



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

MEDICINA INTERNA

**EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA PANCREATITIS AGUDA MEDIANTE LA
ESCALA DE BISAP Y SU RELACIÓN CON ESCALAS DE SEVERIDAD POR
TOMOGRFÍA**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA :
JOAQUIN MORENO MORENO**

**ASESOR DE TESIS
DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR EDUARDO LICEAGA"**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2017





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

Índice De Tablas	2
Índice De Ilustraciones	2
Agradecimientos.	3
Abreviaturas.....	4
Resumen Estructurado.....	5
1. Antecedentes	6
2. Planteamiento del problema	26
3. Justificación.....	26
4. Objetivos.....	27
5. Hipótesis.....	27
6. Metodología.....	28
6.1. Población y tamaño de la muestra.....	28
6.2. Criterios de inclusión	28
6.3. Criterios de exclusión.....	28
6.4. Criterios de eliminación.....	29
6.5. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.....	29
6.6. Procedimiento.....	31
6.7. Cronograma de actividades	32
6.8. Análisis estadístico	32
6.9. Aspectos éticos y de seguridad.....	32
6.10. Relevancia y expectativas	32
6.11. Recursos disponibles	33
6.12. Recursos necesarios	33
7. Resultados.....	34
8. Discusión.....	42
9. Conclusiones	44
10. Referencias	45

Índice de tablas

Tabla 1. Puntaje de Marshall	16
Tabla 2. Índice de severidad de la pancreatitis por tomografía computarizada	18
Tabla 3. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas	29
Tabla 4. Tabla de caracterización clínica patológica de pacientes con pancreatitis aguda del Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”	34
Tabla 5. Tabla de caracterización clínica y evaluación de gravedad en pacientes con pancreatitis aguda del Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”	36
Tabla 6. Tabla de caracterización de estudio de imagen de pacientes con pancreatitis aguda del Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”	38
Tabla 7. Tabla de contingencia puntaje de BISAP e índice de severidad por tomografía de Balthazar	38
Tabla 8. Tabla de contingencia puntaje de BISAP e índice de severidad por tomografía de Balthazar agrupados de acuerdo a severidad.....	39
Tabla 9. Tabla de contingencia puntaje de Marshall e índice de severidad por tomografía de Balthazar	40
Tabla 10. Descriptivo de correlación entre POP score, APACHE II y Balthazar.....	41

Índice de ilustraciones y gráficos

Ilustración 1. Equilibrio de respuesta inflamatoria y antiinflamatoria del SIRS y CARS para producir el MARS.....	11
Ilustración 2. Etiología de la pancreatitis	35
Ilustración 3. Distribución de pacientes BISAP y Balthazar.....	39
Ilustración 4. Distribución de pacientes entre puntaje de Marshall y Balthazar	40

Agradecimientos.

- A Dios por todas las bendiciones recibidas.
- A mis padres quienes desde la infancia me han apoyado para alcanzar mis sueños, pues todos y cada uno de mis logros son siempre gracias a ellos.
- A mi hermano, quién a pesar de todo siempre me ha regalado una sonrisa.
- A Adriana Mariel, mi amiga, compañera y futura esposa, por su paciencia y cariño, por ser la persona que le da calma a mi vida y una parte importante de mi desarrollo humano y profesional, a quien dedico con amor cada proyecto en el que trabajo.
- Al Dr. Mario Muzquiz y la Dra. Yolanda Vargas, quienes al empezar mi formación como médico fueron mis maestros y ahora son mi familia.
- A la Dra. Susana Loera, por su cariño y apoyo durante mi residencia.
- Al Dr. Rogelio Zapata, mi asesor de tesis, a quien le agradezco por su paciencia y su tiempo para culminar este trabajo.
- A mis maestros de la carrera y profesores de posgrado, ya que todos y cada uno de ellos participaron en mi formación profesional.
- A Rodrigo, Gabriel, Ernesto, Adrián, Erick, Miguel, Alfredo, Martín, Luis y Mario, por su amistad incondicional a pesar del tiempo.
- A mi familia y amigos, porque todos y cada uno de ellos participaron de alguna forma obtuviera este logro.
- A los pacientes del Hospital General de México, quienes gracias a ellos aprendemos y a ellos les dedicamos nuestro tiempo y esfuerzo.

ABREVIATURAS

PA. Pancreatitis aguda.

PAS. Pancreatitis aguda severa.

TAC. Tomografía axial computarizada.

CPRE. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

SIRS. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

CARS. Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria.

MARS. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Mixta.

AINES. Antiinflamatorios no esteroideos.

POP score. *Pancreatitis Outcome Prediction score.*

BISAP. *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis.*

APACHE II. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.*

RESUMEN ESTRUCTURADO

- **Planteamiento del problema.**

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, ocasionada por una gran variedad de enfermedades y cuya presentación clínica tiene un amplio espectro desde asintomático hasta falla orgánica y muerte, siendo la primer causa de egreso hospitalario por causas gastrointestinales, y en caso de la pancreatitis aguda severa caracterizada por falla orgánica la mortalidad aumenta hasta el 30%. Existe relación poco clara entre el uso de escalas clínicas predictoras de mortalidad y complicaciones que sean útiles para estimar el desenlace de los pacientes con pancreatitis o la relación con escalas de severidad por tomografía computada.

- **Objetivo**

Determinar la asociación entre el puntaje de BISAP y el índice de severidad por tomografía de Balthazar y describir las características de los pacientes con pancreatitis que acudieron al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en 1 año.

- **Justificación.**

Este trabajo busca relacionar los puntajes de las escalas de severidad clínicas con las escalas de severidad tomográficas para generar conocimiento para la creación de algoritmos de abordaje diagnóstico que incluyan ambas evaluaciones; asimismo, se busca identificar los factores de riesgo para pancreatitis en un hospital de tercer nivel en México para analizar cuáles de éstos se pueden modificar.

- **Metodología y diseño del estudio.** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Se realizó análisis retrospectivo para determinar las características de la pancreatitis aguda en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” durante 1 año. Se obtuvieron 118 pacientes, la pancreatitis aguda fue más frecuente en hombres, edad promedio de 39 años, la principal etiología fue biliar, la principal comorbilidad fue diabetes mellitus. Se encontró que la escala de BISAP no tuvo una correlación estadísticamente significativa con el índice de severidad por tomografía de Balthazar ($p= 0.53$), observándose que el 50% de los pacientes con un BISAP de 0 puntos tuvieron un resultado de Balthazar “E”. Se realizó análisis bivariado entre el puntaje de APACHE II, el POP score y el BISAP encontrando una correlación entre APACHE II y BISAP leve-moderada ($R=0.41$, $p<0.001$), una correlación leve moderada entre APACHE II y POP score igualmente ($R=0.35$, $p<0.001$) y entre BISAP y POP score una correlación leve ($R=0.24$, $p=0.008$).

Palabras clave: Pancreatitis aguda, BISAP, Balthazar

1. Antecedentes.

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, ocasionada por una gran variedad de enfermedades y cuya presentación clínica tiene un amplio espectro desde asintomático hasta falla orgánica y muerte. (1)

En los Estados Unidos, en 2003, hubo 223,000 hospitalizaciones por pancreatitis aguda, con una tasa de 0.78 por 1000 habitantes. El costo directo por dichas hospitalizaciones fue de 2.2 billones de dólares (2), y para 2009 se estima que hubo 275,000 hospitalizaciones. (3)

La incidencia se estima entre 5-80 casos por 100,000 personas al año. En Japón, la incidencia de pancreatitis aguda severa (PAS) es de aproximadamente el 20 por ciento, siendo en el año 2011, 63,090 casos. (4)

La incidencia de la PA ha aumentado en los últimos años, se sospecha por el aumento en la prevalencia de obesidad, el cual es un factor promotor de la formación de litos en la vesícula biliar, la cual es la principal etiología de PA, seguido de la pancreatitis inducida por alcohol, y luego hipertrigliceridemia, pancreatitis autoinmune, enfermedades infecciosas, post pancreatomecómia retrógrada endoscópica (CPRE) y pancreatitis idiopática. (3)

De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía en 1999 la PA fue la causa número 19 de mortalidad, generando el 0.5 % de las defunciones en México. (5) En los años 2000 y 2001 su incidencia se incrementó llevándola al sitio 17 de las causas de muerte. (6)

La PA tiene una mortalidad estimada del 1%, algunos series de casos en México reportan una mortalidad de hasta el 5%, sin embargo, en casos de pancreatitis aguda severa, la cual aparece en 20% de los casos, la mortalidad va del 10 al 30%; en caso de falla orgánica la mortalidad aumenta hasta 30% asimismo, la presencia de infección de necrosis pancreática pero sin falla orgánica aumenta la mortalidad hasta 32%, siendo esta cifra 2 veces mayor si se presentaban de forma conjunta falla orgánica e infección de necrosis pancreática. (1,3,4,7)

Factores de riesgo

El riesgo de PA es de 2 a 3 veces mayor en pacientes afroamericanos, comparado con caucásicos, sin embargo hasta el momento se desconoce el motivo de dicha diferencia. (3)

Entre el 20 a 30% de los pacientes con PA, presentan recurrencia de la enfermedad y aproximadamente el 10% evoluciona a pancreatitis crónica.

Los factores de riesgo para la enfermedad incluyen disfunción del esfínter de Oddi con *odds ratio* (OR) 4.09, el sexo femenino (OR 2.23), pancreatitis previa (OR 2.46), esfinterotomía (OR 3.07), hipertensión arterial (OR 1.38), cardiopatía isquémica (OR 1.14), tabaquismo con un riesgo relativo (RR) de 1.51, obesidad (RR 1.48), alcoholismo (RR 1.37), consumo de vegetales y de frutas fueron factores protectores frente a esta entidad con un RR de 0.71 y 0.73 respectivamente (8–11)

Fisiopatología e inmunología de la pancreatitis aguda

En la mayoría de los casos, se desarrolla obstrucción del conducto pancreático, lo que genera acumulación de las secreciones pancreáticas en el mismo,

bloqueando la exocitosis de los gránulos de zimógeno de las células acinares, lo que favorece la unión de éstos gránulos con los lisosomas formando vacuolas autofágicas las cuales contienen una mezcla de enzimas lisosomales y digestivas. (12,13) Al formarse dichas vacuolas, la catepsina B de los lisosomas activa la conversión de tripsinógeno en tripsina, la cual activa el resto de las enzimas pancreáticas provocando lesión pancreática por autodigestión. Al bloquearse la secreción apical de las células acinares, los gránulos de zimógeno pueden sufrir exocitosis basolateral liberando enzimas en su forma activa al espacio intersticial generando lesión a las membranas celulares. Al presentarse daño celular se produce una respuesta inflamatoria con infiltrado con neutrófilos, macrófagos, liberación de citocinas, principalmente TNF- α e interleucinas 1, 6 y 8 en el parénquima pancreático.

En la pancreatitis biliar, además del mecanismo descrito mediado por obstrucción, los ácidos biliares pueden ser captados por células acinares mediante transportadores de ácidos biliares en la membrana apical o basolateral o por receptor acoplado a proteína G; al ingresar a la célula los ácidos biliares inducen aumento de calcio intracelular y activando vías de señalización como MAPK, PI3K y transcripción de factores nucleares como el NF- κ B que favorecen la respuesta proinflamatoria.(8) Tras la lesión de las células acinares, mediada por la activación enzimática, las células acinares sufren activación de la vía de señalización del factor nuclear κ B (NF κ B) el cual es capaz de inducir la síntesis de TNF α e IL-1 β , IL-2, IL-6 e IL-18 desencadenando la respuesta inflamatoria e infiltrado leucocitario, por lo que se han realizado distintos ensayos en modelos animales

buscando inhibición de la activación de ésta vía como tratamiento de la pancreatitis, sin embargo hasta el momento sin éxito. (14,15)

En el caso de la pancreatitis inducida por alcohol, se produce citotoxicidad directa mediada por metabolitos tóxicos como acetaldehído y especies reactivas de oxígeno favoreciendo el estrés oxidativo el cual induce el cambio de fenotipo de las células estelares del páncreas hacia miofibroblastos, que producen citocinas desencadenando y/o perpetuando la respuesta inflamatoria; asimismo se han observado cambios en el tono del esfínter de Oddi así como que el alcohol favorece la precipitación de las secreciones pancreáticas al formar tapones proteicos que pueden generar obstrucción del conducto pancreático y desencadenar los cambios mencionados. (8)

Tras la activación de enzimas pancreáticas y el inicio de la respuesta inflamatoria se inicia producción secundaria de citocinas a nivel hepático, esplénico y pulmonar; en estados iniciales de pancreatitis, se induce respuesta inflamatoria sistémica por producción excesiva de citocinas, mediada por poblaciones de linfocitos CD4+ HLADR+, células NK y linfocitos B que producen IL-6 y TNF α situación que favorece la inflamación pancreática y la infección del tejido, mediante la activación de la vía NF κ B y la vía JAK/STAT; en estados tardíos esta respuesta excesiva es sobrecompensada con producción de mediadores antiinflamatorios que incluso puede manifestarse con inmunosupresión, mediada por IL-4 y 10.(16) Asimismo, la excesiva producción de citocinas favorece cambios microcirculatorios por descenso en niveles de óxido nítrico y bradicinina con aumento de la endotelina-1 favoreciendo hipoperfusión pancreática con aumento

de la inflamación favoreciendo isquemia y aumentando riesgo de necrosis pancreática. (17)

A fin de restaurar la homeostasis inmunológica tras la respuesta proinflamatoria, se activan mecanismos inmunosupresores mediante la liberación sistémica de citocinas anti inflamatorias como el agonista de receptor de interleucina 1 (IL-1ra), IL-4, IL-6, IL-10, IL-13. La respuesta antiinflamatoria puede sobre compensar la respuesta inflamatoria generando supresión inmune. Shen et al., analizaron niveles de citocinas inflamatorias en pacientes con PA, evidenciando una respuesta inflamatoria mediada por TNF- α , IL-6 permitiendo inflamación local importante con lesión pancreática y peripancreática y síndrome de falla orgánica múltiple, encontrando que al día 3-5 inicia la respuesta antiinflamatoria compensatoria mediada por IL-4 e IL-10, situación que aumenta el riesgo de infección del tejido pancreático. (18–20) La interleucina 10 (IL-10) suprime la síntesis y efectos de las citocinas proinflamatorias sin embargo si persiste la regulación positiva de la respuesta antiinflamatoria por elevación de la IL-10, existe un cambio de la respuesta inmune mediada por células TH1 hacia TH2 y se genera un fenómeno contrarregulador denominado síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria o CARS (por sus siglas en inglés). La IL-10 es un potente modulador antiinflamatorio el cual se encarga de mantener el equilibrio inmunológico y un balance entre SIRS y CARS, sin embargo en pacientes con pancreatitis aguda severa existe en desbalance, probablemente con baja reserva funcional de IL-10 lo que genera una respuesta anómala que puede manifestarse como SIRS o CARS donde en uno existe mayor afección local por la respuesta

inflamatoria severa y en el otro escasa inflamación local pero con afección sistémica importante. (21,22)

Existen teorías sobre la existencia de un periodo de homeostasis temporal denominado Síndrome de Respuesta Inflamatoria Mixta (MARS, por sus siglas en inglés), caracterizado por un descenso de la respuesta inflamatoria sistémica y ascenso de la respuesta antiinflamatoria compensatoria. (20) Li, Yang et al. analizaron pacientes con pancreatitis aguda severa y las poblaciones de linfocitos T cooperadores (Th1/Th2) encontrando una relación Th1/Th2 baja en la primer semana con niveles bajos de Th1 y elevados de Th2 y con elevación de esta relación en el día 14 del padecimiento.(18)



Ilustración 1. Equilibrio de respuesta inflamatoria y antiinflamatoria del SIRS y CARS para producir el MARS.

Diversos estudios han demostrado la correlación entre los niveles de IL-1ra, IL-6, IL-10, IL-11 y la severidad de la pancreatitis aguda (23–26), siendo la IL-6, la más estudiado. Mendula y colaboradores, analizaron las concentraciones plasmáticas de IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 y IL-13 así como la proporción de monocitos HLA-DR positivos y su relación con el desarrollo de falla orgánica, infección y muerte en

pacientes con pancreatitis aguda. Se analizaron muestras al ingreso, al día 2, 3, 7, 14 y 21 tras el ingreso. Se encontró la predicción de falla orgánica con un área bajo la curva ROC de 0.895 para IL-6 y 0.887 para IL-10 encontrando una probabilidad de falla orgánica de 41% con valores mayores a 39 ng/ml de IL-10 y 130 ng/ml de IL-6, y con valores menores una posibilidad de supervivencia de 99% y para el diagnóstico de pancreatitis aguda severa el área bajo la curva ROC fue de 0.815 para IL-6 y 0.923 para IL-10, estableciendo 12 pg/ml de IL-10 y >17 pg/ml de IL-6 como punto de corte para diagnóstico de severidad con una sensibilidad de 91% y especificidad de 89%. (27) Asimismo, se han asociado los niveles de IL-6 como predictor de severidad con una sensibilidad que va de 68 a 100% y especificidad de 69 a 100%, con distintos puntos de corte para diferenciar entre pancreatitis moderada y severa que va desde 50 hasta 3700 pg/ml con niveles significativamente más elevados en pacientes con pancreatitis severa, con complicaciones infecciosas, y desenlace fatal (20,26,28–31); la IL-10 disminuye la expresión del antígeno leucocitario humano (HLA)-DR, modulando la respuesta inflamatoria. Existen diversos estudios donde se relacionan los niveles elevados de IL-10 como predictor de severidad de pancreatitis aguda, asimismo se ha demostrado que ésta se encuentra significativamente más elevada en pacientes con lesión pulmonar, complicaciones infecciosas y desenlace fatal. (20,27,28,32)

Diagnóstico

De acuerdo al consenso internacional sobre la clasificación de la pancreatitis aguda de Atlanta 2012, la pancreatitis aguda requiere dos de tres criterios para su diagnóstico: 1. dolor abdominal típico de pancreatitis, caracterizado por

localización epigástrica, de instauración aguda, intenso y persistente que puede irradiarse a espalda; 2. Lipasa sérica o amilasa sérica al menos tres veces por arriba del límite superior normal, sin embargo algunos autores sugieren que la lipasa es suficiente al tener mayor sensibilidad y especificidad logrando disminuir costos(33) ; y 3. Estudio de imagen con evidencia de pancreatitis, por tomografía computada con medio de contraste, resonancia magnética o ultrasonido abdominal. (34)

La pancreatitis aguda se divide de acuerdo a la clasificación de Atlanta en pancreatitis edematosa intersticial y en pancreatitis necrosante, y por severidad se divide en:

- a. Pancreatitis aguda leve. No hay evidencia de falla orgánica ni complicaciones locales o sistémicas
- b. Pancreatitis moderada. Falla orgánica de menos de 48 horas y/o complicaciones locales o sistémicas
- c. Pancreatitis aguda severa. Falla orgánica de más de 48 horas única o multiorgánica.

Evaluación de la severidad

Existen distintas escalas o puntajes para evaluar la severidad de la pancreatitis aguda, estimar la mortalidad y pronóstico, sin que hasta el momento se haya descrito alguna que sea la ideal. Las distintas guías internacionales sugieren el uso de alguna escala de severidad al inicio del cuadro siendo la más utilizada la de Ranson y en segundo lugar la de APACHE II.(35)

La escala de Ranson, fue uno de los primeros sistemas de predicción de severidad en pancreatitis en 1977, cuyas variables incluyen al ingreso la edad, glucosa sérica, conteo de leucocitos, aspartato aminotransferasa, amilasa, deshidrogenasa láctica y a las 48 horas del ingreso: descenso del hematocrito, nitrógeno ureico, calcio sérico, presión arterial de oxígeno, secuestro de líquido estimado y déficit de base. La escala de Ranson tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad de 67% y un área bajo la curva ROC de 0.9 (36,37)

En 1984, Blamey y colaboradores de la Universidad de Glasgow, analizaron una serie de variables para estimar la severidad en pancreatitis, desarrollando un puntaje (conocido como puntaje de Glasgow para pancreatitis) que incluye niveles de urea, calcio, deshidrogenasa láctica, presión parcial de oxígeno, albúmina, glucosa séricas, leucocitos y la edad del pacientes, otorgando un punto a cada variable, donde a mayor puntaje se relaciona con mayor probabilidad de pancreatitis severa, estableciendo un punto de corte >3 puntos como predictor de severidad con una sensibilidad media de 50% y especificidad de 78%. (38,39)

El *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) es una escala de severidad para pacientes en unidad de cuidados intensivos, que se ha demostrado es útil en pancreatitis con un puntaje igual o mayor a 8 puntos y según algunos autores es la escala óptima para predecir severidad en pancreatitis(40). Recientemente se describió el APACHE IV, puntaje que es una modificación del APACHE II que evalúa 52 variables como bilirrubina, albumina, sedación, comorbilidades, etcétera, donde este score ha mejorado el valor pronostico del

APACHE II en terapia intensiva. Se realizó un estudio de cohorte prospectivo con 266 pacientes con pancreatitis aguda a los cuales se les calculó el puntaje de APACHE II, BISAP y Ranson y APACHE IV, y se realizó un análisis para evaluar la asociación entre estas así como el cálculo de las curvas ROC para cada escala. Se calculó un OR para mortalidad con APACHE II de 9.4 (0.6-159), APACHE IV 71.1 (4.2-1203.9), BISAP 12.3 (4.0-38.1) y Ranson OR 44.5 (3.6-751.7), una sensibilidad y especificidad para APACHE IV para predecir pancreatitis severa fue de 85.4 y 75.1% respectivamente y para mortalidad de 100% y 69.7% y un área bajo la curva ORC de 0.93 para mortalidad y de 0.90 para pancreatitis severa, y se determinó un valor predictivo negativo de 100% con un puntaje ≥ 45 .(41)

El puntaje *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP) se propuso por primera vez en 2008 para el reconocimiento precoz de pacientes con alto riesgo de mortalidad, el cual se compone de 5 puntos: nitrógeno ureico en sangre $>25\text{mg/dl}$, alteración del estado mental, desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, edad >60 años y la presencia de derrame pleural y su uso se ha extendido al ser fácil de calcular incluso en la sala de urgencias. En un metaanálisis realizado por Gao et al., se analizó la sensibilidad y especificidad ajustada para este puntaje con un punto de corte ≥ 3 , encontrando sensibilidad de 56% y especificidad de 91% para mortalidad, con un área bajo la curva ROC de 0.87 y para predicción de PAS la sensibilidad fue de 51%, especificidad 91%, con área bajo la curva ROC de 0.87 (42,43). La escala de BISAP se ha estudiado ampliamente al tener menor número de variables que otras escalas sin embargo algunos autores han reportado sensibilidad baja pero especificidad elevada con

valor predictivo positivo bajo (12-57%) y negativo elevado de hasta 92% lo que demuestra que un puntaje bajo sería buen indicador para predecir que pacientes no desarrollarían complicaciones. (44,45)

El *Pancreatitis Outcome Prediction (POP) score*, es una escala cuyas variables son edad, relación PaO₂/FiO₂, presión arterial media, calcio sérico, urea sérica y el pH arterial; ésta escala tiene una sensibilidad y especificidad de 80% y 79% respectivamente para disfunción orgánica y de 90 y 92% para mortalidad respectivamente, con un área bajo la curva ROC de 0.83 para predecir severidad de pancreatitis.(37,46)

El puntaje de Marshall se utiliza para valorar la disfunción orgánica generada por la respuesta inflamatoria de la pancreatitis, la cual evalúa la relación entre presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, los niveles de creatinina en sangre y la presión arterial sistólica para estimar la disfunción respiratoria, renal o cardiovascular respectivamente, otorgando un punto por cada variable, donde un resultado igual o mayor a 2 representa falla orgánica. (34)

Tabla 1. Puntaje de Marshall

Sistema	Puntos				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO₂/FiO₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal. Creatinina, μmol/L	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
Creatinina, mg/dl	<1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9
Cardiovascular (Presión arterial sistólica, mmHg)	>90	<90, con respuesta a líquido	<90, sin respuesta a líquido	<90, pH <7.3	<90, pH <7.2

La Sociedad Japonesa de Cirugía Hepato-bilio-pancreática, en sus guías para el manejo de la pancreatitis aguda, creó una escala de predicción de severidad para pacientes con PA, el *Japanese Severity Score (JSS)*, donde se da un punto por cada variable, las cuales son: exceso base ≤ -3 mEq/L o choque (PAM < 80 mmHg), PaO₂ ≤ 60 mmHg aire ambiente o insuficiencia respiratoria, nitrógeno ureico ≥ 40 mg/dl (o creatinina ≥ 2 mg/dl u oliguria (< 400 ml/día)), deshidrogenasa láctica > 2 veces límite superior normal, plaquetas $< 100,000/mm^3$, calcio ≤ 7.5 mg/dl, proteína C reactiva ≥ 15 mg/dl, SIRS ≥ 3 criterios, edad ≥ 70 años; se considera pancreatitis severa en caso de 3 o más puntos. (1)

Además de las escalas de gravedad clínicas, en 1985, Balthazar publicó un índice de severidad basado en hallazgos tomográficos, el cual ha recibido varias modificaciones, donde se relacionaron la severidad por otras escalas con hallazgos tomográficos como colecciones peripancreáticas y áreas de necrosis pancreática los cuales se relacionaron con mayor morbilidad y mortalidad. En los grados A, B y C se estima una morbilidad del 4%, y en los grados D y E una morbilidad del 54% y mortalidad del 14%. El índice de severidad por tomografía computada consiste en 5 grados de la "A" a la "E" de acuerdo a los hallazgos encontrados, con una calificación de 0 a 4 puntos, además de 2 puntos en caso de necrosis menor al 30%, 4 puntos si la necrosis pancreática es del 30-50% y 6 puntos si la necrosis es mayor al 50%, con una mortalidad y morbilidad estimada de 0% con 0 a 1 punto, 2 puntos con una mortalidad del 0% y morbilidad del 4%, y en casos severos de 7-10 puntos la mortalidad es del 17% con 92% de tasa de complicaciones. (47,48)

Tabla 2. Índice de severidad de la pancreatitis por tomografía computarizada

Grado	Descripción	Puntos	Porcentaje de necrosis	Puntaje por necrosis	Índice de severidad
A	Páncreas normal	0	0	0	0
B	Edema del páncreas	1	0	0	1
C	Inflamación pancreática y del tejido peripancreático	2	<30%	2	4
D	Colección líquida única peripancreática	3	30-50%	4	7
E	Dos o más colecciones peripancreáticas y/o necrosis pancreática	4	>50%	6	10

Entre los biomarcadores de severidad de la pancreatitis se encuentra la proteína C reactiva, la cual con niveles de 150 mg/dl tiene una sensibilidad de 61% y especificidad de 90%, la procalcitonina con sensibilidad de 88% y especificidad de 81%, la elastasa de polimorfonucleares tiene sensibilidad de 92% con especificidad de 91% con niveles mayores a 110 mcg/L y se encuentran en investigación niveles de distintas interleucinas, thio redoxina 1, estradiol, coceptina, angiopoyetina 2, fosfolipasa A2, melatonina, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), entre otros. (19,49)

A pesar de todas las escalas y puntajes que existen para estimar severidad y predecir complicaciones y mortalidad en pancreatitis severa no existe consenso entre las distintas sociedades a nivel mundial sobre cuál de éstas es la ideal para la práctica clínica y de acuerdo con algunos autores las escalas basadas en estudio tomográfico no han sido superiores a las escalas clínicas, siendo la escala BISAP la más sencilla y con área bajo la curva ROC de 0.90 (IC 95%, 0.83-0.97) (50). En 2016, Di MY y colaboradores realizaron una revisión de la literatura de

artículos que analizaran el uso de puntajes para la predicción de la severidad en pancreatitis, encontrando 94 estudios, con 53,547 pacientes y se describieron 18 diferentes escalas, se encontró una amplia variabilidad en las poblaciones, con distintos puntos de corte y distintos reportes de áreas bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad sin lograr encontrar evidencia suficiente para proponer la certeza en el pronóstico de éstas y sugerir el uso de alguna de ellas sobre otra.(39)

Tratamiento

El tratamiento de la pancreatitis ha ido cambiando a lo largo del tiempo, sin embargo en general, la mayoría de las sociedades internacionales sugieren dividir el manejo en 4 puntos: hidratación, antiinflamatorios, analgesia, nutrición, terapia antimicrobiana y tratamiento de las complicaciones.

a. Hidratación intravenosa

Los pacientes con PAS, por la liberación de citocinas inflamatorias se favorece la vasodilatación y pérdida de líquido al espacio extravascular, por lo que el tratamiento hídrico es la primera medida terapéutica, con objetivo de mantener un gasto urinario por arriba de 0.5 ml/kg por hora, frecuencia cardiaca menor de 120 y presión arterial media de 65 a 86 mmHg. Se han estudiado distintas soluciones, inicialmente se sugería la hidratación con solución de Ringer lactato sin embargo estudios recientes no han mostrado diferencia en progresión de la severidad de la pancreatitis, de la mortalidad ni de necrosis pancreática por lo que puede utilizarse solución salina normal o Ringer lactato; asimismo, se han analizado múltiples esquemas de hidratación, hasta ahora la sugerencia es basado en los parámetros

hemodinámicos del paciente con una infusión inicial de 5 a 10 ml/kg por hora y posteriormente mantener la infusión a 3 ml/kg por hora vigilando gasto urinario y niveles de nitrógeno ureico. (51–53)

b. Antiinflamatorios

Se ha estudiado el uso de glucocorticoides para disminuir la respuesta inflamatoria en pacientes con PAS, encontrando reducción significativa del tiempo de hospitalización, necesidad de intervención quirúrgica y tasa de mortalidad con dosis bajas de esteroide y con evidencia de incremento de la mortalidad con dosis altas de hidrocortisona. (54) Asimismo, se ha estudiado la utilidad de los inhibidores de la proteasa para control del estado inflamatorio en la pancreatitis, sin embargo hasta el momento no se ha demostrado su eficacia para disminuir la mortalidad o las complicaciones.(40)

c. Analgesia

El dolor abdominal es el principal motivo de atención médica por pancreatitis y su alivio es una de las prioridades en el tratamiento, desafortunadamente no existe consenso sobre cuál es la medida terapéutica ideal para el control del dolor. Existen diversos estudios donde se compara la analgesia con opioides frente a antiinflamatorios no esteroideos (AINES) sin encontrar diferencia significativa entre ellos. La buprenorfina es el opioide mas estudiado y es el agente sugerido por la guía de la Sociedad Japonesa de Cirugía Hepato-bilio-pancreática; del grupo de los AINES, el recomendado en diversos estudios es el metamizol que ha demostrado ser efectivo en el manejo del dolor, con un alivio más rápido frente a otros agentes del mismo grupo. Se han descrito otras intervenciones

experimentales en modelos animales para el manejo del dolor como anestesia epidural, alguna de ellas demostrando mejoría de la supervivencia y de la perfusión pancreática, sin embargo se requieren más estudios para otorgar una recomendación sobre su uso.(55–58).

d. Nutrición

Hasta el momento no existe ningún periodo de tiempo definido para iniciar la nutrición por vía oral, sino hasta que el paciente deje de presentar dolor abdominal y síntomas gastrointestinales, se obtenga estabilidad hemodinámica, no requiere apoyo ventilatorio y que el paciente lo solicite, sin embargo se sugiere se inicie dentro de las primeras 24 a 72 horas de admisión ya que esto disminuye la mortalidad de los pacientes y el tiempo de estancia hospitalaria; generalmente iniciando dieta líquida y posteriormente dieta sólida baja en grasas; en caso de pacientes que por alguna situación no puedan ingerir alimentos vía oral, se sugiere iniciar dieta por sonda nasogástrica o nasoyeyunal, sin existir diferencia entre ellas en cuanto a progresión de la enfermedad, recurrencia o exacerbación del dolor. En pacientes en quienes no se logre alcanzar los requerimientos calóricos mediante la nutrición por vía enteral se sugiere retrasar el uso de nutrición parenteral hasta 7 días después del inicio del cuadro.(59–64)

Diversas formulaciones enriquecidas en fibra, probióticos y enriquecidas con glutamina y antioxidantes, encontrando que éstas últimas disminuyen discretamente la mortalidad sin embargo con un bajo nivel de evidencia. (65)

Los requerimientos nutricionales en los pacientes con pancreatitis aguda severa, de acuerdo con las guías ESPEN, son de 25-35 kcal/kg/día, con 1,2-1,5 g/kg/día

de proteína (excepto en caso de insuficiencia renal o insuficiencia hepática grave), 3-6 g/kg/día de carbohidratos y hasta 2 g/kg/día de lípidos, considerando mantener una glucemia no mayor de 180 mg/dl y los triglicéridos plasmáticos 266 mg/dl.(66)

e. Terapia antimicrobiana

Las complicaciones infecciosas son una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con pancreatitis ya sea infección pancreática o extrapancreática. El estudio EPIC II (*The Extended Prevalence of Infection in the ICU II*) recolectó información de 1,265 unidades de cuidados intensivos en 75 países con una población de 13,796 pacientes, de los cuales 159 ingresaron por PAS, y el 73% de los pacientes cursaron con infección en algún nivel, motivo por el cual es importante la evaluación de la terapia antimicrobiana en ésta enfermedad. (67)

Desde 1975 se ha estudiado el uso de antimicrobiano en pacientes con pancreatitis para modificar la evolución de la enfermedad, inicialmente se recomendó el uso de ampicilina y posteriormente antimicrobiano de amplio espectro como el imipenem, siendo Pederzoli y colaboradores en 1993, quienes encontraron descenso de la mortalidad y las complicaciones infecciosas en pacientes con pancreatitis aguda necrosante y desde entonces se ha estudiado el uso de antimicrobianos en pancreatitis por la alta mortalidad de esta entidad.(68)

Existen algunos ensayos clínicos controlados, como el de Isenmann et al.(69), realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo-control, sin encontrar descenso del riesgo de infección de necrosis pancreática con la profilaxis con metronidazol-ciprofloxacino; Dellinger et al. (70) realizaron un estudio multicéntrico, doble ciego, placebo-control, para comparar la eficacia del

meropenem profiláctico en la prevención de infección pancreática sin embargo no se encontraron diferencias significativas en cuanto a infección o mortalidad. García-Barrasa et al.(71), realizaron igualmente un ensayo placebo-control, utilizando ciprofloxacino sin encontrar diferencia en mortalidad, infección o estancia hospitalaria. Villatoro y colaboradores (72), realizaron un metaanálisis, sobre el encontraron que el uso profiláctico en las primeras 72 horas en pancreatitis severa o necrosante puede mejorar el pronóstico; Yao y colaboradores, (73) realizaron un metaanálisis encontrando reducción significativa de infección pancreática con el uso profiláctico de antimicrobiano sin disminuir la incidencia de infecciones extrapancreáticas o necesidad de intervención quirúrgica, sin embargo Bai et al.(74), realizaron un metaanálisis evidenciando que no existía evidencia de que el uso profiláctico de antimicrobiano reduce la infección de necrosis pancreática y la mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda necrosante pero los resultados de este estudio son contradictorios a lo descrito por Ukai y colaboradores, quien encontró que la mortalidad fue menor en el grupo que recibió terapia antibiótica dentro de las primeras 72 horas, en comparación con el grupo que no lo recibió, siendo estadísticamente significativa (OR 0,48; IC 95% 0,25-0,94), y el uso precoz de antibióticos profilácticos se asoció con una menor incidencia de necrosis pancreática infectada (OR, 0,55; IC del 95%: 0,33-0,92); diversos estudios posteriores concluyen que no hay evidencia suficiente hasta el momento para dar una recomendación sobre el uso profiláctico de antimicrobiano, a pesar de la sugerencia sobre el uso de imipenem en las guías de la Sociedad Japonesa de Cirugía Hepato-pancreato-biliar. (69–77)

Diversos estudios y meta-análisis se han realizado con resultados contradictorios, algunos con descenso en la mortalidad pero sin descenso de la infección de necrosis pancreática y otros sin descenso en ninguno de éstos objetivos, asimismo, algunos autores han reportado que el uso de antimicrobiano profiláctico en pancreatitis solo aumenta la incidencia de infecciones fúngicas. (75,78–80) Ante la escasa evidencia de la mejoría de la incidencia de infecciones o descenso de la mortalidad, se han estudiado distintos fármacos distintos al imipenem para demostrar este efecto. El cefepime, una cefalosporina de cuarta generación, ha demostrado alcanzar concentraciones en tejido pancreático superiores a la concentración mínima inhibitoria para la mayoría de los agentes que infectan el páncreas inflamado por lo que se es posible que a futuro represente una alternativa válida para estudio de profilaxis primaria o la tigeciclina, la cual tuvo respuesta favorable al tratamiento en pancreatitis necrótica, sin embargo con escaso número de pacientes.(81–83)

Seguimiento

Una vez resuelto el evento de pancreatitis aguda, los pacientes requieren tratar la etiología para evitar un nuevo evento de pancreatitis o controlar los factores de riesgo siendo el consumo de alcohol el factor de riesgo modificable más importante.

Se recomienda seguimiento de la función endocrina y exocrina del páncreas cada 6 meses tras la resolución del cuadro hasta por 18 meses; se ha descrito que hasta el 85% de los pacientes pueden presentar insuficiencia exocrina y el 23% con diabetes secundaria a disfunción endocrina.(40)

Hasta el momento no existe ninguna escala ideal, tratamiento estándar o guía internacional sobre el diagnóstico y tratamiento de pancreatitis aguda por lo que se decidió realizar una plataforma para examinar nuevas terapias para la enfermedad, creando el "*Acute Pancreatitis Patient Registry to Examine Novel Therapies in Clinical Experience*" (APPRENTICE), el cual es un registro internacional de 20 centros en 4 continentes, entre ellos 2 centros en México, el cual hasta el momento ha reclutado 509 sujetos (52% mujeres) han sido reclutados de noviembre de 2015 a septiembre de 2016, con el objetivo de obtener información sobre las tendencias epidemiológicas, las terapias actuales, las necesidades de atención y los resultados de AP en la práctica del mundo real que servirá como una plataforma futura para los ensayos clínicos aleatorios. (84)

2. Planteamiento del problema.

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, ocasionada por una gran variedad de enfermedades y cuya presentación clínica tiene un amplio espectro desde asintomático hasta falla orgánica y muerte, la cual se encuentra entre las primeras 20 causas de muerte en nuestro país, siendo la primer causa de egreso hospitalario por causas gastrointestinales, que en caso de la pancreatitis aguda severa caracterizada por falla orgánica la mortalidad aumenta hasta el 30%, generalmente por causas infecciones por lo que es indispensable una medida terapéutica para disminuir la mortalidad, y escalas predictoras de mortalidad. Existe relación poco clara entre el uso de escalas clínicas predictoras de mortalidad y complicaciones que sean útiles para estimar el desenlace de los pacientes con pancreatitis o la relación con escalas de severidad por tomografía computada.

3. Justificación.

Este trabajo busca relacionar los puntajes de las escalas de severidad clínicas con las escalas de severidad tomográficas para generar conocimiento para la creación de algoritmos de abordaje diagnóstico que incluyan ambas evaluaciones; asimismo, se busca identificar los factores de riesgo para pancreatitis en un hospital de tercer nivel en México para analizar cuáles de éstos se pueden modificar.

4. Objetivos.

Objetivo primario.

- Determinar la asociación entre el puntaje de BISAP y el índice de severidad por tomografía de Balthazar.
- Describir las características de los pacientes con pancreatitis que acudieron al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en 1 año.

Objetivos secundarios.

- Determinar la relación entre las escalas de severidad clínicas (BISAP, APACHE II, POP-score y Marshall).
- Determinar la relación entre los puntajes de las escalas de severidad clínicas y el índice de severidad por tomografía de Balthazar.

5. Hipótesis.

Existen diversos estudios que analizan distintas escalas de severidad en pacientes con pancreatitis, sin embargo no hay asociación clara entre dichas como el *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP) con escalas de evaluación por imagen como el índice de severidad por tomografía computada.

- Los niveles de BISAP tendrán una correlación lineal con el índice de severidad por tomografía.
- El puntaje de BISAP será mayor en los sujetos con pancreatitis severa que presentaron complicaciones locales, en comparación con aquellos que no presentaron complicaciones.

- El puntaje del índice de severidad por tomografía será mayor en los sujetos con pancreatitis severa que presentaron complicaciones locales, en comparación con aquellos que no presentaron complicaciones.
- El puntaje BISAP y el índice de severidad por tomografía, serán mayores en los sujetos con pancreatitis severa con desenlace fatal, en comparación con aquellos que no presentaron dicho desenlace.

6. Metodología.

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

6.1. Población y tamaño de la muestra.

No aplica por ser estudio retrospectivo, observacional y descriptivo

6.2. Criterios de inclusión.

- Pacientes de 18-65 años, de género masculino o femenino
- Pancreatitis aguda diagnosticada por 2 de 3 criterios (clínica, imagen y/o laboratorio)
- Pacientes que cuenten con elementos para calcular escalas de severidad al ingreso

6.3. Criterios de exclusión.

- Pacientes inmunocomprometidos
- Pacientes que hayan recibido antibiótico los últimos 3 meses o con infección documentada al ingreso

- Pacientes embarazadas

6.4. Criterios de eliminación.

- Pacientes que hayan requerido manejo quirúrgico por cualquier causa durante el internamiento

6.5. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

Tabla 3. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Variable de interés	Definición operacional	Tipo de Variable	Unidad de medida
Edad	Años de vida cumplidos al momento del ingreso	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Condición del paciente de acuerdo a género	Cualitativo nominal	0: Hombre , 1: Mujer
Religión	Practica de fe	Cualitativa nominal	Católico, cristiano, judío, budista, otros, ninguna
Estado civil	Condición de una persona en respecto a relación de pareja	Cualitativa nominal	Soltero, casado, viudo, divorciado, unión libre
Peso	Peso en kilogramos del paciente	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Estatura en metros del paciente	Cuantitativa continua	Metros
Índice de masa corporal	Cociente entre el peso y el cuadrado de la talla	Cuantitativa continua	Kilogramo/metro cuadrado
Etilismo	Consumo de alcohol	Cualitativa dicotómica	Si/No
Tabaquismo	Habito en el consumo de cigarrillo	Cualitativa dicotómica	Si/No
Litiasis	Antecedente de ser portador de litos en vesícula biliar o eventos de cólico biliar	Cualitativa dicotómica	Si/No

Pancreatitis previa	Antecedente de evento de inflamación pancreática previa	Cualitativa dicotómica	Si/No
Triglicéridos	Niveles de triglicéridos séricos	Cuantitativa continua	Miligramos/decilitro
Amilasa	Niveles de amilasa en sangre	Cuantitativa continua	Miligramos/decilitro
Lipasa	Niveles de lipasa en sangre	Cuantitativa continua	Miligramos/decilitro
Escala BISAP	Puntaje de acuerdo al <i>Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis</i>	Cuantitativa discreta	Puntos
Escala de APACHE II	Puntaje de acuerdo al <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>	Cuantitativa discreta	Puntos
Escala de Marshall	Puntaje de acuerdo a la escala de severidad y falla respiratoria de Marshall	Cuantitativa discreta	Puntos
Escala POP Score	Puntaje de severidad de acuerdo a POP Score	Cuantitativa discreta	Puntos
Índice de severidad por tomografía	Clasificación de la enfermedad de acuerdo a los hallazgos tomográficos	Cualitativa ordinal	A, B, C, D, E
Antimicrobiano	Uso de antimicrobiano dentro de las primeras 72 horas del inicio del cuadro	Cualitativa dicotómica	Si/No
Complicación	Presencia de complicaciones a los 7 y 28 días del evento de pancreatitis	Cualitativa nominal	Sin complicación, pseudoquiste pancreático, sepsis, muerte
Muerte	Desenlace fatal	Cualitativa dicotómica	Si/No

6.6. Procedimiento.

Se hará análisis retrospectivo para determinar la incidencia de la pancreatitis aguda en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” durante el periodo del 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2016, evaluar la severidad y desenlace global de los pacientes, valorar si existe correlación entre la escala de BISAP con el índice de severidad por tomografía, con una revisión de expediente clínico y electrónico con las siguientes claves de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10 de la Organización Mundial de la Salud:

K85.0 Pancreatitis idiopática aguda.

- K85.1 Pancreatitis biliar aguda.
- K85.2 Pancreatitis aguda inducida por alcohol.
- K85.3 Pancreatitis aguda inducida por drogas.
- K85.8 Otras pancreatitis agudas.
- K85.9 Pancreatitis aguda, no especificada.

Se realizará estadística descriptiva para determinar la incidencia y características de los eventos de pancreatitis aguda, su clasificación en base a los criterios de severidad por BISAP, APACHE II y criterios por tomografía obteniendo los datos para el cálculo de éstas escalas del expediente clínico y los datos del estudio tomográfico se tomarán del sistema informático PACS (por sus siglas en inglés, *Picture Archiving and Communications System*). Se obtendrá la incidencia de las complicaciones, y se realizara análisis bivariado para determinar su asociación con las escalas de severidad.

6.7. Cronograma de actividades.

- | | | |
|------|-----------------------------------|-----------------------|
| i. | Presentación del protocolo. | Enero de 2017 |
| ii. | Revisión de expedientes clínicos. | Enero a Junio de 2016 |
| iii. | Análisis de los resultados. | Julio de 2017 |
| iv. | Presentación de los resultados. | Julio de 2017 |

6.8. Análisis estadístico.

Se realizará estadística descriptiva para calcular la incidencia de los eventos de pancreatitis aguda, su clasificación en base a los criterios de severidad por BISAP, APACHE II y criterios por TC. Se obtendrá la incidencia de las complicaciones, y se realizara análisis bivariado para determinar la asociación entre las escalas de severidad clínicas y la escala de severidad por tomografía.

6.9. Aspectos éticos y de seguridad.

El estudio se realizó con la autorización del comité de ética y de investigación de la institución sin riesgo para los pacientes, asimismo no hay conflictos de interés por parte de los autores

6.10. Relevancia y expectativas.

Con los resultados se espera conocer las características de la población que acude al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con pancreatitis aguda y generar información que favorezca evidencia científica para crear propuesta sobre el uso de puntajes de severidad y su asociación con la tomografía para estimar pronóstico y proponer nuevos algoritmos de diagnóstico y tratamiento de ésta entidad.

6.11. Recursos disponibles.

Investigador coordinador y 2 médicos residentes del curso de posgrado de Medicina Interna que realizarán la revisión de los expedientes clínicos en el periodo establecido.

6.12. Recursos necesarios.

- Recursos humanos. No se requiere.
- Recursos materiales. Formato de captura de datos del expediente clínico, computadora personal, software IBM SPSS Statistics 20, Expedientes clínicos del Archivo clínico del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- Recursos financieros. No se requieren.
- Laboratorio central. No se requiere.

7. Resultados.

Se obtuvieron 178 pacientes, de los cuales se excluyeron pacientes con doble registro, pacientes sin expediente clínico y pacientes con diagnóstico distinto al de pancreatitis tras la revisión del expediente clínico, incluyendo finalmente a 118 pacientes para éste estudio.

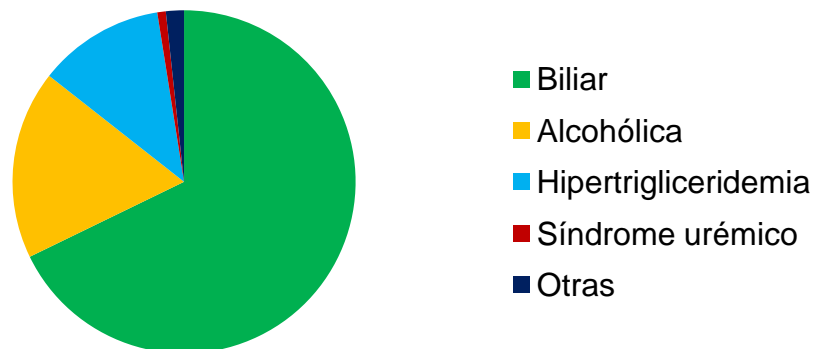
La pancreatitis aguda fue más frecuente en hombres, la edad promedio fue de 39 años, la mayoría de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad. La principal etiología fue biliar, seguida de alcohólica y por hipertrigliceridemia y hubo 1 paciente donde la etiología fue por síndrome urémico; entre las comorbilidades de los pacientes la diabetes mellitus fue la más frecuente seguido de hipertensión arterial. Del total del pacientes casi el 50% tenían antecedente de consumo de alcohol y alrededor del 40% antecedente de tabaquismo. De los 118 pacientes la mayoría egresó por mejoría y hubo 5 defunciones en total. (Tabla 4)

Tabla 4. Tabla de caracterización clínica patológica de pacientes con pancreatitis aguda del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Variable	Número (n =118)
Características demográficas	
- Edad – años	39.6 ±13.51
- Género masculino – Número (%)	60 (50.8)
- Peso – kilogramos	75.4 ±15.5
- IMC – kg/m ²	28.1 ±4.9
Signos vitales	
- Presión arterial media - mmHg	87.5 ±12.6
- Frecuencia cardiaca	85.7 ±15.2

Bioquímica	
- Glucosa	152 ±91.3
- Creatinina	0.9 ± 0.6
- Calcio	9.0 ±0.8
- Leucocitos	12.7 x10 ³ ±5.6
- Bilirrubina total	3.1 ± 3.9
- Deshidrogenasa láctica	352.3 ±273.6
- AST	198.1 ±200.9
- ALT	215.6 ±231.6
- Amilasa	870.3 ±784.8
- Lipasa	1227.4 ±2670.2
- Triglicéridos	505.0 ±1047.9
Defunciones – Número (%)	5 (4.2)
Etiología – Número (%)	
- Biliar	80 (67.8)
- Alcohólica	21 (17.8)
- Hipertrigliceridemia	14 (11.9)
- Síndrome urémico	1 (0.8)
- Otras	2 (1.7)
Comorbilidad – Número (%)	
- Sin comorbilidades	77 (65.3)
- Diabetes mellitus	24 (20.3)
- Hipertensión arterial	12 (10.2)
- Otras enfermedades	5 (4.2)
Alcoholismo – Número (%)	57 (48.3)
Tabaquismo – Número (%)	47 (39.8)

Ilustración 2. Etiología de la pancreatitis



Dentro de la evaluación de severidad, la mayoría obtuvieron un puntaje de BISAP <2 clasificada como pancreatitis leve-moderada y 3 pacientes tuvieron pancreatitis grave por BISAP >3 puntos, asimismo, de acuerdo al puntaje de APACHE II, el 24.6% de los casos fueron pancreatitis graves al obtener un puntaje ≥ 8 puntos y el 53.4% tuvieron un puntaje de Marshall ≥ 1 . Entre las complicaciones más frecuentes se encontró sepsis, desenlace fatal y pseudoquiste pancreático. El 30.5% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación infecciosa requiriendo tratamiento antimicrobiano siendo la infección urinaria la más frecuente, seguida de infección pulmonar y abdominal y 2 pacientes recibieron profilaxis antimicrobiana por pancreatitis aguda. (Tabla 5)

Tabla 5. Tabla de caracterización clínica y evaluación de gravedad en pacientes con pancreatitis aguda del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Variable	Número (n =118)
Antecedente de litiasis biliar – Número (%)	28 (23.7)
Pancreatitis previa – Número (%)	13 (11)
BISAP	
0	53 (44.9)
1	40 (33.9)
2	22 (18.6)
3	3 (2.5)
APACHE	
< 8	89 (75.4)
≥ 8	29 (24.6)
Glasgow	
0	19 (16.1)
1	36 (30.5)
2	38 (32.2)
3	17 (14.4)
4	8 (6.8)
Marshall	
0	55 (46.6)
1	47 (39.8)

2	11 (9.3)
3	3 (2.5)
4	1 (0.8)
5	1 (0.8)
Ranson	
0	44 (37.3)
1	25 (21.2)
2	30 (25.4)
3	15 (12.7)
4	4 (3.4)
Uso de antimicrobiano – Número (%)	36 (30.5)
Profilaxis antimicrobiana – Número (%)	2 (1.7)
Complicaciones infecciosas – Número (%)	
- Ninguna	82 (69.5)
- Vías urinarias	25 (21.2)
- Pulmonar	3 (2.5)
- Abdominal	8 (6.8)
Desenlace – Número (%)	
- Sin complicaciones	101 (85.6)
- Pseudoquiste pancreático	4 (3.4)
- Sepsis	8 (6.8)
- Muerte	5 (4.2)
Ingreso a UCI – Número (%)	5 (4.2)
Días de estancia	8.6 ± 11.0
Motivo de egreso – Número (%)	
- Mejoría	106 (89.8)
- Egreso voluntario	4 (3.4)
- Egreso por máximo beneficio	2 (1.7)
- Defunción	5 (4.2)
- Otro motivo	1 (0.8)

Dentro del abordaje por imagen, el ultrasonido fue la herramienta inicial de diagnóstico sin embargo en 3 pacientes no se encontraron hallazgos sugerentes de pancreatitis y se realizó tomografía abdominal como parte del abordaje al 38% de los casos, calculándose el índice de severidad de Balthazar, cuyo resultado más frecuente fue categoría “E”. (Tabla 6)

Tabla 6. Tabla de caracterización de estudio de imagen de pacientes con pancreatitis aguda del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

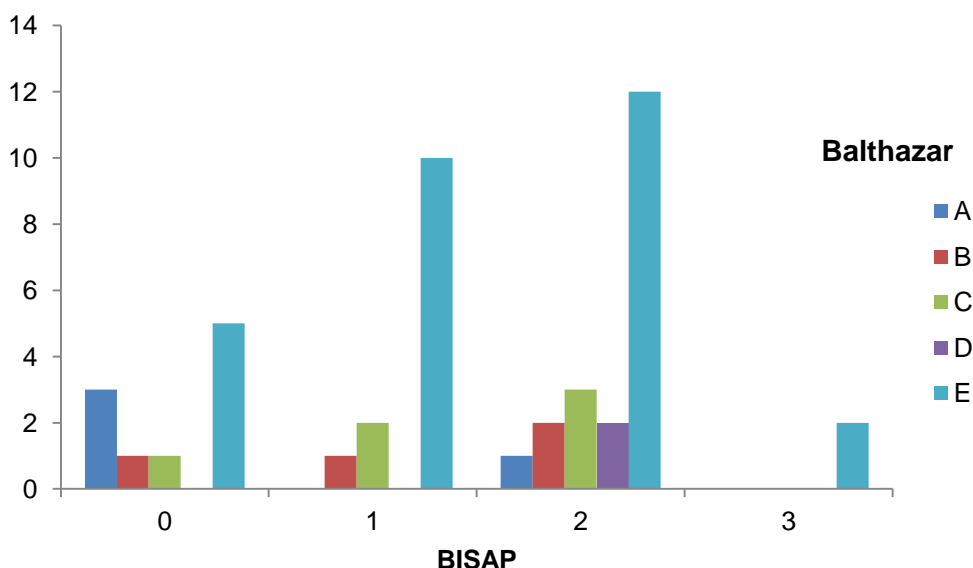
Variable	Número (n =118)
Balthazar	
A	4 (4.3)
B	4 (4.3)
C	6 (5.1)
D	2 (1.7)
E	29 (24.6)
Sin tomografía	73 (61.9)
Hallazgos ecográficos	
- Pancreatitis aguda	68 (57.6)
- Pancreatitis aguda y colelitiasis	29 (24.6)
- Pancreatitis aguda con colección	6 (5.1)
- Sin pancreatitis	3 (2.5)
- Sin estudio ecográfico	12 (10.2)

La escala de BISAP, no tuvo una correlación estadísticamente significativa con el índice de severidad por tomografía de Balthazar ($p= 0.53$), observándose que el 50% de los pacientes con un BISAP de 0 puntos tuvieron un resultado de Balthazar “E”. (Tabla 7)

Tabla 7. Tabla de contingencia puntaje de BISAP e índice de severidad por tomografía de Balthazar

		Balthazar					Total
		A	B	C	D	E	
BISAP	0	3 (30%)	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	5 (50%)	10 (100%)
	1	0 (0%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	0 (0%)	10 (76.9%)	13 (100%)
	2	1 (5%)	2 (10%)	3 (15%)	2 (10%)	12 (60%)	20 (100%)
	3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)
Total		4 (8.9%)	4 (8.9%)	6 (13.3%)	2 (4.4%)	29 (64.4%)	45 (100%)

Ilustración 3. Distribución de pacientes BISAP y Balthazar



La escala de BISAP agrupada como leve-moderada o grave, no tuvo una correlación estadísticamente significativa con el índice de severidad por tomografía de Balthazar clasificado como leve-moderado o grave ($p= 0.56$), y se observó que el 67% de los pacientes con un BISAP de leve-moderada tuvieron un resultado de Balthazar categoría “C”, “D” y “E”. (Tabla 8)

Tabla 8. Tabla de contingencia puntaje de BISAP e índice de severidad por tomografía de Balthazar agrupados de acuerdo a severidad

		Balthazar		Total
		Leve-moderada (A, B)	Grave (C, D, E)	
BISAP	Leve-moderado (<2)	14 (32.6)	29 (167.4%)	43 (100%)
	Grave (≥ 3)	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)
Total		14 (31.1%)	6 (13.3%)	45 (100%)

El puntaje de Marshall, no tuvo una correlación estadísticamente significativa con el índice de severidad por tomografía de Balthazar ($p= 0.78$), y se observó que el 73% de los pacientes con un Marshall de 0 puntos tuvieron un resultado de Balthazar E. (Tabla 9)

Tabla 9. Tabla de contingencia puntaje de Marshall e índice de severidad por tomografía de Balthazar

		Balthazar					Total
		A	B	C	D	E	
Marshall	0	2 (13.3%)	0 (0%)	2 (13.3%)	0 (0%)	11 (73.3%)	15 (100%)
	1	1 (5%)	3 (15%)	2 (10%)	1 (5%)	13 (65%)	20 (100%)
	2	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (50%)	6 (100%)
	3	0 (0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0 (0%)	1 (33.3%)	3 (100%)
	4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (100%)
	5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
Total		4 (8.9%)	4 (8.9%)	6 (13.3%)	2 (4.4%)	29 (64.4%)	45 (100%)

Ilustración 4. Distribución de pacientes entre puntaje de Marshall y Balthazar

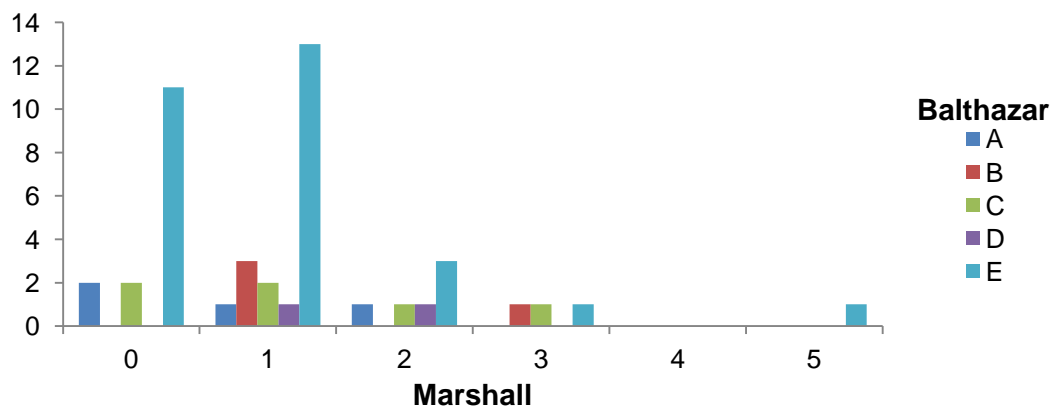


Tabla 10. Descriptivo de correlación entre POP score, APACHE II y Balthazar

Balthazar	POP Score		APACHE II	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
A	8.75	3.77	7.75	4.34
B	10.25	4.34	7.75	3.50
C	9.67	4.13	7.67	4.03
D	8	1.41	4.0	4.24
E	7.1	3.71	6.64	5.64

Se realizó análisis bivariado entre el puntaje de APACHE II, el POP score y el BISAP encontrando una correlación entre APACHE II y BISAP leve-moderada que resultó estadísticamente significativa ($R=0.41$, $p<0.001$), una correlación leve moderada entre APACHE II y POP score igualmente estadísticamente significativa ($R=0.35$, $p<0.001$) y una correlación leve estadísticamente significativa entre BISAP y POP score ($R=0.24$, $p=0.008$).

Se realizó ANOVA para POP score y no se observó una correlación entre éste y el APACHE II, con una significancia de 0.37 para POP score y de 0.90 para APACHE II.

8. Discusión.

La principal etiología de PA en nuestro estudio fue de origen biliar seguido de pancreatitis inducida por alcohol que coincide con lo reportado por Tenner y colaboradores (59), los principales comorbilidades fueron hipertensión arterial y diabetes y la mayoría de pacientes presentaban obesidad que coincide con lo descrito por Alsamarrai (11), el tabaquismo también parece estar asociado sin embargo el tamaño de la muestra no permitió evaluar la asociación entre tabaquismo y PA, situación ya descrita por Ye y colaboradores (10).

Nuestro estudio retrospectivo reportó una mortalidad del 4%, similar a la reportada por González-González y colaboradores (7) que encontraron una mortalidad del 5% en México, asimismo ellos reportaron pseudoquiste pancreático en el 1.5% de los casos, a diferencia del 3.4% encontrado en nuestra serie.

Sánchez-Lozada y colaboradores (6) realizaron un estudio sobre pancreatitis en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, encontrando una edad promedio de 37 años, siendo más frecuente en hombres en el 62%, similar a los resultados de nuestro estudio pero con una mortalidad reportada del 21%, la cual fue significativamente mayor a la encontrada en nuestro estudio que fue del 4%. La estancia hospitalaria tuvo una media de 8.6 ± 11 días, comparado con lo reportado en otras series en México, con estancia con estancia promedio de 7 a 12 días (7, 85). En Estados Unidos, Papachristou reportó una media de 7 días (45), Fagenholz reportó estancia de 5.9 días (2) o Kumar y colaboradores en la

India que reportaron una media de 24 días (62), por lo que nuestra serie tiene una estancia hospitalaria similar a la de otras series de nuestro país, y mayor a los Estados Unidos.

En nuestro estudio no se pudo demostrar la asociación lineal esperada entre los puntajes clínicos y tomográficos, sin embargo se observó que pacientes con BISAP de 0 tuvieron Balthazar categoría “E” y que pacientes con puntaje Marshall de 0 un Balthazar “E” en 73% de los casos, sin lograr calcular un OR por el tamaño de la muestra por lo que se considera que se requieren estudios con un mayor número de pacientes para aclarar ésta situación.

En cuanto a los puntajes clínicos se encontró una correlación entre APACHE II y BISAP y entre APACHE II y POP score leve-moderada, y una correlación leve entre BISAP y POP score, todas ellas con significancia estadística.

9. Conclusiones.

A pesar de los múltiples estudios que se han realizado para evaluar las escalas de gravedad en PA, existe evidencia poco clara de la asociación de los puntajes clínicos y tomográficos, por lo que es importante mencionar que se encontró en este estudio que un porcentaje considerable de pacientes puntajes bajos de BISAP y Marshall tuvieron un resultado de Balthazar “E” que se puede explicar por los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad que algunos pacientes presentan poca sintomatología pero que pueden presentar gran daño tisular por lo que los autores consideramos que todo paciente que presente pancreatitis aguda requiere calcular distintas escalas de gravedad clínicas y que durante su hospitalización debería realizarse tomografía abdominal para complementación diagnóstica y evaluar ajustes en el tratamiento.

10. Referencias.

1. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(6):405–32.
2. Harris NS, Fagenholz PJ, Ferna C, Pelletier AJ, Jr CAC, Drph P. Direct Medical Costs of Acute Pancreatitis Hospitalizations in the United States. 2007;35(4):302–7.
3. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*; 2013;144(6):1252–61.
4. Isaji S, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Wada K, Yokoe M, et al. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: Revised concepts and updated points. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(6):433–45.
5. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño de la Secretaría de Salud M. Estadística de egresos hospitalarios de la secretaría de salud, 2000. *Salud Publica Mex.* 2001;43(5):494–510.
6. Sánchez-Lozada R, Camacho-Hernández MI, Vega-Chavaje RG, Garza-Flores JH, Campos-Castillo C, Gutiérrez-Vega R. Pancreatitis aguda: experiencia de cinco años en el Hospital General de México. *Gac Med Mex.* 2004;141(2):123–7.
7. González-González JA, Castañeda-Sepúlveda R, Martínez-Vázquez MA, García-Compean D, Flores-Rendón AR, Maldonado-Garza HJ, et al. [Clinical characteristics of acute pancreatitis in Mexico]. *Rev Gastroenterol México.* 2012;77(4):167–73.
8. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2015;6736(14):1–12.
9. Bexelius TS, Ljung R, Mattsson F, Lagergren J. Cardiovascular disease and risk of acute pancreatitis in a population-based study. *Pancreas.* 2013;42(6):1011–5.
10. Ye X, Lu G, Huai J, Ding J. Impact of smoking on the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):1–17.
11. Alsamarrai A, Das SLM, Windsor JA, Petrov MS. Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(10):1635–44.

12. Gukovsky I, Pandol SJ, Mareninova OA, Shalbueva N, Jia W, Gukovskaya AS. Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(SUPPL.2):27–32.
13. Bhatia M, Fei LW, Cao Y, Hon YL, Huang J, Puneet P, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2005;5(2–3):132–44.
14. Jakkampudi A, Jangala R, Reddy BR, Mitnala S, Reddy DN, Talukdar R. NF- κ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Pancreatology.* 2016;16(4):477–88.
15. Muili K a, Jin S, Orabi AI, Eisses JF, Javed T a, Le T, et al. Pancreatic Acinar Cell Nuclear Factor κ B Activation Because of Bile Acid Exposure Is Dependent on Calcineurin. *J Biol Chem.* 2013;288(29):21065–73.
16. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(1):10.
17. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):354.
18. Li JP, Yang J, Huang JR, Jiang DL, Zhang F, Liu MF, Qiang Y GY. Immunosuppression and the infection caused by gut mucosal barrier dysfunction in patients with early severe acute pancreatitis. *Front Biosci.* 2013;18:892–900.
19. Fisic E, Poropat G, Licul V, Milic S, Stimac D. The Role of IL-6, 8, and 10, sTNF α , CRP, and Pancreatic Elastase in the Prediction of Systemic Complications in Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:282645
20. Gunjaca I, Zunic J, Gunjaca M, Kovac Z. Circulating Cytokine Levels in Acute Pancreatitis - Model of SIRS/CARS Can Help in the Clinical Assessment of Disease Severity. *Inflammation.* 2012;35(2):758–63.
21. Minkov GA, Halacheva KS, Yovtchev YP GM. Pathophysiological Mechanisms of Acute Pancreatitis Define Inflammatory Markers of Clinical Prognosis. *Pancreas.* 2015;44(5):713–7.
22. Shen Y CN. Clinical observation of immunity in patients with secondary infection from severe acute pancreatitis. *Inflamm Res.* 2012;61(7):743–8.
23. Simovic MO, Bonham MJ, Abu-Zidan FM, Windsor JA. Anti-inflammatory

- cytokine response and clinical outcome in acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 1999;27(12):2662–5.
24. de Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, Carter DC FK. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1996;83(3):349–53.
 25. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut.* 2000;47(4):546–52.
 26. Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreatology.* 2010;9(6):777–85.
 27. Mentula P, Kylänpää M-L, Kemppainen E, Jansson S-E, Sarna S, Puolakkainen P, et al. Plasma Anti-inflammatory Cytokines and Monocyte Human Leucocyte Antigen-DR Expression in Patients with Acute Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(2):178–87.
 28. Vasseur P, Devaure I, Sellier J, Delwail A, Chagneau-Derrode C, Charier F, et al. High plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-22 and the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2014;14(6):465–9.
 29. Pezzilli R, Mokselli-Labate AM, Mintero R, Barakat B, Fiocchi M, Cappelletti O. Simultaneous serum assays of lipase and interleukin-6 for early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Clin Chem.* 1999;45(10):1762–7.
 30. Jiang CF, Shiao YC, Ng KW TS. Serum interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in early prediction of severity of acute pancreatitis. *J Chin Med Assoc.* 2004;67(9):442–6.
 31. Stimac D, Fisić E, Milić S, Bilić-Zulle L, Perić R. Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(3):209–12.
 32. Mentula P, Kylänpää ML, Kemppainen E, Jansson SE, Sarna S, Puolakkainen P, et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2005;92(1):68–75.
 33. Gomez D, Addison A, De Rosa A, Brooks A, Cameron IC. Retrospective study of patients with acute pancreatitis: is serum amylase still required? *BMJ Open.* 2012;2(5):1–6.
 34. Banks P a., 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*. 2013;62(1):102–11.
35. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Assessing the severity of acute pancreatitis (ASAP) in Switzerland: A nationwide survey on severity assessment in daily clinical practice. *Pancreatology*. 2017; 17(3):356-363
 36. Ranson JHC, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res*. 1977;22(2):79–91.
 37. Fan JY, Huang ZW Guo J. Value of four scoring systems for predicting prognosis of severe acute pancreatitis. *J Chin Integr Med*. 2009;7(1):34-40.
 38. Blamey SL, Imrie CW, O 'neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. 1984;25(12):1340–6.
 39. Di M-Y, Liu H, Yang Z-Y, Bonis PAL, Tang J-L, Lau J. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):482-490.
 40. Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono PG, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2015;47(7):532–43.
 41. Mok SRS, Mohan S, Elfant AB, Judge TA. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV, a New Scoring System for Predicting Mortality and Complications of Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2015;44(8):1314–9.
 42. Gao W, Yang H-X, Ma C-E. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130412.
 43. Kuo DC, Rider AC, Estrada P, Kim D, Pillow MT. Acute pancreatitis: What's the score? *J Emerg Med*. 2015;48(6):762–70.
 44. Murillo A, Murakami PD, Toledo SA, Cardenas CM JE. Evaluación de la escala de BISAP en el pronóstico de la pancreatitis aguda. *Rev Chil Cir*. 2010;62(5):465–9.
 45. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):435–41.
 46. Harrison D a, D'Amico G, Singer M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute

- pancreatitis. *Crit Care Med.* 2007;35(7):1703–8.
47. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002;223(3):603–13.
 48. Ranson JHC, Naidich P, Megibow AJ, Cooper M, Ct E. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology.* 1985;156(3):767–72.
 49. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(6):273–83.
 50. Sharma V, Rana SS, Sharma RK, Kang M, Gupta R, Bhasin DK. A study of radiological scoring system evaluating extrapancreatic inflammation with conventional radiological and clinical scores in predicting outcomes in acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(3):399–404.
 51. Da Costa DW, Boerma D, Van Santvoort HC, Horvath KD, Werner J, Carter CR, et al. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 2014;101(1):65–79.
 52. Dimagno MJ. Clinical update on fluid therapy and nutritional support in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2015;15(6):583–8.
 53. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, Rydzewska G. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: Normal saline or lactated Ringer's solution? *World J Gastroenterol.* 2015;21(31):9367–72.
 54. Dong L-H, Liu Z-M, Wang S-J, Zhao S-J, Zhang D, Chen Y, et al. Corticosteroid therapy for severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(7):7654–60.
 55. Stigliano AS, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early Management of Acute Pancreatitis: a Review of the Best Evidence. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(6):585-594.
 56. Gulen B, Dur A, Serinken M, Karcioğlu O, Sonmez E, B. G, et al. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Turkish J Gastroenterol.* 2016;27(2):192–6.
 57. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrutia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7(7):CD009179.
 58. Bachmann KA, Trepte CJC, Tomkötter L, Hinsch A, Stork J, Bergmann W, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on survival and microcirculation in severe acute pancreatitis: a randomized experimental trial. *Crit Care.* 2013;17(6):R281.

59. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of G. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1400–15; 1416.
60. Li X, Ma F, Jia K. Early Enteral Nutrition within 24 Hours or between 24 and 72 Hours for Acute Pancreatitis: Evidence Based on 12 RCTs. *Med Sci Monit.* 2014;20:2327–35.
61. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):432–9.
62. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: A prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(5):431–4.
63. Lodewijkx PJ, Besselink MG, Witteman BJ, Schepers NJ, Gooszen HG, van Santvoort HC, et al. Nutrition in acute pancreatitis: a critical review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(5):571-80
64. Horibe M, Nishizawa T, Suzuki H, Minami K, Yahagi N, Iwasaki E, et al. Timing of oral refeeding in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J.* 2015;4(6):725–32.
65. Petrov MS, Loveday BPT, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips ARJ, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2009;96(11):1243–52.
66. Rinninella E, Annetta MG, Serricchio ML, Dal Lago AA, Miggiano GA, Mele MC. Nutritional support in acute pancreatitis: from physiopathology to practice. An evidence-based approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(2):421–32.
67. De Waele JJ, Rello J, Anzueto A, Moreno R, Lipman J, Sakr Y, et al. Infections and Use of Antibiotics in Patients Admitted for Severe Acute Pancreatitis: Data from the EPIC II Study. *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15(4):394–8.
68. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;176(5):480–3.
69. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al. Prophylactic Antibiotic Treatment in Patients with Predicted Severe Acute Pancreatitis: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Gastroenterology.* 2004;126(4):997–1004.

70. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. Early Antibiotic Treatment for Severe Acute Necrotizing Pancreatitis. *Ann Surg.* 2007;245(5):674–83
71. García-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R, Jorba R, Poves I, Busquets J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(4):768–74.
72. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD002941.
73. Yao L, Huang X, Li Y, Shi R, Zhang G. Prophylactic antibiotics reduce pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Dig Surg.* 2010;27(6):442–9.
74. Bai Y, Gao J, Zou D-W, Li Z-S. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):705–7.
75. Nicholson LJ. Acute pancreatitis: Should we use antibiotics? *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(4):336–43.
76. Ignatavicius P, Vitkauskiene A, Pundzius J, Dambrauskas Z, Barauskas G. Effects of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2012;14(6):396–402.
77. Ukai T, Shikata S, Inoue M, Noguchi Y, Igarashi H, Isaji S, et al. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(4):316–21.
78. Rada G, Pena J. [Is antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis beneficial?]. *Medwave.* 2014;14(7):e6004.
79. Lim CLL, Lee W, Liew YX, Tang SSL, Chlebicki MP, Kwa ALH. Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(3):480–91.
80. Xue P, Deng L-H, Zhang Z-D, Yang X-N, Wan M-H, Song B, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(5):736–42.
81. Delcenserie R, Dellion-Lozinguez MP, Yzet T, Lepointe B, Hary L, Badoui R, et al. Pancreatic concentrations of cefepime. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(5):711–3.

82. Papagoras D, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kanara M, Douridas G, Paraskevopoulos I, Antzakis G, et al. Pancreatic concentrations of cefepime in experimental necrotizing pancreatitis. *J Chemother.* 2003;15(1):43–6.
83. Occhionorelli S, Morganti L, Cultrera R, Andreotti D, Maccatrozzo S, Cappellari L, Stano R VG. Acute necrotizing pancreatitis: can tigecycline be included in a therapeutic strategy? *G Chir.* 2015;36(1):15–20.
84. Papachristou GI, Machicado JD, Stevens T, Kumar Goenka M, Ferreira M, Gutierrez SC, et al. Acute pancreatitis patient registry to examine novel therapies in clinical experience (APPRENTICE): an international, multicenter consortium for the study of acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):106–13.
85. González-Garza F, García-Zermeño K, Álvarez-López F, Validación de las escalas BISAP, APACHE II y RANSON para predecir falla orgánica y complicaciones en pancreatitis aguda. *Rev Med MD* 2013;5(2): 66-72