índice de severidad por tomografía computada (CTSI por sus siglas en inglés) y Balthazar. Sin embargo, estas escalas son complejas, con múltiples variables no colectadas de manera rutinaria o requieren de una evolución en el tiempo para su cálculo (4,18).

Adicionalmente a estos sistemas de puntajes, algunos biomarcadores individuales pueden también tener un valor predictivo en la pancreatitis aguda. La proteína C reactiva (PCR) es uno de los más ampliamente utilizados en pacientes hospitalizados. Niveles de PCR ≥ 190 mg/L en las primeras 48 horas posteriores a la admisión o un aumento absoluto ≥ 90 mg/L tienen un valor predictivo positivo para predecir enfermedad grave de 31.7% y 27.4%, respectivamente (19). Otros biomarcadores utilizados son: albúmina, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, creatinina, niveles séricos bajos de calcio ionizado y procalcitonina (20–28). Una revisión sistemática justifica el uso de "blood urea nitrogen" (BUN) posterior a las 48 horas del ingreso hospitalario para predecir la persistencia de falla orgánica (29).

La relación neutrófilo-linfocito ha sido identificado como un predictor confiable de desenlaces negativos en múltiples padecimientos benignos y malignos (30–36). Es un biomarcador sencillo que utiliza el conteo de neutrófilos y linfocitos como marcador de inflamación siendo útil en la identificación de pancreatitis aguda grave. Esta relación

puede ser calculada incluso antes del diagnóstico e inicio del tratamiento. Una correcta identificación de pacientes con pancreatitis aguda grave puede contribuir a que los pacientes reciban un tratamiento intensivo y oportuno, contribuyendo a un mejor pronóstico (37).

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio fue realizado en el hospital Fundación Clínica Médica Sur y fue aprobado por el comité de ética institucional. Se incluyó un total de 199 expedientes de pacientes capturados de manera retrospectiva. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de pancreatitis aguda de cualquier etiología, en el periodo comprendido de 2014 a 2019. En casos de pacientes con episodios repetidos de pancreatitis se incluyó únicamente el primer episodio para el análisis. Se excluyeron pacientes con expedientes incompletos, pancreatitis postraumática o embarazadas.

DEFINICIONES

El diagnóstico de pancreatitis aguda se realizó al cumplir dos de tres criterios diagnósticos de Atlanta (dolor abdominal consistente con pancreatitis, imagen característica en tomografía contrastada o resonancia magnética y elevación enzimática de amilasa y/o lipasa ≥ 3 veces el límite superior normal). Se definió como pancreatitis grave la necesidad de ingreso a unidad crítica o desarrollo de complicaciones locales mediante estudios de imagen como colecciones peripancreáticas, pseudoquistes, colecciones necróticas y WON (walled-of necrosis).

La relación neutrófilo-linfocito se calculó con la cuenta total de neutrófilos y linfocitos al momento del ingreso al servicio de urgencias o piso de hospitalización.

OBTENCIÓN DE DATOS Y CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

La búsqueda de información se realizó con expedientes electrónicos donde se colectaron datos clínicos como edad, sexo, días de estancia intrahospitalaria, necesidad de ingreso

a unidad crítica, valor total de leucocitos, neutrófilos y linfocitos, así como la presencia de complicaciones locales en estudios de imagen.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo principal: Valorar la utilidad de la relación neutrófilo-linfocito para predecir ingreso a unidad crítica e identificar necrosis y/o colecciones pancreáticas y peripancreáticas en estudios de imagen de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda en pacientes hispanos.

Objetivos secundarios: Identificar un punto de corte útil en la relación neutrófilo-linfocito para población mexicana que permita predecir la necesidad de requerir ingreso a áreas críticas y la presencia de hallazgos tomográficos relevantes en pacientes con pancreatitis aguda.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresan como medias y desviaciones estándar, variables categóricas como frecuencia y porcentaje. Se utilizó prueba exacta de Fisher para variables categóricas. El valor de corte óptimo de la relación neutrófilo-linfocito fue calculado mediante el uso de la compensación entre la sensibilidad y especificidad en la característica operativa del receptor (ROC) y la precisión de la predicción de la relación N/L se estimó usando el área debajo del receptor operativo curva (AUC). Los cálculos fueron realizados con el software para Windows SPSS V.26.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Todas las pruebas fueron calculadas con valores de $P < 0.05$ a dos colas para ser consideradas estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Se analizaron 199 expedientes electrónicos de pacientes ingresados a hospitalización con diagnóstico de pancreatitis aguda. La tabla 1 muestra las características demográficas. La edad media fue de 51.8 ± 16.2 años, un ligero predominio de sexo

masculino 105 (52.7%). Un total de 35 (17.5%) pacientes requirieron ingreso a unidad crítica (terapia intensiva o intermedia) a su ingreso o durante su hospitalización. Durante su hospitalización se les realizó estudio de imagen a 113 pacientes de los cuales en 36 (38%) se encontraron datos de pancreatitis complicada con necrosis o presencia de colecciones. El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 6.4 ± 7.5 . La media en el conteo de leucocitos fue de 12.75 ± 5.13 , de neutrófilos 10.57 ± 4.9 y de linfocitos 1.35 ± 0.84 . Se calculó la relación neutrófilo-linfocito con una media de 11.84 ± 11.78 (Tabla 1).

Variable	N 199 (%)
Sexo	
Masculino	105 (52.7%)
Edad	51.8 ± 16.2
Ingreso a área crítica	35 (17.5)
Complicaciones en estudio de tomografía	36 (18)
Días de estancia intrahospitalaria	6.4 ± 7.5
Leucocitos	12.75 ± 5.13
Relación neutrófilo-linfocito	11.84 ± 11.78

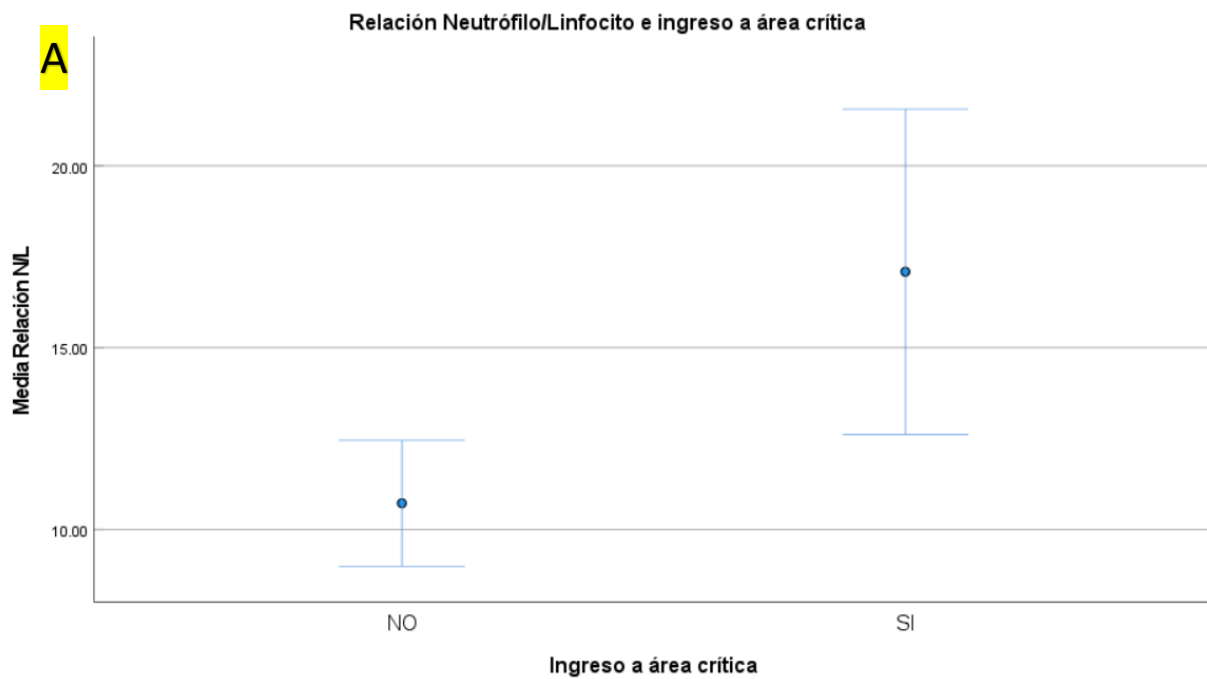
Tabla 1. Características demográficas y clínicas

La media en la relación neutrófilo-linfocito en aquellos pacientes que requirieron ingreso a áreas críticas en cualquier momento de su hospitalización fue de 17.07 ± 13 en comparación con aquellos que no requirieron esta intervención que obtuvieron valores de 10.72 ± 11.22 , siendo esta diferencia significativa ($P = 0.01$). El cálculo de esta relación en aquellos pacientes en los que se encontró necrosis o colecciones en estudios

de imagen fue de 14.89 ± 11.25 en comparación con aquellos con estudio de imagen negativo con valores obtenidos de 10.52 ± 8.8 ($P = 0.011$) (Tabla 2, Figura 1).

Variable clínica	Relación neutrófilo-linfocito	Valor de P
Ingreso a área crítica		
SI	17.07 ± 13	0.01
NO	10.72 ± 11.22	
Hallazgos tomográficos de necrosis y/o colecciones		
SI	14.89 ± 11.25	0.011
NO	10.52 ± 8.8	

Tabla 2. Variables clínicas y relación neutrófilo-linfocito de pacientes ingresados a áreas críticas y presencia de necrosis y/o colecciones en estudio de imagen



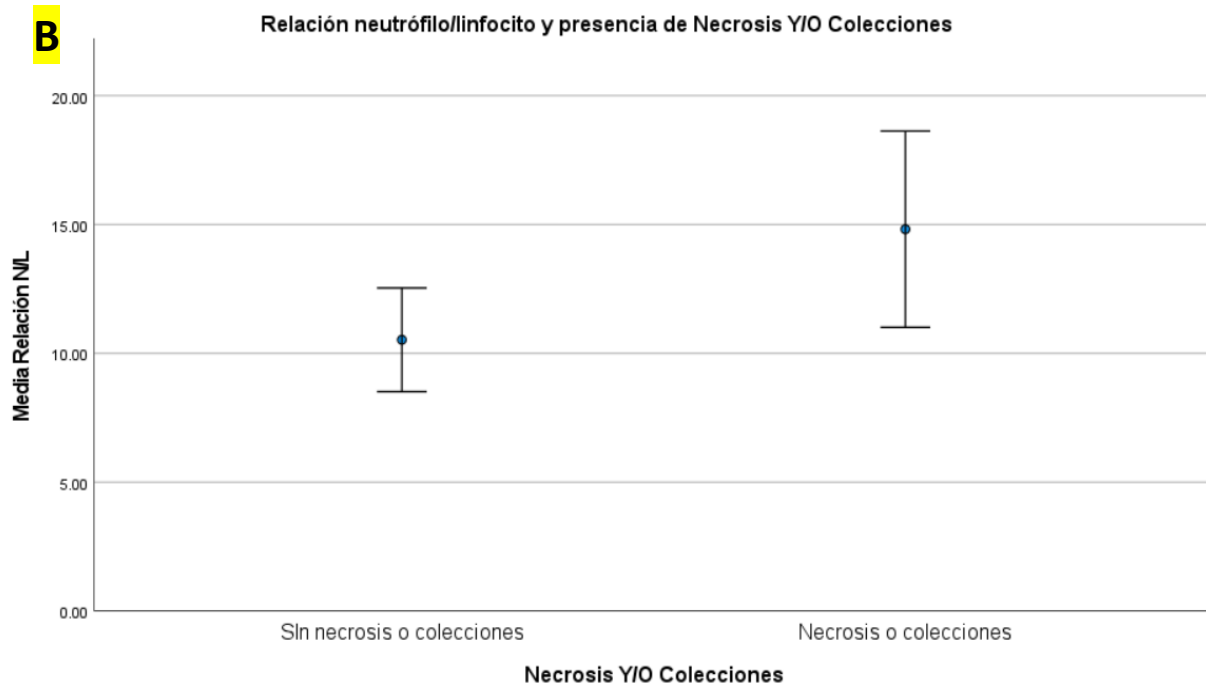


Fig. 1. Gráficas de barras de error 95%. A) Relación neutrófilo-linfocito e ingreso a áreas críticas. B) Relación neutrófilo-linfocito y presencia de necrosis y/o colecciones en estudio de imagen

El área bajo la curva de la relación neutrófilo-linfocito para predecir ingreso a área crítica fue de 0.691 (IC 95% 0.596 – 0.787). Con la finalidad de buscar una especificidad elevada se determinó un punto de corte de 22 para obtener una sensibilidad de 25% y una especificidad de 90%. El cálculo del área bajo la curva de esta relación para predecir necrosis y/o colecciones en estudios de tomografía fue de 0.63 (IC 95% 0.54 – 0.74), usando el mismo valor de corte de 22 se obtuvo una sensibilidad de 22% y una especificidad del 90% (Figura 2).

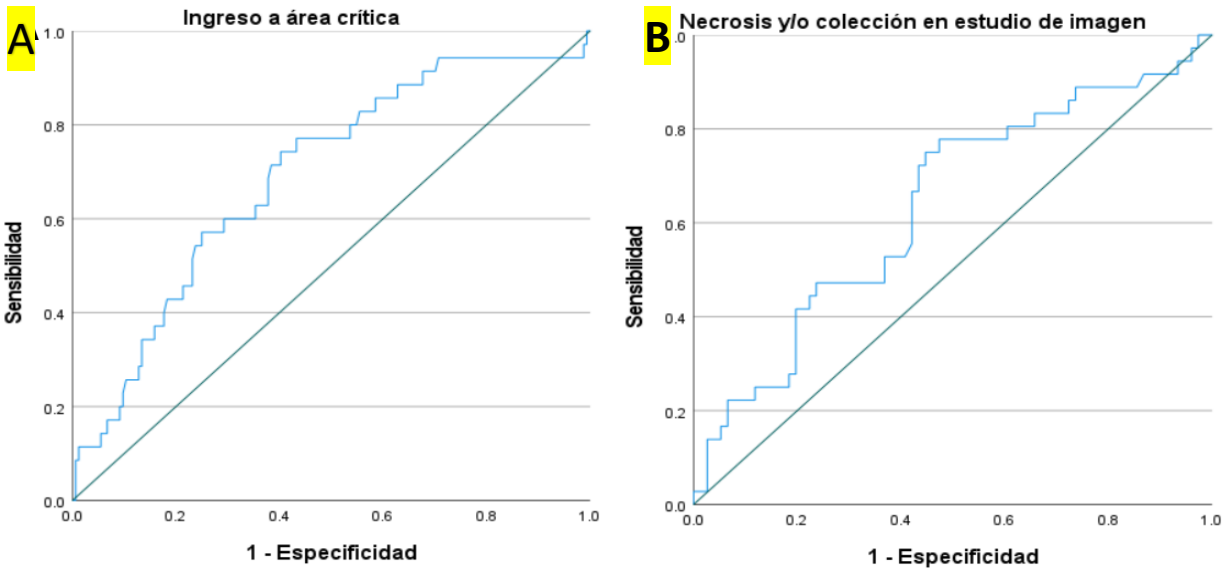


Fig. 2. Curva característica de funcionamiento del receptor A) Relación neutrófilo-linfocito para predecir ingreso a áreas críticas. B) Relación neutrófilo-linfocito para predecir presencia de necrosis y/o colecciones en estudio de imagen

DISCUSIÓN

Este estudio corrobora la capacidad de la relación neutrófilo-linfocito en población hispana para discriminar aquellos pacientes que requerirán de ingreso a áreas críticas durante su hospitalización, así como su capacidad para predecir de manera confiable la presencia de necrosis y/o colecciones en estudios de imagen obtenidos en el servicio de urgencias o durante la hospitalización en pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda.

El grupo de trabajo del doctor Zahorec en el año 2001 fueron los primeros en describir la relación neutrófilo-linfocito como un parámetro predictor de inflamación sistémica en pacientes críticamente enfermos (38). Cuanto más alta sea la relación neutrófilo-linfocito más importante es el estado de inflamación sistémica, esta relación refleja el balance de la neutrofilia (inflamación sistémica) y linfopenia (respuesta al estrés con liberación de cortisol) (39). Los neutrófilos promueven la inflamación al secretar enzimas proteolíticas e interleucinas proinflamatorias (IL-1, IL-6) (40), favoreciendo al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y a la falla orgánica. Los linfocitos regulan la inflamación sistémica

conforme la enfermedad progresa. A medida que el estado inflamatorio se perpetúa se desarrolla la linfopenia como consecuencia de redistribución de linfocitos y su muerte por apoptosis. Por lo tanto, la relación neutrófilo-linfocito puede reflejar de manera dinámica cambios en el sistema inmune de pacientes con pancreatitis aguda.

La relación neutrófilo-linfocito se asocia con la gravedad de la pancreatitis aguda. La elevación en esta relación en las primeras 48 horas del diagnóstico fue predictor de pancreatitis aguda grave. Esta relación se ha asociado también a falla orgánica. Un metaanálisis reciente que incluyó 10 estudios y un total de 1713 pacientes reportó una sensibilidad global de 79%, especificidad de 71% y un área bajo la curva de 0.82 (0.78 – 0.85), indicando que la relación neutrófilo-linfocito tiene un poder para predecir pancreatitis aguda grave moderadamente alto (40–44). Este estudio es el primero en valorar el poder de esta relación para predecir desenlaces relevantes en pacientes con pancreatitis aguda en población hispana, incluyendo un total de 199 pacientes, se calculó un área bajo la curva de 0.691 (IC 95%, 0.596 – 0.787). El metaanálisis realizado por el equipo de Weihao Kong utilizó un punto de corte promedio de 8.62; al utilizar este mismo valor de corte en este trabajo se obtienen sensibilidades y especificidades similares (77% y 66%, respectivamente) para predecir ingreso a áreas críticas durante la hospitalización del paciente.

El ingreso a áreas críticas en nuestra institución es valorado por la presencia de falla orgánica y características clínicas del paciente, lo que se puede traducir en pancreatitis aguda grave. Cuando se compara el área bajo la curva, la sensibilidad y especificidad de esta relación para predecir pancreatitis aguda grave con escalas más comúnmente utilizadas como APACHE II (AUC 0.82, S 83% y E 59%), BISAP (AUC 0.87, S 51% y E 91%), Ranson (AUC 0.83, S 66% y E 78%) se evidencia un desempeño moderado; sin embargo, todas estas escalas fueron concebidas como predictores de mortalidad, además de requerir una batería de estudios más extensa, costosa, tardada y no globalmente disponible (7,45). La relación neutrófilo-linfocito permite en la primera hora posterior al ingreso del paciente la identificación oportuna de aquellos pacientes con riesgo a desarrollar un curso grave de la enfermedad.

El grupo de Robert M. O'Connell evaluó el desempeño de esta relación para predecir pancreatitis aguda grave e ingreso a áreas críticas, estudio en el que se incluyeron 185 pacientes de los cuales se obtiene un área bajo la curva de 0.75 (IC 95% 0.63 – 0.87) con un punto de corte óptimo de 8.01 para lograr una sensibilidad de 86.7% y una especificidad de 64.7% (46).

Este estudio es el primero en valorar la relación neutrófilo-linfocito como predictor de necrosis y/o colecciones en estudios de imagen obteniendo un área bajo la curva de 0.63, lo que la convierte en una herramienta moderadamente útil para la identificación de pacientes que se beneficien de la obtención de estudios de imagen durante su hospitalización.

En aras de implementar esta relación en algoritmos de toma de decisiones se apostó por un punto de corte que otorgue la mayor rentabilidad en términos de especificidad. Por este motivo, se tomó como punto de corte un valor de 22 para obtener una especificidad de 90% para la identificación de pacientes con necesidad de ingreso a áreas críticas y presencia de necrosis y/o colecciones en estudios de imagen. De esta manera, se logra la detección oportuna de pacientes que requerirán traslado a unidades de tercer nivel y realización de estudios de imagen especializados.

Este trabajo presenta varias limitaciones. Primero, el diseño retrospectivo puede condicionar sesgos en la selección de pacientes y recolección de datos; sin embargo, fueron excluidos los expedientes incompletos o con datos ausentes con la finalidad de disminuir este riesgo. Segundo, no se documentó la etiología de la pancreatitis aguda, fueron incluidos para el análisis la totalidad de pacientes diagnosticados con pancreatitis aguda. Tercero, el ingreso a áreas críticas fue utilizado como subrogado de pancreatitis aguda grave. Cuarto, sólo se valoró la relación neutrófilo-linfocito al momento del ingreso del paciente, por lo que no se evaluó el potencial predictivo de esta relación de manera dinámica durante la hospitalización. Dentro de las fortalezas de este documento se encuentra que hasta la fecha es el primer trabajo en evaluar el desempeño de la relación neutrófilo-linfocito en población hispana, el número de expedientes evaluado es mayor a muchos de los estudios previos (43), los resultados obtenidos coinciden con los valores

reportados en la literatura y es el primer trabajo en evaluar el desempeño de la relación neutrófilo-linfocito como predictor de necrosis y/o colecciones en estudios de imagen.

CONCLUSIÓN

La relación neutrófilo-linfocito es un método útil en población mexicana para predecir la necesidad de ingreso a áreas críticas y presencia de necrosis y/o colecciones en estudios de imagen. Es un parámetro accesible, rápido, económico y globalmente disponible en servicios de urgencias y hospitalización. Se propone su implementación para la toma de decisiones terapéuticas, traslado y priorización de recursos desde las primeras horas posteriores al diagnóstico con un punto de corte de 22. Su uso deberá someterse a validación externa.

REFERENCIAS

1. Bollen TL. Acute pancreatitis: international classification and nomenclature. *Clin Radiol. Clin Radiol*; 2016;71(2):121–33. DOI: 10.1016/J.CRAD.2015.09.013
2. Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Acute pancreatitis: update on management. *Med J Aust. Med J Aust*; 2015;202(8):420–3. DOI: 10.5694/MJA14.01333
3. Brindise E, Elkhatib I, Kuruvilla A, Silva R. Temporal Trends in Incidence and Outcomes of Acute Pancreatitis in Hospitalized Patients in the United States from 2002 to 2013. *Pancreas. Lippincott Williams and Wilkins*; 2019;48(2):169–75. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001228
4. Hagjer S, Kumar N. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis – A prospective observational study. *International Journal of Surgery. Elsevier Ltd*; 2018;54:76–81. DOI: 10.1016/J.IJSU.2018.04.026
5. Harvey MH, Wedgwood KR, Austin JA, Reber HA. Pancreatic duct pressure, duct permeability and acute pancreatitis. *British Journal of Surgery. 1989*;76(8):859–62. DOI: 10.1002/BJS.1800760832
6. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Joseph Elmunzer B, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: A systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointestinal Endoscopy. Mosby Inc.*; 2015;81(1):143-149.e9. DOI: 10.1016/J.GIE.2014.06.045
7. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. Vol. 325, *JAMA - Journal of the American Medical Association American Medical Association*; 2021. p. 382–90.
8. Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *Campion EW, directeur. New England Journal of Medicine. 2016*;375(20):1972–81. DOI: 10.1056/NEJMRA1505202
9. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB. Elsevier B.V.*; 2019;21(3):259–67. DOI: 10.1016/J.HPB.2018.08.003
10. Foster BR, Jensen KK, Bakis G, Shaaban AM, Coakley F v. Revised Atlanta classification for acute pancreatitis: A pictorial essay. *Radiographics. Radiological Society of North America Inc.*; 2016;36(3):675–87. DOI: 10.1148/RG.2016150097
11. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
12. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *J can chir. 59(2)*:2016. DOI: 10.1503/cjs.015015
13. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut. Gut*; 2013;62(1):102–11. DOI: 10.1136/GUTJNL-2012-302779

14. Kong W, He Y, Bao H, Zhang W, Wang X. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Disease Markers*. Hindawi Limited; 2020;2020. DOI: 10.1155/2020/9731854
15. Waller A, Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians. *Journal of Emergency Medicine*. Elsevier USA; 2018;55(6):769–79. DOI: 10.1016/J.JEMERMED.2018.08.009
16. Bugiantella W, Rondelli F, Boni M, Stella P, Polistena A, Sanguinetti A, et al. Necrotizing pancreatitis: A review of the interventions. *Int J Surg*. *Int J Surg*; 2016;28 Suppl 1:S163–71. DOI: 10.1016/J.IJSU.2015.12.038
17. Cavallini G, Frulloni L, Bassi C, Gabbrielli A, Castoldi L, Costamagna G, et al. Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Italy (ProInf-AISP): results on 1005 patients. *Dig Liver Dis*. *Dig Liver Dis*; 2004;36(3):205–11. DOI: 10.1016/J.DLD.2003.11.027
18. Liu G, Tao J, zhu Z, Wang W. The early prognostic value of inflammatory markers in patients with acute pancreatitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. Elsevier Masson SAS; 2019;43(3):330–7. DOI: 10.1016/J.CLINRE.2018.11.002
19. Stirling AD, Moran NR, Kelly ME, Ridgway PF, Conlon KC. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis – is interval change in CRP an additional indicator of severity? *HPB*. Elsevier B.V.; 2017;19(10):874–80. DOI: 10.1016/J.HPB.2017.06.001
20. Hong W, Lin S, Zippi M, Geng W, Stock S, Zimmer V, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol, Blood Urea Nitrogen, and Serum Creatinine Can Predict Severe Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int*. *Biomed Res Int*; 2017;2017. DOI: 10.1155/2017/1648385
21. Hong W, Zimmer V, Basharat Z, Zippi M, Stock S, Geng W, et al. Association of total cholesterol with severe acute pancreatitis: A U-shaped relationship. *Clinical Nutrition*. Elsevier; 2020;39(1):250–7. DOI: 10.1016/J.CLNU.2019.01.022
22. Hong W, Lin S, Zippi M, Geng W, Stock S, Basharat Z, et al. Serum Albumin Is Independently Associated with Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. *Can J Gastroenterol Hepatol*; 2017;2017. DOI: 10.1155/2017/5297143
23. Vitale DS, Hornung L, Lin TK, Nathan JD, Prasad S, Thompson T, et al. Blood Urea Nitrogen Elevation Is a Marker for Pediatric Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas*. *Pancreas*; 2019;48(3):363–6. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001265
24. Stirling AD, Moran NR, Kelly ME, Ridgway PF, Conlon KC. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis - is interval change in CRP an additional indicator of severity? *HPB (Oxford)*. *HPB (Oxford)*; 2017;19(10):874–80. DOI: 10.1016/J.HPB.2017.06.001
25. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. *Radiology*; 1990;174(2):331–6. DOI: 10.1148/RADIOLOGY.174.2.2296641
26. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol. Clin Gastroenterol Hepatol; 2009;7(6):702–5. DOI: 10.1016/J.CGH.2009.02.020
27. Triester SL, Kowdley K v. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol. J Clin Gastroenterol*; 2002;34(2):167–76. DOI: 10.1097/00004836-200202000-00014
 28. Johnson CD, Toh SKC, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatol. Pancreatol*; 2004;4(1):1–6. DOI: 10.1159/000077021
 29. Yang CJ, Chen J, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review. *Digestive and Liver Disease. Elsevier*; 2014;46(5):446–51. DOI: 10.1016/J.DLD.2014.01.158
 30. Peleg N, Schmilovitz-Weiss H, Shamah S, Schwartz A, Dotan I, Sapoznikov B. Neutrophil to lymphocyte ratio and risk of neoplastic progression in patients with Barrett’s esophagus. *Endoscopy. Endoscopy*; 2021;53(8):774–81. DOI: 10.1055/A-1292-8747
 31. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol. Eur J Surg Oncol*; 2008;34(1):55–60. DOI: 10.1016/J.EJSO.2007.02.014
 32. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol. J Surg Oncol*; 2005;91(3):181–4. DOI: 10.1002/JSO.20329
 33. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality in ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology. Elsevier*; 2008;101(6):747–52. DOI: 10.1016/J.AMJCARD.2007.11.004
 34. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J. Am Heart J*; 2007;154(5):995–1002. DOI: 10.1016/J.AHJ.2007.06.043
 35. Sharaiha RZ, Halazun KJ, Mirza F, Port JL, Lee PC, Neugut AI, et al. Elevated preoperative neutrophil:lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. *Ann Surg Oncol. Ann Surg Oncol*; 2011;18(12):3362–9. DOI: 10.1245/S10434-011-1754-8
 36. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JPA, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg. World J Surg*; 2008;32(8):1757–62. DOI: 10.1007/S00268-008-9552-6
 37. Li Y, Zhao Y, Feng L, Guo R. Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *BMJ Open. British Medical Journal Publishing Group*; 2017;7(3):e013206. DOI: 10.1136/BMJOPEN-2016-013206
 38. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill.

39. Taurino M, Aloisi F, Porto F del, Nespola M, Dezi T, Pranteda C, et al. Clinical Medicine Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Could Predict Outcome in Patients Presenting with Acute Limb Ischemia. *J Clin Med*. 2021;10:4343. DOI: 10.3390/jcm10194343
40. Wang Y, Fuentes HE, Attar BM, Jaiswal P, Demetria M. Evaluation of the prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Pancreatology*. Elsevier B.V.; 2017;17(6):893–7. DOI: 10.1016/J.PAN.2017.10.001
41. Jeon TJ, Park JY. Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio as an early predictive marker for adverse outcomes in patients with acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2017;23(21):3883–9. DOI: 10.3748/WJG.V23.I21.3883
42. Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM, et al. The Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. Springer Science and Business Media, LLC; 2013;17(4):675–81. DOI: 10.1007/S11605-012-2121-1
43. Kong W, He Y, Bao H, Zhang W, Wang X. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Disease Markers*. Hindawi Limited; 2020;2020. DOI: 10.1155/2020/9731854
44. Han C, Zeng J, Lin R, Liu J, Qian W, Ding Z, et al. The utility of neutrophil to lymphocyte ratio and fluid sequestration as an early predictor of severe acute pancreatitis OPEN. DOI: 10.1038/s41598-017-10516-6
45. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. 2008; DOI: 10.1136/gut.2008.152702
46. O’Connell RM, Boland MR, O’Driscoll J, Salih A, Arumugasamy M, Walsh TN, et al. Red cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of outcomes in acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*. Elsevier Ltd; 2018;55:124–7. DOI: 10.1016/J.IJSU.2018.05.028