



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



SECRETARÍA
DE SALUD



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN.**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA DE URGENCIAS.

“EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA Y EL
ÍNDICE BISAP PARA EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA EN
EL SERVICIO DE URGENCIAS.”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: EDUCATIVO.

PRESENTADO POR:
DR. EMMANUEL JOSUE GUARNEROS HUAZO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE URGENCIAS.

DIRECTOR DE TESIS:
DR. RAÚL MENDOZA LÓPEZ



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.



SECRETARÍA
DE SALUD



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN.**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA DE URGENCIAS.

“EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA Y EL
ÍNDICE BISAP PARA EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA EN
EL SERVICIO DE URGENCIAS.”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: EDUCATIVO.

PRESENTADO POR:
DR. EMMANUEL JOSUE GUARNEROS HUAZO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE URGENCIAS.

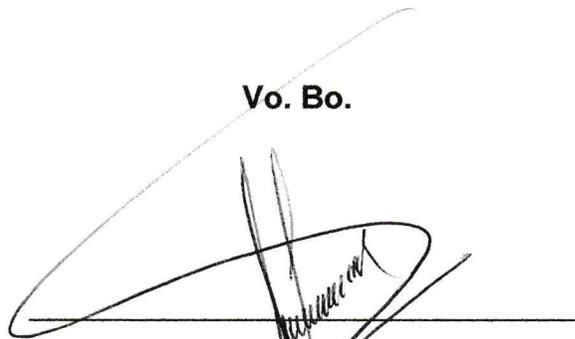
DIRECTOR DE TESIS:
DR. RAÚL MENDOZA LÓPEZ

2021

**“EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN
ERITROCITARIA Y EL ÍNDICE BISAP PARA EL PRONÓSTICO DE
PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA EN EL SERVICIO DE
URGENCIAS.”**

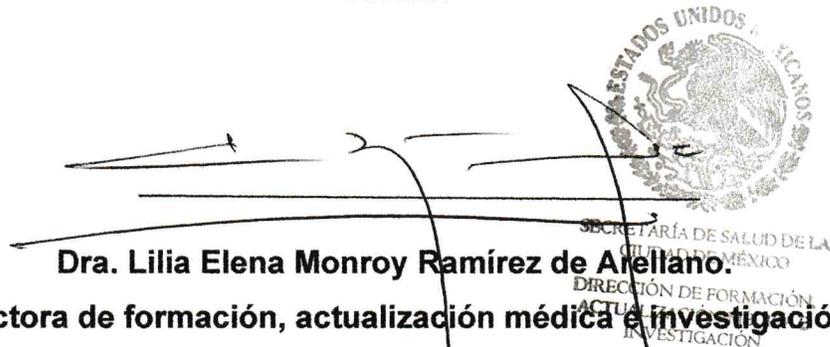
DR. EMMANUEL JOSUE GUARNEROS HUAZO

Vo. Bo.



**Dr. Sergio Cordero Reyes.
Profesor titular del curso de
Especialización en Medicina de Urgencias**

Vo. Bo.



**SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano.
Directora de formación, actualización médica e investigación.
Secretaría de Salud de la Ciudad de México.**

Vo. Bo.

Raúl Mendoza López

Dr. Raúl Mendoza López

Director de Tesis

Médico de adscrito de Urgencias del "Hospital General Balbuena"

Secretaria de Salud de la Ciudad de México.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor Dr. Raúl Mendoza López, Médico de adscrito de Urgencias del Hospital General Balbuena, quien con sus conocimientos y apoyo me guio a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscaba.

También quiero agradecer a Hospital General Balbuena por brindarme todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación. No hubiese podido arribar a estos resultados de no haber sido por su incondicional ayuda.

Por último, quiero agradecer a todos mis compañeros y a mi familia, por apoyarme aun cuando mis ánimos decaían. En especial, quiero hacer mención de mis padres y esposa, que siempre estuvieron ahí para darme palabras de apoyo y un abrazo reconfortante para renovar energías.

Muchas gracias a todos

INDICE

I.- RESÚMEN.....	
II.- INTRODUCCIÓN.....	1
III.- MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	3
IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
V. JUSTIFICACIÓN.....	28
VI. HIPÓTESIS.....	29
VII.- OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
VIII. METODOLOGÍA.....	30
TIPO DE ESTUDIO.....	30
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	30
MUESTRA	30
TIPO DE MUESTREO Y ESTRATEGIA DE RECLUTAMIENTO.....	31
VARIABLES.....	31
MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.....	32
IX. RESULTADOS.....	33

X. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	48
XI. CONCLUSIONES.....	55
XII. RECOMENDACIONES.....	56
XIII. IMPLICACIONES ÉTICAS.....	57
XIV. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS.....	58

INDICE DE TABLA

Tabla I. Características biológicas y clínicas acuerdo con el puntaje del ancho de distribución eritrocitaria.....	35
Tabla II. Características biológicas y clínicas de acuerdo con el score de BISAP.....	38
Tabla III. Características biológicas y clínicas de los sobrevivientes y no sobrevivientes con pancreatitis aguda.....	41
Tabla IV. Coeficiente de correlación de Pearson y significancia estadística de los indicadores ADE sérico y score BISAP.....	44
Tabla V Análisis de Curvas ROC, AUC para el diagnóstico de muerte en pacientes con pancreatitis aguda.....	47

INDICE DE FIGURAS

Figura I. BISAP en pacientes con pancreatitis aguda de acuerdo con categorías de ADE sérica.....	36
Figura II. Componentes del score BISAP en pacientes con pancreatitis aguda de acuerdo con categorías de ADE sérica.....	37
Figura III. Muertes en pacientes con pancreatitis aguda de acuerdo con categorías de ADE sérica.....	37
Figura IV. ADE sérica en pacientes con pancreatitis aguda de acuerdo con categorías de score de BISAP.....	39
Figura V. Componentes del score BISAP en pacientes con pancreatitis aguda.....	40
Figura VI. Muerte en pacientes con pancreatitis aguda de acuerdo con categorías del score BISAP	40
Figura VII. Categorías de niveles de ADE en pacientes sobrevivientes con pancreatitis aguda y que no sobrevivieron.....	42
Figura VIII . Categorías de score BISAP en pacientes sobrevivientes con pancreatitis aguda y que no sobrevivieron.....	43

Figura IX. Componentes del score BISAP en pacientes sobrevivientes con pancreatitis aguda y que no sobrevivieron.....	44
Figura X. Diagrama de correlación de los indicadores de ADE sérico y score BISAP en pacientes con pancreatitis aguda.....	45
Figura XI. Curvas ROC y AUC de las concentraciones séricas de ADE y puntaje BISAP para la predicción de muerte	47

I.- RESÚMEN

OBJETIVO

Evaluar la validez del ancho de distribución eritrocitaria y el índice BISAP para el diagnóstico de la gravedad y el pronóstico de los pacientes con pancreatitis aguda en urgencias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de tipo transversal. En donde se evaluó la validez del ancho de distribución eritrocitaria y el índice BISAP para el pronóstico de pacientes con pancreatitis aguda en el servicio de urgencias en el “Hospital General Balbuena” de enero del 2018 y marzo del 2020.

RESULTADOS

Al evaluar los valores del ancho de distribución eritrocitaria al ingreso hospitalario de pacientes con pancreatitis aguda, se observó que los que sobrevivieron tuvieron valores menores (12.9%) en comparación de aquellos que no sobrevivieron (15.6%), sucediendo lo mismo con el puntaje de BISAP, encontrándose una correlación moderada entre ambos indicadores. Así como, un valor de corte de 14.9% para predecir muerte, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 87.23% (IC95% 0.90714 a 1.0).

CONCLUSIÓN

Usar el ancho de distribución eritrocitaria al momento de ingreso hospitalario puede ser utilizado como biomarcador pronóstico para predecir muerte en los pacientes con pancreatitis aguda en el servicio de urgencias.

PALABRAS CLAVE: Pancreatitis aguda, BISAP, ancho de distribución eritrocitaria, ADE.

II.- INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria aguda. El pronóstico depende de su gravedad, que puede ser clasificado como leve o severo, según la última revisión de la Clasificación de Atlanta.

La mayoría de los pacientes se encuentra en la categoría de enfermedad leve, por lo que se autolimita; sin embargo, aproximadamente el 20% de los pacientes tienen una pancreatitis grave. La evaluación temprana de la gravedad es fundamental. Existen varios predictores tanto univariantes o multiparamétricos para evaluar la gravedad de la enfermedad como es el descrito con los Criterios de Ranson que son extensamente utilizado en la práctica clínica en todo el mundo, pero esta puntuación tiene limitación ya que se debe completar hasta 48 horas después de la admisión, lo que puede conducir a la falta de una terapia temprana y una mayor mortalidad. Por lo que, en urgencias se ha utilizado un mecanismo más sencillo para la obtención de la gravedad en este tipo de patología, el índice BISAP.

El conteo sanguíneo completo (CBC) es una prueba de laboratorio que se pide con frecuencia en la práctica clínica, y comprende el recuento de células sanguíneas como lo son glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas, así como sus índices morfológicos,

como el ancho de distribución de eritrocitos (ADE) el cual mide la variabilidad del tamaño de los eritrocitos. Es usado para diferenciar etiología de anemia, y en reciente inicio fue demostrado ser marcador útil para predecir mortalidad en enfermedades crónicas, por lo que se piensa que en pancreatitis aguda puede ser adecuado para predecir la gravedad. El presente estudio evalúa la validez del ancho de distribución eritrocitaria y el índice BISAP para el pronóstico en pacientes con pancreatitis aguda en el servicio de urgencias.

III. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

CONCEPTO DE PANCREATITIS AGUDA

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo que afecta a la glándula pancreática. Producido por una gran variedad de causas, esta tiene la característica de que con cierta frecuencia es capaz de activar una serie de sistemas inflamatorios y antiinflamatorios de efectos sistémicos que conducen a la aparición de un fallo orgánico cuyas consecuencias pueden ser fatales ¹.

Su síntoma cardinal es un dolor abdominal agudo cuya intensidad obliga al paciente a acudir prácticamente en todos los casos a un Servicio de Urgencias determinando su ingreso hospitalario. Su curso es muy diverso ya que ciertos pacientes desarrollan una forma leve de la enfermedad que se resuelve de forma espontánea en unos tres o cinco días. En el 15-25% de los casos se produce un fallo orgánico persistente, lo cual puede conducir a la muerte. Dependerá de este curso clínico que pase a un área de hospitalización en piso, o un área crítica como reanimación o a la unidad de cuidados críticos ².

Se ha demostrado un aumento en la incidencia de dicha patología a lo largo de los últimos años, así como un aumento en el número de casos de pancreatitis aguda

grave; sin embargo, la mortalidad ajustada por fallo orgánico se ha reducido con respecto a años previos, lo que sugiere un mejor tratamiento de la enfermedad en las últimas décadas. He aquí la importancia de utilizar diversas herramientas e instrumentos para clasificarla y decidir el tipo de manejo o terapéutica que se utilizará y el área en el que debe de continuar su tratamiento intrahospitalario ³.

EPIDEMIOLOGIA

La pancreatitis aguda es la enfermedad pancreática más frecuente en el mundo. Tiene una incidencia estimada de 49 a 80 casos por 100,000 personas. La incidencia varía en las diferentes regiones geográficas dependiendo del consumo de alcohol y de la frecuencia de litiasis biliar. A nivel mundial la incidencia de la enfermedad ha aumentado paulatinamente con el transcurso del tiempo. Por Ejemplo, cifras en los Estados Unidos de América muestran un incremento del 100% en el número de hospitalizaciones por PA durante las últimas 2 décadas. En los países del este y norte europeo tienen una incidencia que oscila entre 4.6 - 10 casos por 100,000 habitantes. En el resto de Latinoamérica se reportó en el 2006 una incidencia de 15,9 casos por cada 100,000 habitantes; una prevalencia del 3% en México en el 2001 ⁴.

En general la tasa de mortalidad en la pancreatitis aguda es del 2 % al 10 %, mientras que en la pancreatitis aguda leve es menor del 5 % y en la pancreatitis aguda severa

aumenta hasta 25 - 30 %. La mortalidad asociada con necrosis pancreática varía: cuando es estéril es del 10 %, cuando está infectada al 25 %. La contaminación bacteriana secundaria ocurre en el 40 % - 70 % de los pacientes con necrosis pancreática. La mayoría de los pacientes que presentan falla orgánica múltiple, tienen pancreatitis necrotizante con una mortalidad de hasta el 80 % de los casos ⁵.

PATOGENIA

La patogenia de la pancreatitis aguda continúa siendo un enigma para los investigadores clínicos y científicos básicos. En 1896, Chiari propuso por primera vez el concepto de la auto digestión del páncreas debido a las enzimas pancreáticas activadas. Desde entonces, la hipótesis de tripsina se ha mantenido en el foco de los eventos intraacinares en pancreatitis aguda. Con los avances significativos en la investigación científica básica, nuestra comprensión de la PA ha aumentado significativamente en el último par de décadas.⁶

Varios estudios recientes han identificado varios mecanismos tales como el estrés oxidativo, estrés endoplásmico, alteración de la autofagia, disfunción mitocondrial, para la patogénesis de PA. Esto sugiere que las vías moleculares precisas y críticas en la fisiopatología de la PA son todavía desconocidas. ⁷

La lesión de células acinares se considera el evento inicial que conduce a la inflamación local y su escalada en la inflamación sistémica. La variabilidad en la respuesta inmune podría ser el punto que determine la clave de la gravedad en la PA. En la mayoría de las pancreatitis graves se intensifica la inflamación local, lo cual conlleva a una inflamación sistémica que conducen a la lesión tisular y disfunción de órganos⁸.

Como lo menciona Garg y colaboradores en su artículo de fisiopatología de pancreatitis del 2013 La secuencia de eventos en la fisiopatología de la pancreatitis aguda puede ser dividida en tres fases principales: la fase de iniciación, la fase de perpetuación, y la fase de escalada secundaria. De las cuales. La fase de iniciación incluye los eventos intra-acinares que conduce a la lesión celular y el comienzo de la inflamación local en el páncreas principalmente a través de NFκB. La activación intracinar de enzimas proteolíticas, cambios en la microcirculación y liberación de citoquinas por parte de leucocitos y macrófagos activados a nivel pancreático. De todos ellos, el pilar principal del proceso lo constituye la activación intracinar de enzimas proteolíticas, entre las que destaca el tripsinógeno. Tras dicha activación enzimática, y comenzado el proceso de auto digestión y destrucción glandular, las liberaciones de las enzimas pancreáticas producen lesión en el endotelio vascular, el intersticio y las células acinares. Se producen cambios en la microcirculación (vasoconstricción, estasis capilar e isquemia progresiva) que conllevan a un aumento

de la permeabilidad vascular con edematización glandular (pancreatitis edematosa o intersticial). El daño vascular puede desencadenar un fallo en la microcirculación local y amplificación del daño pancreático. La fase de perpetuación implica la progresión de la respuesta inflamatoria inicial en la inflamación sistémica, que implica el reclutamiento de células inmunes principalmente leucocitos y la liberación de varias citocinas inflamatorias y quimiocinas. Una respuesta inmune mal regulada puede dar lugar a una insuficiencia orgánica y si se da en un inicio temprano proporciona una alta mortalidad. Los otros eventos importantes en esta fase son las alteraciones de la microcirculación y de coagulación que también contribuyen a la gravedad de la PA y disfunción de órganos. En esta fase se aprecia paralelamente una gran invasión de macrófagos y polimorfonucleares a nivel glandular, cuya activación desencadena una liberación de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, IL-1, IL-6 e IL-8) entre otras sustancias, aumentando por sí mismos la permeabilidad vascular e induciendo fenómenos de trombosis y hemorragia, situación que conduce a la necrosis pancreática. Una vez iniciado el proceso, diversos factores perpetúan el daño inflamatorio. De hecho, múltiples estudios han opinado sobre el papel de los patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), moléculas intracelulares liberadas al compartimento extracelular que inducen una respuesta inmunitaria. Estas moléculas, se unen a una gran cantidad de receptores, entre los que podemos destacar los TLR (toll-like receptor) y juegan un papel esencial en la defensa contra agentes microbiológicos, pero también en el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria

sistémica (SIRS). Ciertos estudios sugieren que la variabilidad genética de las TLR condiciona una susceptibilidad individual para padecer un episodio grave en el contexto de una pancreatitis aguda, habiéndose detectado en un estudio una mayor predisposición de gravedad en ciertos polimorfismos en TLR 3 y TLR 6. Por otra parte, las histonas, unas proteínas esenciales en la regulación génica cuya liberación extracelular se produce tras el daño tisular y la muerte celular.

En la fase de escalada secundaria, se puede agregar infección de las regiones pancreáticas necróticas o del tejido peripancreáticos, así como de colecciones de los conductores de fluidos a una mayor afección de la inflamación local y sistémica preexistente y por consiguiente insuficiencia orgánica. También puede desarrollarse tardíamente durante el curso de la enfermedad debido a complicaciones sépticas⁹.

ETIOLOGÍA

En México la etiología más común es la biliar en un 66.60% continuando con la alcohólica en el 15.90%, hipertrigliceridemia con 7.80%, post-CPRE con 2.10%, PA secundaria a trauma abdominal en un 0.30% y en un 7.2% otras causas, entre las que se encuentran el uso de fármacos (azatrioprina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclina, ácido valproico, antirretrovirales, diuréticos), pancreatitis hereditaria, fibrosis quística, insuficiencia renal, infecciones (parotiditis por virus coxsackie o citomegalovirus echovirus y parásitos), así como, causas autoinmunes¹⁰.

- Litiasis biliar

La litiasis biliar (incluyendo la microlitiasis) es la principal etiología de pancreatitis aguda en muchos países del mundo. Se ha postulado que el principal mecanismo por el cual la litiasis biliar puede producir pancreatitis aguda consiste en una obstrucción mecánica a nivel ampular, si bien el reflujo biliar hacia el conducto pancreático tras dicha obstrucción o el edema resultante del paso de la litiasis por la misma han sido también considerados como mecanismos patogénicos. A pesar de la elevada incidencia de litiasis vesicular en la población occidental, el riesgo de estos pacientes de presentar pancreatitis aguda es bajo, estimándose que la incidencia de la misma en pacientes asintomáticos probablemente no supere el 2%. Se ha observado que a su vez que el riesgo es mayor en caso de microlitiasis. El lodo biliar debe ser considerado como agente etiológico de pancreatitis aguda en pacientes con elevación enzimática transitoria al inicio del episodio, pues se ha demostrado que la presencia del mismo puede esconder litiasis de menos de 5 mm ¹¹.

- Alcohol

El abuso de alcohol fue propuesto en el año 1878 por Friedreich et al como un potencial agente productor de pancreatitis crónica intersticial ¹². Hoy en día, se reconoce el potencial del alcohol como productor no solo de daño crónico a nivel pancreático, sino también como desencadenante de pancreatitis aguda. En EUA se

considera que el 30% de los casos de pancreatitis aguda se deben al consumo crónico de alcohol, siendo estas cifras ligeramente diferente en diversos países europeos y superando incluso a la etiología biliar en algunos países como Hungría, en el que se ha evidenciado etiología alcohólica hasta en el 60.7% de los episodios de pancreatitis aguda ¹³.

Actualmente, la guía de la ACG establece que para considerar el alcohol como agente etiológico de la pancreatitis aguda se precisa un consumo de más 50g al día durante al menos 5 años, ya que, al igual que ocurre en la etiología litiásica, la mayoría de pacientes que presentan un consumo abusivo no desarrollarán pancreatitis aguda (2-3% en pacientes con consumo > 60g durante 20-30 años. ¹⁴

Según Lankisch en el 2002 existen factores que facilitan que el consumo alcohólico abusivo desencadene un episodio de pancreatitis aguda, entre los cuales se encuentran: el tabaco, el patrón de consumo de bebidas alcohólicas o factores genéticos ¹⁵.

- Metabólicas

Las causas metabólicas constituyen una causa infrecuente de pancreatitis aguda en el occidente. Entre estas etiologías de tipo metabólico se destaca la hipertrigliceridemia, la cual se ha definido como causa de pancreatitis aguda entre el 1-4% de casos según diversos estudios. ¹⁶

Entre el 4-20% de los pacientes que presentan un episodio de pancreatitis aguda presentan elevación de los triglicéridos en sangre. Se considera que las cifras deben de estar por encima de 1000mg/dL fuera del episodio agudo o al menos un mes anterior al episodio para considerar la hipertrigliceridemia como causa de la pancreatitis aguda según las guías de práctica clínica actuales ¹⁷. Otras causas metabólicas que tradicionalmente se han considerado como agentes etiológicos de pancreatitis aguda son la hipercalcemia y el hiperparatiroidismo. No obstante, en largas series de pacientes con hiperparatiroidismo, un reducido número de pacientes ha presentado pancreatitis aguda y en la mayoría de ellos existían otras causas potenciales de la misma, por lo que es obligado valorar con cautela estas circunstancias como posibles agentes etiológicos de pancreatitis aguda ¹⁸.

- Post CPRE

Se han publicado los datos epidemiológicos obtenidos por Kochar en el 2015 en donde marca que la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) constituye un procedimiento esencial para el manejo de los trastornos biliopancreáticos, estimándose que se realizan alrededor de 700,000 CPRE's al año en EUA. Y se encontró una incidencia del 9.7%, llegando a ser hasta del 14.7% en los grupos de alto riesgo. La mayoría de las pancreatitis agudas analizadas en esta revisión fueron leves y la mortalidad total fue del 0.7%, similar tanto en el grupo de alto riesgo como el grupo de bajo riesgo ¹⁹.

Entre los factores de riesgo para presentar pancreatitis aguda post CPRE se encuentran la sospecha clínica de disfunción del esfínter de Oddi, historia previa de pancreatitis aguda post CPRE, edad inferior a 50 años, sexo femenino y más de dos episodios de pancreatitis aguda, además, ciertos factores relacionados con la técnica también constituyen factores de riesgo. Llama la atención que la presencia de pancreatitis crónica supone un papel protector para el desarrollo de pancreatitis aguda post CPRE, probablemente en relación con la reducida función exocrina en un páncreas atrófico²⁰.

CLÍNICA

El dolor abdominal es el síntoma fundamental y está presente desde el comienzo de la enfermedad en la mayor parte de los pacientes con pancreatitis aguda, puede no encontrarse en un 5-10% de los casos. El dolor suele estar precedido por un cólico biliar o consumo de alcohol dentro de las 72 horas previas. El dolor se localiza habitualmente en todo el hemiabdomen superior, pero puede limitarse al mesoepigastrio, al hipocondrio derecho, y más rara vez, al lado izquierdo. El dolor empeora en posición de decúbito y en el 50% de los casos se irradia a espalda “en cinturón”. Suele ser de intensidad creciente, alcanzando un máximo en 30-60 minutos, y pudiendo permanecer constante durante horas o días, con una intensidad que puede variar de moderada a muy intensa. Las náuseas y los vómitos están presentes en el

80%. Puede aparecer febrícula o fiebre. En caso de existir un tercer espacio intraabdominal e importante depleción de volumen el paciente puede presentar hipotensión y shock. Ocasionalmente existe diarrea, hematemesis, síndrome confusional, disnea por derrame pleural, atelectasia, insuficiencia cardiaca congestiva o síndrome de dificultad respiratoria aguda²¹.

En la exploración física puede existir poca correlación entre la intensidad del dolor y los hallazgos de la exploración abdominal. A la palpación se puede percibir una sensación de emplastamiento en la región epigástrica-abdomen superior, con importante dolor en dicha zona, pero los signos de irritación peritoneal rara vez están presentes. Los pacientes con pancreatitis leve pueden tener únicamente una leve sensibilidad a la palpación abdominal. Con frecuencia existe distensión abdominal y ausencia de peristaltismo por íleo paralítico asociado. A nivel cutáneo podemos encontrar ictericia secundaria a coledocolitiasis u otra causa de obstrucción de la vía biliar, o incluso por enfermedad hepática coexistente²².

La equimosis periumbilical (signo de Cullen) o en flancos (signo de Gray- Turner) son raros e indican mal pronóstico. La necrosis grasa subcutánea, que se manifiesta en forma de nódulos subcutáneos y paniculitis, habitualmente en las extremidades inferiores, es característica pero infrecuente. Puede existir hipoventilación en la auscultación pulmonar secundaria a derrame pleural y atelectasia, y en los casos más

graves, el enfermo puede estar hipotenso, sudoroso, taquicárdico y con signos de mala perfusión periférica. Aunque la hipocalcemia es frecuente es rara la presencia de tetania ²³.

En el 2006 Martínez, J., et al; mencionan que un paciente es la obesidad, un índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m² se asocia a mal pronóstico²⁴.

En un estudio realizado por Vizcaino y colaboradores se encontró que los síntomas más importantes fueron epigastralgia, náuseas y vómitos ²⁵.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de pancreatitis aguda requiere al menos la presencia de dos rubros de los tres siguientes que lo conforman: dolor abdominal consistente con la enfermedad, evidencia bioquímica en suero de cantidades elevadas de amilasa y lipasa mayor de tres veces la parte superior límite de lo normal, y hallazgos característicos de imagen a nivel abdominal ²⁶.

La amilasa sérica a menudo se eleva en las primeras horas del cuadro, volviendo a sus valores normales a los 3-5 días. Además, en pacientes con pancreatitis aguda a causa de alcohol o hipertrigliceridemia, los valores de amilasa pueden ser normales, sin embargo, también podemos encontrar niveles elevados de amilasa en casos de

macroamilasemia, insuficiencia renal, patología de las glándulas salivares y cuadros de abdomen agudo (apendicitis, colecistitis, úlcera péptica o patología ginecológica). La lipasa sérica es más específica que la amilasa y se mantiene elevada durante más tiempo, si bien también puede elevarse en casos de enfermedad renal, apendicitis o colecistitis ²⁷.

Según la *International Association of Pancreatology* y la *American Pancreatic Association* (IAP/APA) en 2013 se establecen principalmente 3 escenarios para la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) en el curso de una pancreatitis aguda:

- Dudas diagnósticas.
- Confirmación de la gravedad basada en predictores clínicos.
- No respuesta al tratamiento conservador o empeoramiento clínico

Salvo en el primer caso, no se recomienda la realización de un TAC abdominal con contraste intravenoso hasta pasadas 72-96 horas dado que la extensión de la necrosis pancreática o peripancreática puede no ser evidente hasta pasado este tiempo. A pesar de dichas recomendaciones, es bien conocido que los scores basados en los hallazgos obtenidos en el TAC no han demostrado superioridad con respecto a otros relacionados con parámetros clínicos y de laboratorio y a menudo el hallazgo de

necrosis pancreática no modifica el tratamiento inicial del paciente. Así, que la TAC abdominal con contraste radica en la detección de complicaciones locales de la pancreatitis aguda, ya que las mismas pueden producir en ocasiones deterioro clínico inexplicable en el paciente o indicar la necesidad intervención endoscópica o quirúrgica²⁸.

CLASIFICACIONES

El Simposio de Atlanta en 1992 estableció un consenso global para la clasificación de la pancreatitis aguda²⁹. Aunque esta clasificación ha sido de gran utilidad, el mejor conocimiento de la patogenia del fallo orgánico, la pancreatitis necrotizante y las consecuencias de los mismos hicieron necesaria la actualización de dicha clasificación, dando lugar en 2012 a una revisión de la misma en la cual se establecieron los conceptos en relación con pancreatitis aguda que utilizamos en la actualidad, este consenso internacional clasifica a la pancreatitis aguda en:

a. Pancreatitis Aguda Leve: ausencia de fallo orgánico y de complicaciones locales o sistémicas. Generalmente los pacientes pueden ser dados de alta durante la fase temprana, no requieren la realización de pruebas de imagen pancreáticas y la mortalidad es muy rara.

b. Pancreatitis Aguda Moderadamente Grave: presencia de fallo orgánico transitorio (<48 horas) o complicaciones locales o sistémicas. Comprende un heterogéneo grupo de pacientes dentro de los cuales algunos podrán ser dados de alta de forma precoz sin necesidad de intervención mientras que otros pueden requerir procedimientos especializados. La mortalidad en esta fase es aún mucho menor que en aquellos con pancreatitis aguda grave.

c. Pancreatitis Aguda Grave: caracterizada por la presencia de fallo orgánico persistente (≥ 48 horas). Los pacientes que presentan FO persistente normalmente desarrollan una o más complicaciones locales. La mortalidad de este subgrupo de pacientes puede llegar hasta el 30%, mayor aún en caso de necrosis infectada de forma concomitante³⁰.

La predicción de la gravedad y pronóstico requiere de la identificación de la severidad al ingreso y es trascendental para determinar si el paciente ingresa a cuidados intermedios o intensivos, y decidir el inicio de terapia efectiva y oportuna, así como evaluar el riesgo de morbilidad y se establece al ingreso a las 48 horas³¹.

Una serie de los sistemas de calificación de severidad se han desarrollado para la detección temprana de pancreatitis aguda severa. Actualmente, los criterios de Ranson y APACHE II son ampliamente utilizados en la práctica clínica, sin embargo, son muy complejos para realizar una evaluación rápida³².

- Criterios de Ranson: es el primer score desarrollado para predicción de gravedad en pancreatitis aguda, diseñado por el autor con el mismo nombre en 1974, se trata de un score que puntúa 11 variables de laboratorio: 5 al ingreso y 6 a las 48 horas. En caso de etiología biliar, únicamente se valoran 10 variables. Como desventajas, hay que destacar que el score necesita 48 horas para ser completado, con lo cual no es útil en el momento del ingreso del paciente y es un score difícil de calcular³³.

- Glasgow-Imrie modificado: se trata de un score que consiste en 8 variables que deben ser valoradas en las primeras 48 horas, tomando el valor más alto de las mismas en este periodo. Al igual que en los otros scores, no hay estudios que demuestren la superioridad de éste con respecto a otros de forma definitiva. Aunque precisa 48 horas para su cálculo, es más sencillo que el Ranson ³⁴.

- APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Examination): se trata de un score con 35 variables fisiológicas, originado para la evaluación de pacientes críticos con el nombre de APACHE a principio de la década de los 80 y modificado posteriormente en su versión APACHE II. Consta de 12 variables fisiológicas además de puntos adicionales en función de las comorbilidades del paciente, indicando gravedad un puntaje ≥ 8 . Puede ser utilizado en las primeras 24 horas del ingreso y en cualquier

momento en el curso de la enfermedad, con lo que modificaciones sucesivas en la puntuación APACHE II, pueden dar una idea sobre el curso de la enfermedad. Desde entonces, múltiples estudios han analizado y comparado su capacidad predictiva con la de otros scores pronósticos, con resultados dispares, pero en general, sin diferencias significativas entre ellos en términos de predicción de pancreatitis aguda grave ³⁵⁻³⁷.

- Índice BISAP (bedside index for severity in acute pancreatitis): En el año 2008, un estudio realizado por un grupo de expertos en el que se analizaron una serie de variables que influían en la mortalidad hospitalaria durante un episodio de pancreatitis aguda, se analizaron 17,992 casos de 212 hospitales, desarrollándose un score pronóstico que posteriormente fue validado en 18,256 casos de 177 hospitales. Así nació el índice BISAP cuyos resultados fueron similares en dicho estudio al APACHE II (AUC de 0.82 y 0.83 respectivamente en predicción de mortalidad. Se trata de un score que mide 5 variables, fácilmente realizable a la llegada del paciente a urgencias y en momentos posteriores del curso de la enfermedad dado que únicamente tiene en cuenta variables clínicas y de laboratorio básicos, así como la presencia de derrame pleural que puede ser valorado por una radiografía simple de tórax ³⁸.

Un estudio realizado por Singh y colaboradores en el 2009 estableció que una puntuación BISAP de 3 constituye el punto de corte óptimo para su ejecución, demostrando en una cohorte de 397 pacientes que en aquellos con BISAP ≥ 3 la mortalidad era del 18% mientras que en BISAP < 3 era únicamente del 1% (valor p

<0.0001). Dicho estudio también evidenció una mayor probabilidad de necrosis pancreática y fallo orgánico persistente usando el mismo punto de corte ³⁹. Los estudios posteriores que han comparado el score de BISAP con otros no han demostrado diferencias significativas, por lo que puede ser considerado como un buen predictor de gravedad ⁴⁰⁻⁴³.

El índice BISAP es un sistema que evalúa la presencia de 5 variables:

- Nitrógeno de Urea (BUN) > 25 mg/dl;
- Alteración del estado mental evidenciado por desorientación;
- Presencia de respuesta inflamatoria sistémica (2 o más de las siguientes variables: frecuencia cardíaca > 90 latidos/min, frecuencia respiratoria > 20 por min, o PaCo2 < 32 mmHg, temperatura > 38°C o <36°C, y leucocitos >12.000 o < 4.000 células por mm3 o > 10% bandas);
- Edad > 60 años;
- Derrame pleural en radiografía de tórax, estudio tomográfico o auscultación ⁴³.

El índice BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis), constituye un método fiable y preciso para predecir gravedad en pancreatitis aguda y una herramienta útil para el manejo clínico e investigación. La puntuación comprende desde 0 (ausencia de variables señaladas) a 5 puntos (presencia de todas las variables), reflejando buena correlación con la evolución posterior y sobrevida. Los puntajes de 3,

4 y 5 se relacionaron con una mortalidad de 5.3, 12.7 y 22.5%, respectivamente. Además de la evaluación de mortalidad, una puntuación ≥ 3 se correlacionó con 7,4 y 12,7 veces mayor riesgo de desarrollar falla orgánica y falla orgánica persistente, respectivamente ⁴⁴.

El índice BISAP posee la ventaja de ser un método simple, barato y que se basa en signos vitales, exámenes de laboratorio e imágenes que son realizados prácticamente en todos los pacientes durante las primeras 24 horas de hospitalización. El índice BISAP es una herramienta pronóstica útil que nos permite diferenciar los casos leves, severos y quizás moderados, considerando que sus componentes son clínicamente relevantes y fáciles de obtener en cualquier hospital ⁴⁵.

TRATAMIENTO

A. Fluidoterapia

Actualmente la hidratación agresiva de forma precoz supone la medida inicial básica en el tratamiento de la pancreatitis, habiendo demostrado su eficacia en múltiples estudios y siendo probablemente el tratamiento que más importancia tiene en el pronóstico del paciente en los momentos iniciales de la enfermedad ⁴⁶.

Manteniendo un volumen urinario mayor de 0.5- 1ml/kg/h, se aplicó una fluidoterapia agresiva (>1000ml) desde el ingreso en el servicio de urgencias hasta 4 horas después del diagnóstico ⁴⁷.

A falta de estudios que demuestren un descenso en mortalidad o desarrollo de pancreatitis aguda grave, es de considerar razonable la utilización de Ringer Lactato a la vista de estos resultados y dado su coste ⁴⁸. Por último, el ritmo de administración es una variable para tener en cuenta en términos de manejo de hidroterapia. Aunque la evidencia es escasa, ciertos estudios demuestran que un ritmo de administración en torno a 5-10ml/kg/h es adecuado en las primeras horas, y aun superior en pacientes graves (10-15ml/kg/h), en las cuales se evidencio y comprobó un mayor índice de complicaciones y mortalidad ⁴⁹.

B. Manejo del dolor

Actualmente el manejo del dolor es una prioridad básica en el manejo del paciente con pancreatitis aguda. Sin embargo, la evidencia englobada al uso de la analgesia en pancreatitis aguda es escasa, por lo que actualmente, se decide seguir las pautas redactadas por las guías de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio del dolor⁵⁰.

C. Nutrición

El aspecto nutricional resulta clave en el manejo de la pancreatitis aguda. En casos leves, una reintroducción precoz de la alimentación por vía oral con una dieta blanda baja en grasas y baja en residuos parece segura. El momento ideal en el que iniciar dicha alimentación es aún controvertido si bien la guía de la IAP/APA recomienda que una vez que se estén reduciendo tanto el dolor abdominal y los parámetros de inflamación, y sin necesidad de esperar a la resolución completa, una dieta por vía oral sólida, sin necesidad de escalonamiento desde una dieta líquida, es segura y parece reducir la estancia hospitalaria. Así como, el uso de la nutrición enteral, considerando la vía nasoyeyunal ⁵¹.

D. Antibioterapia

Actualmente las principales guías de práctica clínica no recomiendan el uso rutinario de antibióticos en la prevención de infección en casos de necrosis estéril ⁵².

E. Manejo de la necrosis pancreática y necrosis infectada

El manejo de la necrosis pancreática y la necrosis infectada ha presenciado un cambio conceptual en los últimos años. El abordaje conservador basado en antibioterapia debe reservarse para aquellos pacientes relativamente estables en los cuales debe realizarse una monitorización estrecha para proceder a un abordaje mínimamente invasivo en caso de deterioro clínico significativo o ante la ausencia de mejoría.

Independientemente del abordaje que se realice, los abordajes mínimamente invasivos requieren que la necrosis pancreática esté organizada, lo cual suele suceder a las 4 semanas de evolución ⁵³.

Por lo cual no es de extrañar que un porcentaje alto de casos de pancreatitis aguda requieran ingreso en una unidad de cuidados críticos. La estancia en UCI permite una monitorización óptima de estos pacientes, con posibilidad de fluidoterapia agresiva y reconocimiento precoz de las complicaciones locales y del fallo orgánico ⁵⁴.

UTILIDAD DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA

La biometría hemática es una prueba de laboratorio que se solicita con frecuencia en la práctica clínica, y comprende el recuento de células sanguíneas como lo son glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas, así como sus índices morfológicos, como el ancho de distribución de eritrocitos (ADE) ⁵⁵⁻⁵⁶.

El ADE mide la variabilidad del tamaño de los eritrocitos circulantes. Es utilizado para diferenciar la etiología de la anemia, principalmente de la talasemia, y en reciente inicio fue demostrado ser marcador útil para predecir mortalidad en enfermedades crónicas, por lo que, en la pancreatitis aguda puede ser adecuado para predecir la gravedad ⁵⁷.

Estudios recientes han demostrado que el ADE puede ser utilizado como un predictor de la mortalidad en las enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares, hipertensión pulmonar, enfermedad arterial periférica, condiciones inflamatorias e infecciosas, enfermedad hepática, enfermedad celíaca, cáncer de colon, enfermedad de la arteria coronaria y embolismo pulmonar ⁵⁸.

La ADE es un marcador fácil de usar y de bajo costo que tiene un valor pronóstico moderado para predecir la mortalidad en los pacientes con pancreatitis aguda. Los médicos deben estar más alerta cuando un paciente con pancreatitis tiene un valor mayor del ADE ya que se podría considerar como una pancreatitis grave ⁵⁹.

En un estudio de casos y controles retrospectivo realizado por Gravito-Soares y colaboradores, estudiaron un total de 312 pacientes con pancreatitis aguda entre los años 2014 y 2016. Los casos fueron pacientes con pancreatitis aguda severa y los controles pacientes con pancreatitis aguda leve. La cuantificación de ADE fue mayor en pacientes con pancreatitis aguda severa (14.6 ± 1.3 vs 12.7 ± 0.5 , valor $p < 0.001$). A través del análisis de curva ROC, se obtuvo un AUC de 0.960 (valor $p < 0.001$), con un punto de corte de 13.0 (Sensibilidad: 92.7%, Especificidad: 84.3%), concluyendo que puede ser un excelente predictor para la severidad de pancreatitis aguda, siendo superior a diversos sistemas pronósticos convencionales ⁶⁰.

En el 2015, Zhang y colaboradores analizaron de manera retrospectiva las características clínicas y de laboratorio de 166 pacientes con pancreatitis aguda en el Hospital Central Baotou. A través de un análisis de regresión logística multivariable se mostró que el ADE fue un factor de riesgo temprano independiente de mortalidad en PA (OR: 2.965, valor $p=0.001$). El valor de AUC obtenido fue de 0.964 (IC 95% 0.924-1.0, valor $p < 0.001$) con un valor de 14.45% y un valor predictivo positivo de mortalidad en PA de 80.1%. Concluyendo que el ADE mayor o igual a 14.45% es un buen indicador de mortalidad temprana en pacientes con PA ⁶¹.

En el 2014 se publicó un estudio transversal realizado por Yao y colaboradores en el Hospital de Zhejiang, se estudiaron a 106 pacientes con pancreatitis aguda y 204 pacientes sanos. Los valores de ADE fueron mayores en los pacientes con pancreatitis aguda que no sobrevivieron (14.2), en comparación con los que sí lo hicieron (12.98) y los sujetos sanos (valor $p 0.002$). El AUC de la curva ROC fue de 0.846 (IC 95% 0.727-0.964, valor $p < 0.001$), con un punto de corte de 14.2 (Sensibilidad: 75%, Especificidad: 89.8%). El análisis de sobrevida de Kaplan-Meir mostró un incremento en la probabilidad de muerte en pacientes con valores de ADE elevados ⁶².

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, la pancreatitis aguda constituye una importante causa de morbimortalidad en México y en el mundo, por lo que, conlleva un gran número de implicaciones tanto en los individuos, como en las poblaciones y los sistemas de salud. Debido a la magnitud del problema, es necesario buscar biomarcadores que se asocien con el pronóstico de la pancreatitis aguda y que puedan ser evaluados de manera temprana, ya que diversos índices se utilizan después de 48 horas del ingreso del paciente al área hospitalaria. Se ha estudiado el ancho de distribución eritrocitaria como un biomarcador temprano predictor de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda.

Pregunta de investigación:

¿El ancho de distribución eritrocitaria puede ser una prueba válida para predecir de manera temprana la gravedad y pronóstico, en comparación con el índice BISAP, en pacientes con pancreatitis aguda en el servicio de urgencias del Hospital General Balbuena?

V. JUSTIFICACIÓN

La pancreatitis aguda es una de las entidades nosológicas más importantes en nuestra región, por lo que es de gran importancia determinar su severidad de manera temprana para iniciar el manejo oportuno.

El índice BISAP cuenta con variables de fácil acceso en un servicio de urgencias y determina el pronóstico de la severidad dentro de las primeras 24 horas. Contempla variables clínicas y paraclínicas como estudios de gabinete y de laboratorio solicitados de manera rutinaria.

En ciertas situaciones intrahospitalarias no se cuentan con los servicios técnicos disponibles dentro del servicio de urgencias, razón por la cual, se busca evaluar la correlación entre el pronóstico dado por el índice BISAP y el ancho de distribución eritrocitaria. Dicho biomarcador es de fácil acceso, al encontrarse dentro del estudio de biometría hemática, estudio que se encuentra disponible en todos los hospitales y algunos centros de salud, además, se obtiene en menos de 20 minutos.

La intención de realizar este estudio es evaluar la validez del ancho de distribución eritrocitaria en comparación del índice BISAP en el servicio de urgencias del Hospital General Balbuena para determinar cuál de ellos predice de manera oportuna y correcta el pronóstico de los pacientes con pancreatitis aguda, estableciendo los puntos de corte en donde dichas pruebas tienen mayores valores de sensibilidad y especificidad.

VI.HIPÓTESIS

El ancho de distribución eritrocitaria predice, con mayor sensibilidad y especificidad, la gravedad y pronóstico de pacientes con pancreatitis aguda en comparación con el índice BISAP en el servicio de urgencias.

VII. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar la validez del ancho de distribución eritrocitaria y el índice BISAP para el diagnóstico de la gravedad y el pronóstico de los pacientes con pancreatitis aguda en un servicio de urgencias.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las características biológicas y clínicas de la población de estudio.
- Obtener la medida de frecuencia de letalidad en pacientes con pancreatitis aguda.
- Evaluar la correlación entre las puntuaciones obtenidas con la cuantificación del ancho de distribución eritrocitaria y el índice BISAP en pacientes con pancreatitis aguda en un servicio de urgencias.
- Identificar el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad del ancho de distribución eritrocitaria y el índice BISAP para el diagnóstico de severidad y predicción de mortalidad, en pacientes con pancreatitis aguda en un servicio de urgencias al ingreso del paciente.

VIII METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional de tipo transversal.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Todos los pacientes que ingresen con el diagnóstico de pancreatitis aguda en el servicio de urgencias del hospital general balbuena

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes adultos (mayores de 18 años de edad), ambos sexos, con el diagnóstico de pancreatitis aguda en el servicio de urgencias del hospital general Balbuena

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Información incompleta en el expediente de los pacientes.

MUESTRA

Se examinó los expedientes de cada paciente que cumplía todos los criterios clínicos y de gabinete para el diagnóstico de pancreatitis aguda en el Hospital General Balbuena entre enero del año 2018 a marzo del 2020

TIPO DE MUESTREO Y ESTRATEGIA DE RECLUTAMIENTO

Se verificó los expedientes de cada paciente que cumpla todos los criterios clínicos y de gabinete para el diagnóstico de pancreatitis aguda en el Hospital General Balbuena entre enero del año 2018 a marzo del 2020

VARIABLES

Operacionalización de variables				
Variable dependiente	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad	Variable/Escal
Pronóstico de pancreatitis aguda	Estimación anticipada de cambios que pueden sobrevenir durante la pancreatitis aguda, su duración y terminación.	Puntaje del ancho de distribución eritrocitaria menor o mayor a 14.9 puntos.	Mortalidad baja (<1%) y alta (22%)	Cualitativa Dicotómica
		Índice de BISAP menor o mayor a 3 puntos.	Mortalidad baja (<1%) y alta (18%)	Cualitativa Dicotómica
Variables independientes	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad	Variable/Escal
Ancho de distribución eritrocitaria	Medición de la variación en volumen y tamaño de eritrocitos.	Cuantificación del ancho de distribución eritrocitaria por biometría hemática.	11.6 - 14.8 puntos	Cuantitativa Continua
Índice BISAP	Sistema de evaluación de mortalidad intrahospitalaria en enfermos con pancreatitis aguda.	Puntaje obtenido por variables fisiológicas, clínicas, radiográficas y de laboratorio.	0-5 puntos	Cuantitativa Continua
Variables relevantes	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad	Variable/Escal
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)	Cantidad de nitrógeno en la sangre proveniente de la urea.	BUN mayor a 25 mg/dL	Presencia/ Ausencia	Cualitativa Dicotómica
Desorientación	Alteración del estado mental con ausencia de orientación temporal y/o espacial.	Presencia de desorientación	Presencia/ Ausencia	Cualitativa Dicotómica
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)	Respuesta inflamatoria con liberación de mediadores que pueden ocasionar daño hístico e insuficiencia múltiple de órganos.	Presencia de SIRS (dos o más de las siguientes variables): FC>90 lpm, FR>20 rpm, PaCo2 <32 mmHg, temperatura <36°C o >38°C y leucocitos >12.000 o <4.000 células por mm3 o >10% de bandas.	Presencia/ Ausencia	Cualitativa Dicotómica
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Edad mayor a 60 años.	Presencia/ Ausencia	Cualitativa Dicotómica
Derrame pleural	Acumulación de líquido en el espacio pleural.	Hallazgo imagenológico de derrame pleural.	Presencia/ Ausencia	Cualitativa Dicotómica

MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Se realizó revisión de expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Se analizó la obtención de los datos de los signos clínicos, de laboratorio: en la biometría hemática del ancho de distribución eritrocitaria de la química sanguínea y de la placa de rayos x tele de tórax.

IX.- RESULTADOS

Se realizó la prueba de normalidad de los datos de cada una de las variables cuantitativas, utilizando las medidas de forma de sesgo y curtosis, así como, la prueba de Shapiro-Wilks; se encontró que tanto el índice de ancho de distribución eritrocitaria (ADE) como el índice BISAP no tienen distribución normal (Prueba Shapiro-Wilks <0.05), por lo que las medidas de tendencia central y de dispersión que se utilizaron, fueron la mediana y el rango intercuartil (IQR). Las variables cualitativas categóricas, fueron presentadas con frecuencia absoluta y relativa.

Para realizar la comparación entre los grupos, para las variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney (en Stata: Wilcoxon rank-sum test) y en las variables categóricas, se utilizó la prueba de Ji-cuadrado de Pearson, el valor de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

La medida de frecuencia de letalidad para la pancreatitis aguda se obtuvo mediante el cociente de las muertes por pancreatitis aguda sobre el total de población con la enfermedad en el servicio de urgencias, multiplicado por 100.

Se realizó un análisis de correlación de Pearson para cuantificar la asociación entre los puntajes de severidad de pancreatitis obtenidos por el índice de BISAP y por el ancho de distribución eritrocitaria.

Se realizó un análisis de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para obtener el AUC (Area Under the Curve) y examinar si las mediciones del ancho de distribución eritrocitaria y el puntaje del índice BISAP aportan información para el diagnóstico de severidad de pancreatitis aguda.

Para el análisis, se empleó el paquete estadístico de STATA v.14.

Características biológicas y clínicas de la población de estudio.

En la población en estudio se encontró que el 82% de los pacientes obtuvo un puntaje de ancho de distribución eritrocitaria (ADE) <14.9 , mientras que el 18% obtuvo un puntaje ≥ 14.9 ; se encontró diferencias estadísticamente significativas en las medianas de ADE, en el grupo con puntaje <14.9 fue de 12.7 y en el grupo con puntaje ≥ 14.9 , fue de 15.3. Al evaluar los componentes del índice BISAP al interior de las dos clasificaciones de ADE, en todas las características, excepto en el Nitrógeno ureico en sangre (BUN), se encontraron diferencias estadísticamente significativas (valor $p < 0.05$) como se visualiza en la Tabla I.

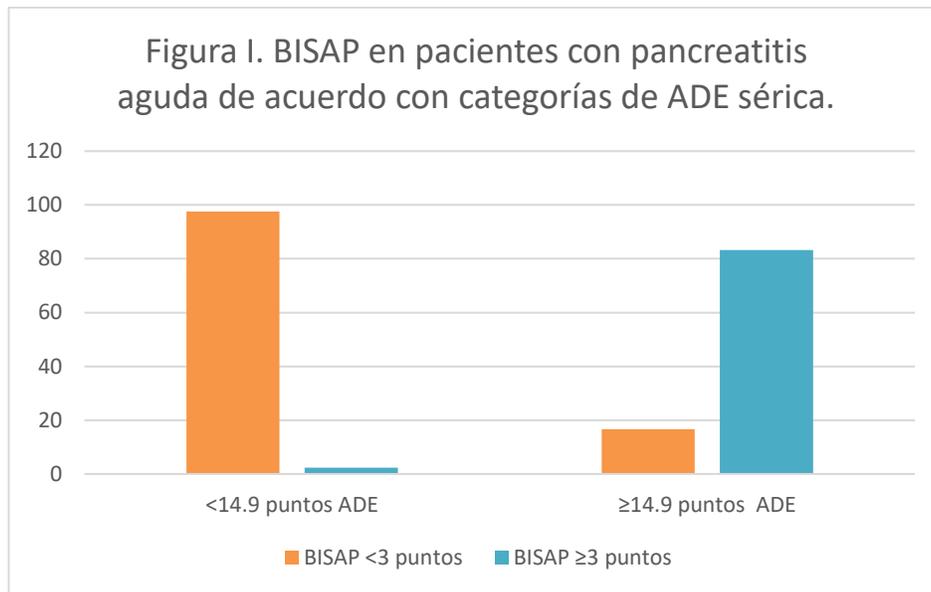
Tabla I. Características biológicas y clínicas de los pacientes con pancreatitis aguda de acuerdo con el puntaje de ancho de distribución eritrocitaria.

Características de la población estudio (N, [%])	Ancho de distribución eritrocitaria		Valor p*
	<14.9 puntos	≥14.9 puntos	
	n= 82	n=18	
Ancho de distribución eritrocitaria, p50 (IQR)	12.7 (1.9)	15.3 (0.6)	0.000^
Índice BISAP, p50 (IQR)	1 (1)	3 (0)	0.000^
<3 puntos	80 (97.6)	3 (16.7)	0.000
≥3 puntos	2 (2.4)	15 (83.3)	
Edad			0.030
≤60 años	77 (93.9)	14 (77.8)	
>60 años	5 (6.1)	4 (22.2)	
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)			0.307
≤25mg/dl	60 (73.2)	11 (61.1)	
>25mg/dl	22 (26.8)	7 (38.9)	
Desorientación	16 (19.5)	14 (77.8)	0.000
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)	30 (36.6)	17 (94.4)	0.000
Derrame pleural	26 (31.7)	13 (72.2)	0.001
Muerte	0 (0.0)	6 (33.3)	0.000

*Prueba Ji-Cuadrado de Pearson ^Prueba U de Mann Whitney

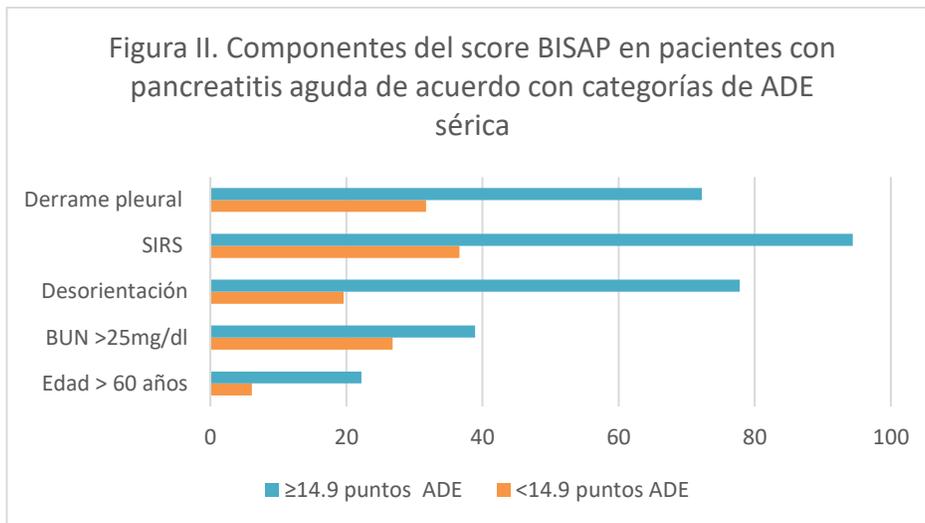
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

El 97.6% de los sujetos con ADE <14.9 puntos, se clasificaron en la categoría del índice BISAP <3 puntos, y el 83.3% de los sujetos con ADE ≥14.9 puntos, se clasificaron en la categoría ≥3 puntos como se ve en la Figura I.

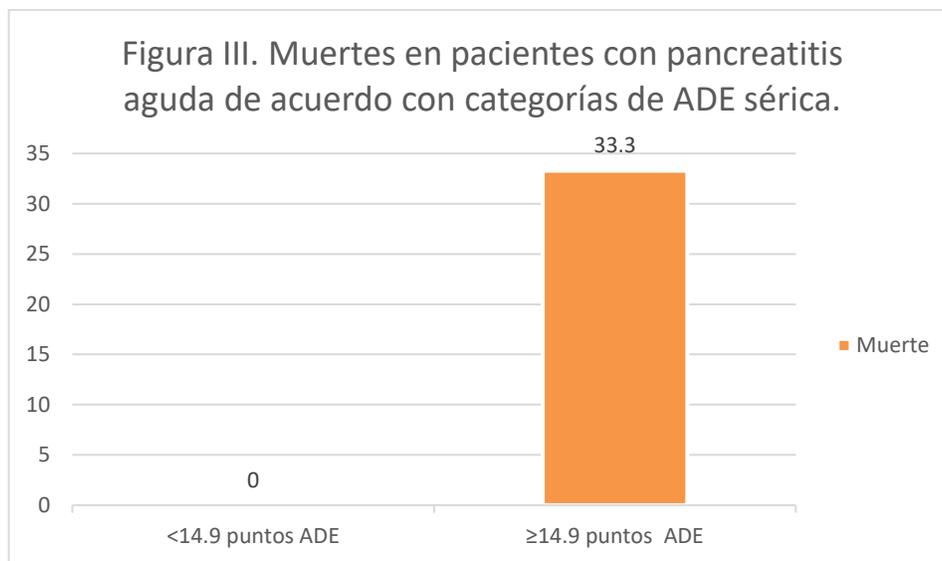


Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

En las dos categorías del puntaje de ADE (<14.9, ≥14.9) se encontró mayor proporción de población ≤ 60 años, sin embargo, la población >60 años predominó en el grupo que obtuvo puntaje ≥14.9 con un 22.2%, en comparación con el 6.1% de la población que obtuvo puntaje <14.9. El 26.8% de los sujetos con puntaje ADE <14.9 y el 38.9% de los sujetos con puntaje ADE ≥14.9, presentaron BUN>25 mg/dl, aunque, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas (valor $p>0.05$). Entre los sujetos con puntaje ADE ≥14.9, se encontró que el 77.8% presentó desorientación, el 94.4% síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el 72.2% derrame pleural se ve la comparación en la Tabla I y se simboliza en la Figura II, además, el 33.3% fallecieron como se vio en la Tabla I y se escenifica en la Figura III.



Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020



Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

En relación con el índice BISAP, en la población en estudio se encontró que el 83% de los pacientes obtuvo un puntaje < 3 , mientras que el 17% obtuvo un puntaje ≥ 3 ; se encontró diferencias estadísticamente significativas en las medianas del índice BISAP, en el grupo con puntaje < 3 fue de 2 y en el grupo con puntaje ≥ 3 , fue de 3. En

todos los componentes del índice BISAP, excepto en el Nitrógeno ureico en sangre (BUN), se encontraron diferencias estadísticamente significativas (valor p <0.05) entre los sujetos que obtuvieron un puntaje <3 comparando con los sujetos que obtuvieron un puntaje ≥3 como se visualiza en la Tabla II.

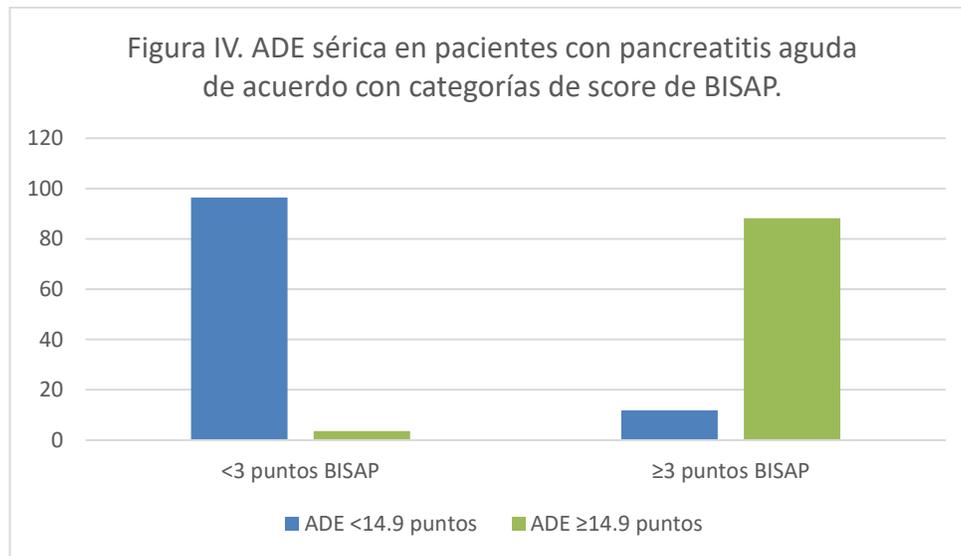
El 96.4% de los sujetos con índice BISAP <3 puntos se clasificaron en la categoría de ADE <14.9 puntos y el 88.2% de los sujetos con índice BISAP ≥3, se clasificaron en la categoría ADE ≥14.9. como se ve en la Tabla II y Figura IV

Tabla II. Características biológicas y clínicas de los pacientes con pancreatitis aguda de acuerdo con el score de BISAP.

Características de la población estudio [N, %]	Categorías Índice BISAP		Valor p
	<3 puntos	≥3 puntos	
	n=83	n=17	
Índice BISAP, p50 (IQR)	1 (1)	3 (0)	0.000 [^]
Ancho de distribución eritrocitaria, p50 (IQR)	12.7 (2.1)	15.3 (0.7)	0.000 [^]
<14.9 puntos	80 (96.4)	2 (11.8)	0.000
≥14.9 puntos	3 (3.6)	15 (88.2)	
Edad			0.022
≤60 años	78 (94)	13 (76.5)	
>60 años	5 (6)	4 (23.5)	
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)			0.072
≤25mg/dl	62 (74.7)	9 (52.9)	
>25mg/dl	21 (25.3)	8 (47.1)	
Desorientación	17 (20.5)	13 (76.5)	0.000
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SI)	31 (37.4)	16 (94.1)	0.000
Derrame pleural	25 (30.1)	14 (82.4)	0.000
Muerte	1 (1.2)	5 (29.4)	0.000

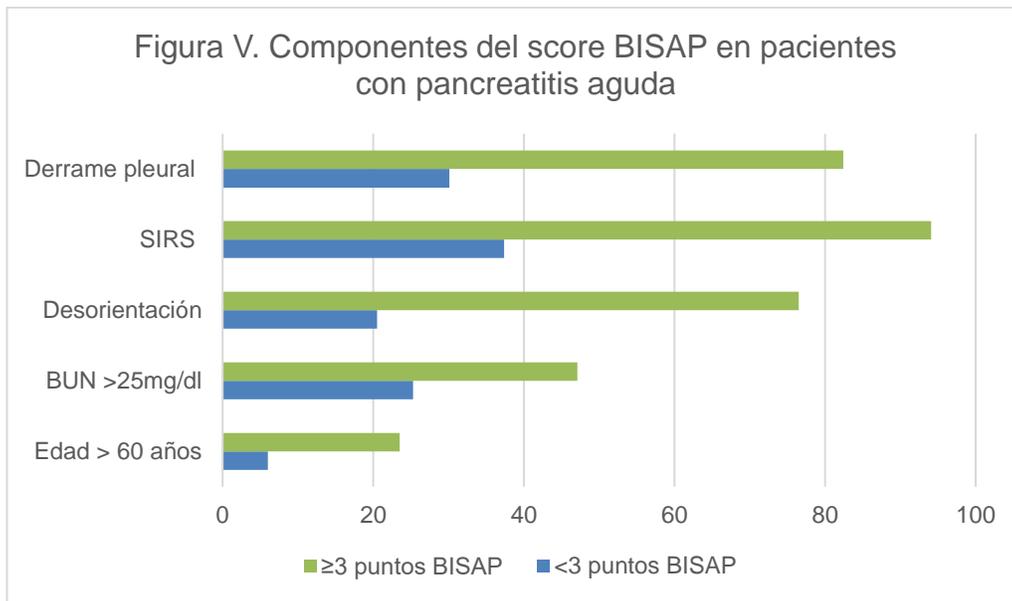
*Prueba Ji-Cuadrado de Pearson [^]Prueba U de Mann Whitney

Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

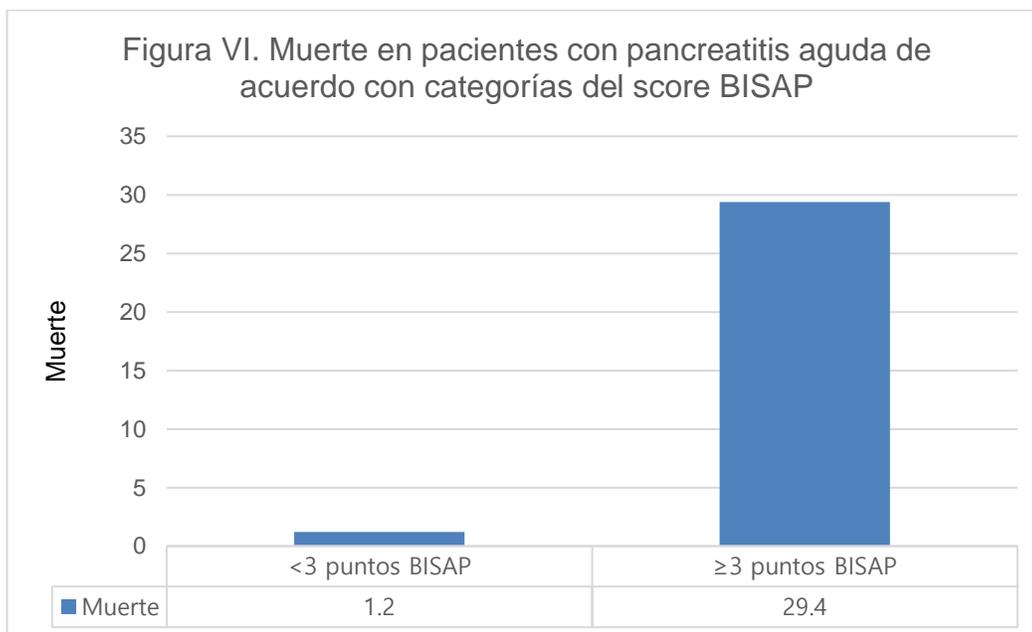


Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

En las dos categorías del índice BISAP (<3, ≥3) se encontró mayor proporción de población ≤ 60 años, sin embargo, la población >60 años predominó en el grupo que obtuvo puntaje ≥3 con un 23.5%, en comparación con el 6% de la población que obtuvo puntaje <3. En relación con el Nitrógeno ureico en sangre (BUN), se encontró mayor proporción de sujetos con BUN>25 mg/dl (47.1%) en los que obtuvieron puntaje BISAP≥3, 21.8% más, que aquellos que obtuvieron puntaje BISAP<3 (25.3%), sin embargo, estas diferencias encontradas, no fueron estadísticamente significativas (valor p >0.05). Entre los sujetos con puntaje de índice BISAP≥3, se encontró que el 76.5% presentó desorientación, el 94.1% síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el 82.4% derrame pleural como se representó en la Tabla II, y en la Figura V, además, el 29.4% fallecieron y se simbolizó en la Tabla II y Figura VI.



Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020



Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

Medida de frecuencia de letalidad en pacientes con pancreatitis aguda.

Se obtuvo una letalidad del 6% en los pacientes con pancreatitis aguda en el servicio de urgencias, por medio de la fórmula:

$$Letalidad = \frac{6}{100} \times 100 = 6\%$$

Entre los pacientes que sobrevivieron el 91.5% tuvieron una edad menor o igual a 60 años, en comparación con el 8.5% que tienen edades mayores a dicho valor. Con respecto a los pacientes no sobrevivientes, el 83.3% tuvo una edad igual o menor a los 60 años, y el 16.7%, tuvo más de dicha edad; es decir, casi el doble de los individuos no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes; las diferencias encontradas en la edad no fueron estadísticamente significativas (valor p >0.05) como se observa en la Tabla III.

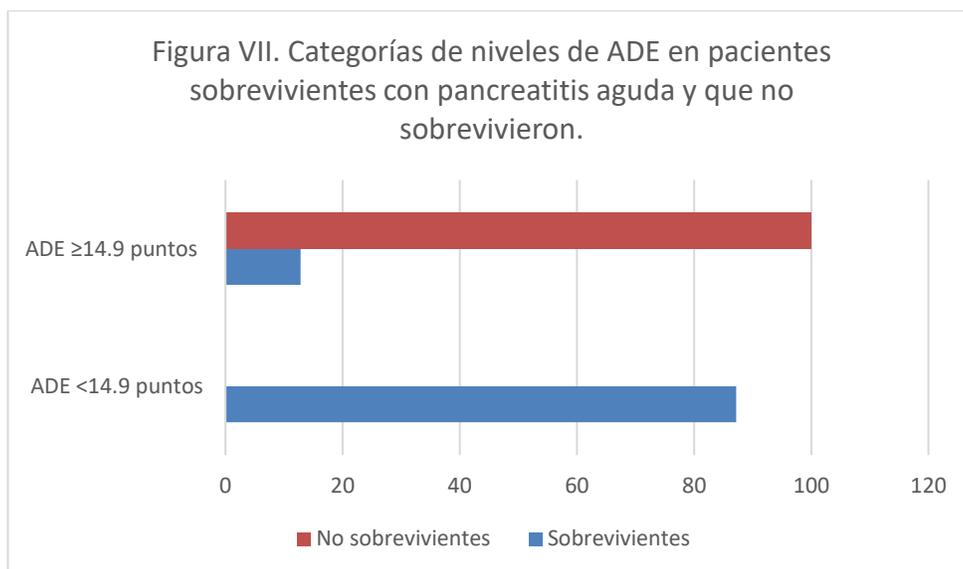
Tabla III. Características biológicas y clínicas de los sobrevivientes y no sobrevivientes con pancreatitis aguda.

Características de la población estudio [N, %]	Sobrevivientes	No sobrevivientes	Valor p*
	n= 94	n= 6	
Edad			
≤60 años	86 (91.5)	5 (83.3)	0.4990
>60 años	8 (8.5)	1 (16.7)	
Ancho de distribución eritrocitaria, p50 (IQR)	12.9 (2.1)	15.6 (1)	0.0002^
<14.9 puntos	82 (87.2)	0 (0.0)	0.0000
≥14.9 puntos	12 (12.8)	6 (100)	
Índice BISAP, p50 (IQR)	1 (1)	3 (0)	0.0007^
<3 puntos	82 (87.2)	1 (16.7)	0.0000
≥3 puntos	12 (12.8)	5 (83.3)	
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)			
≤25mg/dl	69 (73.4)	2 (33.3)	0.0360
>25mg/dl	25 (26.6)	4 (66.7)	
Desorientación	26 (27.7)	4 (66.7)	0.0430
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (42 (44.7)	5 (83.3)	0.0660
Derrame pleural	35 (37.2)	4 (66.7)	0.1520

*Prueba Ji-Cuadrado de Pearson ^Prueba U de Mann Whitney

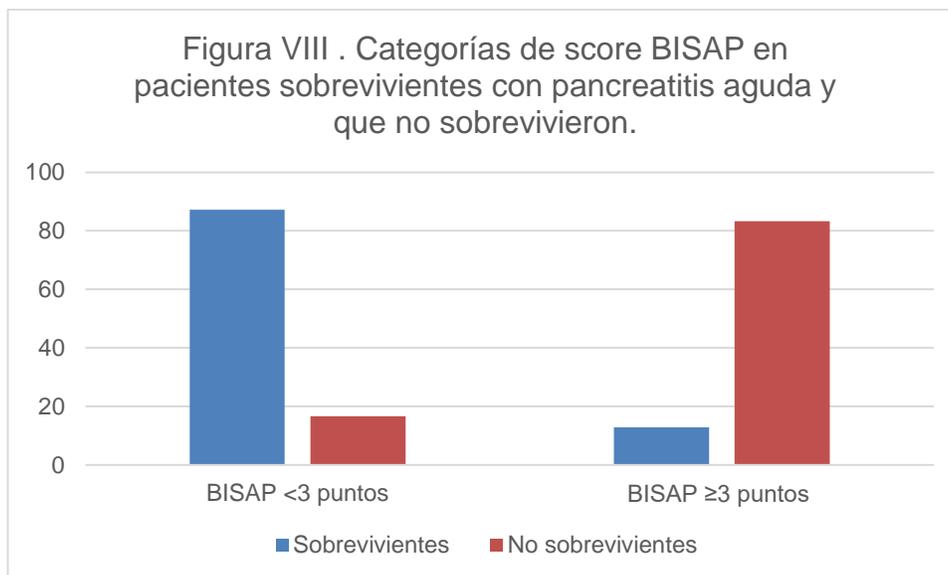
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

En el grupo de sobrevivientes, el ancho de distribución eritrocitaria tuvo una mediana de 12.9 puntos, encontrándose en el 87.2% con valores menores a 14.9 puntos y, en el 12.8% con valores mayores o iguales a 14.9 puntos. En los no sobrevivientes, tuvo una mediana de 15.6 puntos, y el 100% de los sujetos tuvo un valor por arriba o igual a 14.9 puntos (valor $p < 0.05$) como se ve en la Tabla III, y en la Figura VII



Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

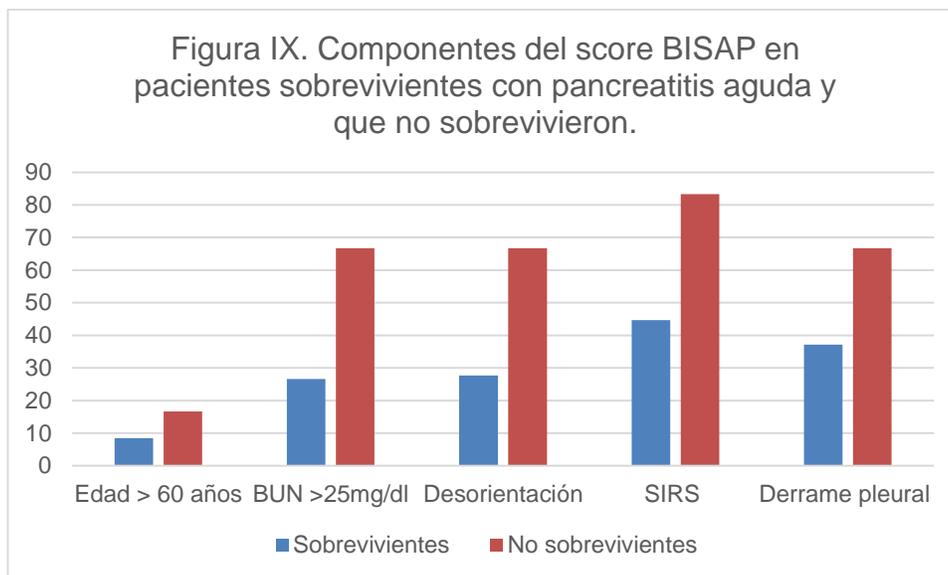
La mediana de puntaje de BISAP en los sobrevivientes fue de 1 punto, en donde el 87.2% de los sujetos tuvieron menos de 3 puntos y el 12.8% de ellos obtuvieron un valor igual o mayor a éste. En los no sobrevivientes, la media del índice BISAP fue de 3 puntos (valor $p 0.0007$), en donde el 83.3% de los sujetos tuvieron un valor igual o mayor a 3 puntos, en comparación con el 10 y 6.7% que fue valor menos del mencionado (valor $p < 0.05$) representado en la Tabla III, y plasmado en la Figura VIII.



Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

Con respecto al nitrógeno ureico en sangre, el 73.4% de los sujetos que sobrevivieron tuvieron un valor menor o igual a 25 mg/dl, en comparación con el 26.6% de la población que tuvo un valor por arriba de dicho nivel; en los no sobrevivientes, el 66.7% tuvo valores por arriba de 25 mg/dl, estas diferencias encontradas, fueron estadísticamente significativas (valor $p < 0.05$).

El 27.7% de los sobrevivientes presentó desorientación, el 44.7% síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el 37.2% derrame pleural; en comparación con el 66.7% de los sujetos que no sobrevivieron que presentaron desorientación (valor $p = 0.0430$), el 83.3% síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (valor $p = 0.0660$) y el 66.7% derrame pleural (valor $p = 0.1520$) esto se contempla en la Tabla III y en la Figura IX.



Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

Correlación entre las puntuaciones obtenidas con la cuantificación del ancho de la distribución eritrocitaria y el índice BISAP.

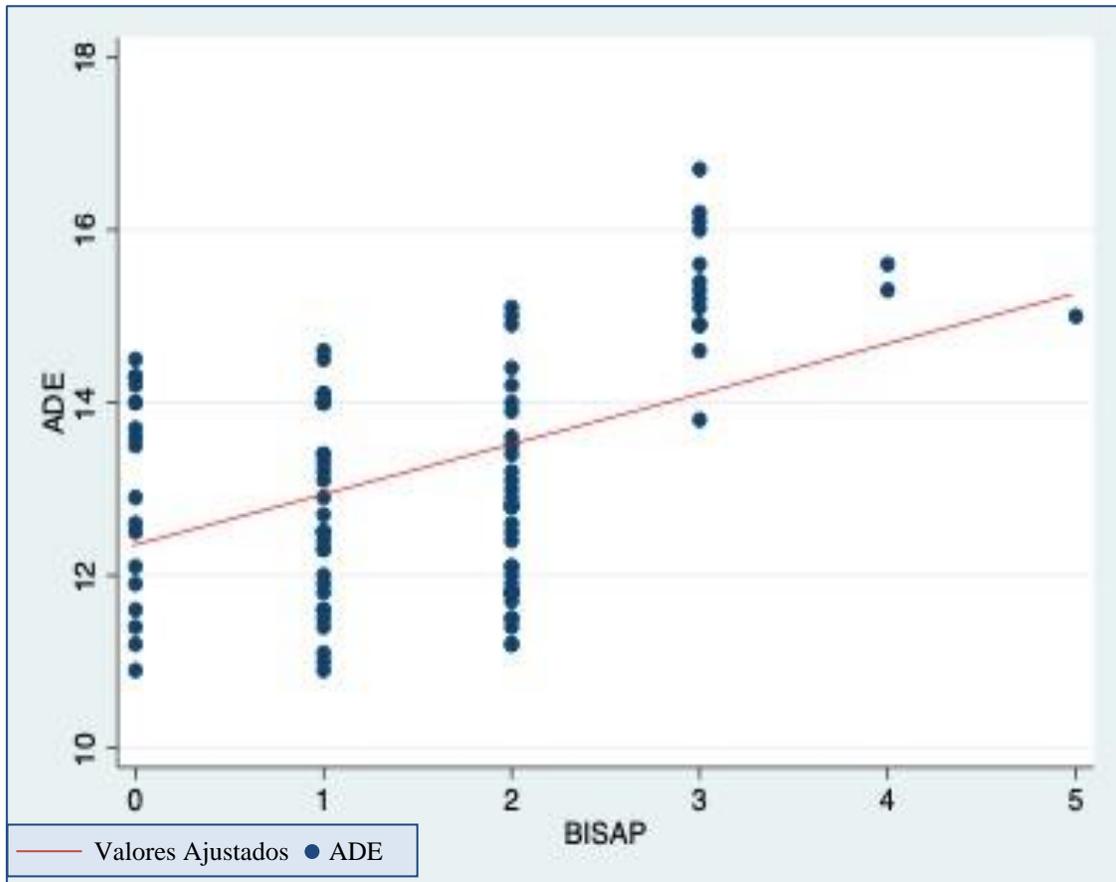
Al evaluar la correlación entre la cuantificación sérica de ADE y el puntaje del índice BISAP, se observa que el coeficiente de correlación de Pearson es de 0.4559 (valor p 0.0000), lo cual se interpreta como una relación positiva y moderada entre ambos indicadores esto se puede notar en la Tabla IV y en la Figura X.

Tabla IV. Coeficiente de correlación de Pearson y significancia estadística de los indicadores ADE sérico y score BISAP.

Correlación de Pearson	
ADE y BISAP	Valor p
0.4559	0.0000

Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

Figura X. Diagrama de correlación de los indicadores de ADE sérico y score BISAP en pacientes con pancreatitis aguda.



Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

Punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad del ancho de distribución eritrocitaria y el índice BISAP.

Al efectuar los análisis de la Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) con los dos indicadores: concentraciones de ADE séricas y el puntaje del índice BISAP para el pronóstico de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda;

podemos observar que la concentración de ADE es el mejor indicador (AUC 0.9539, punto de corte ≥ 14.9), sin embargo, el valor obtenido para el puntaje de BISAP (AUC 0.8972, punto de corte ≥ 3) también es alto, por lo que ambos indicadores son clasificados como indicadores excelentes para realizar el pronóstico de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda como se ve en la Tabla V.

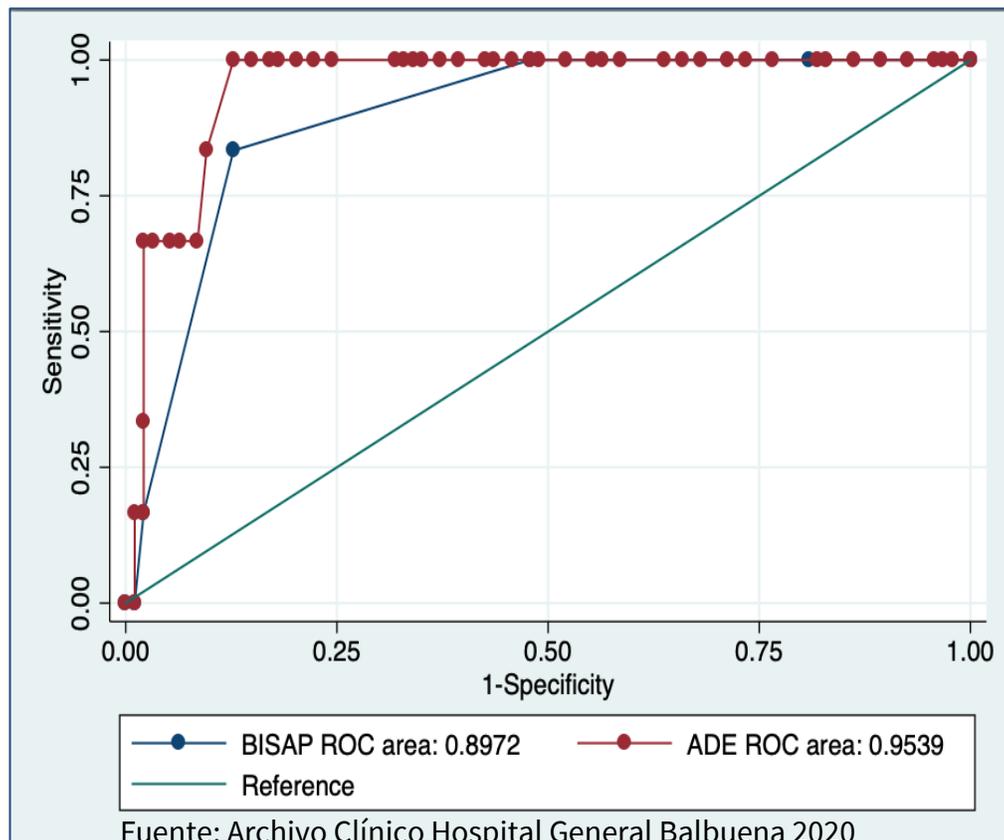
El indicador con mayor sensibilidad es la concentración sérica de ADE (100%) y ambos indicadores tienen la misma especificidad (87.23%) representado igualmente en la Tabla V, y en la Figura XI.

Tabla V Análisis de Curvas ROC, AUC y punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad de las concentraciones de ADE y puntaje de BISAP para el diagnóstico de muerte en pacientes con pancreatitis aguda.

Indicador	AUC	Error estándar	IC 95%		Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
ADE	0.9539	0.0239	0.90714	1.0000	≥ 14.9%	100.00%	87.23%
BISAP	0.8972	0.0459	0.80722	0.98711	≥ 3 puntos	83.33%	87.23%

Fuente: Archivo Clínico Hospital General Balbuena 2020

Figura XI. Curvas ROC y AUC de las concentraciones séricas de ADE y puntaje BISAP para la predicción de muerte en pacientes con pancreatitis aguda.



X. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se encontró diferencias estadísticamente significativas, entre aquellos sujetos que presentaron un puntaje menor o mayor al punto de corte de ADE y BISAP, estas diferencias, pueden ayudar a explicar el pronóstico de mortalidad por pancreatitis aguda. El 18% de los pacientes en estudio, obtuvo un puntaje ADE ≥ 14.9 y el 17% obtuvo un puntaje BISAP ≥ 3 , las diferencias encontradas al interior de los grupos en las dos puntuaciones, fueron en las categorías de edad, desorientación, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y derrame pleural, el BUN no resultó con diferencias significativas al compararlo con aquellos que obtuvieron un puntaje menor al punto de corte.

Robert M. O'Connell y colaboradores, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con 185 pacientes que presentaron pancreatitis aguda entre agosto de 2013 y agosto de 2016 con el objetivo de evaluar la utilidad de las medidas de ingreso ADE y NLR como predictores de mortalidad y cuidados intensivos o ingreso en unidades de alta dependencia. Se encontró que el 12% de pacientes tenían un ADE por encima de 15.5 y se asoció con una probabilidad mayor de ingreso a la UCI (RR 3.5; p 0.01); el 63% pacientes tenían un NLR superior a 5, y también aumentó el riesgo de ingreso en la UCI (RR 8.1; p = p 0.01), los pacientes que tenían un ADE y NLR elevados presentaron un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria y fue estadísticamente significativo (RR 9.9; p

= 0.04). Al analizar la curva ROC para evaluar el papel de NLR y ADE en la predicción de la necesidad de ingreso en cuidados críticos, se encontró que ADE tenía un AUC de 0.63 (0.463 a 0.797) con corte del 14.65%, sensibilidad del 46,7%, especificidad del 80%, y el NLR tuvo un AUC de 0.755 (0.634 a 0.877), con valor de corte de 8.01, sensibilidad de 86.7% y especificidad de 64.7% ⁶³.

En el estudio retrospectivo utilizando datos de pacientes entre los años 2017 y 2018 con pancreatitis aguda realizado por Gaoli Liu y colaboradores con el objetivo de comparar el valor pronóstico de marcadores inflamatorios con el sistema de puntuación BISAP en pacientes con apendicitis aguda se encontró que los sujetos con PA leve tuvieron un ADE de 12.946%, los de PA moderada de 13.031% y severa de 13.500% (valor p 0.000). Al realizar una curva ROC para predecir falla orgánica persistente (mayor a 48 horas), se observa que el ADE obtuvo un AUC de 0.656 (0.597 a 0.712) con un valor de corte de 12%, obteniendo una sensibilidad del 87.5% y especificidad del 37.25%. Al hacer la curva ROC en comparación con BISAP, se observa una diferencia entre ambas AUC de 0.052 (valor p 0.469, IC95% -0.099 a 0.191) sin embargo no es estadísticamente significativo ⁶⁴.

La letalidad encontrada fue del 6%, las diferencias entre sobrevivientes y no sobrevivientes se asocian con el puntaje obtenido ADE y BISAP, donde aquellos que presentaron un puntaje mayor al punto de corte, presentaron mayor mortalidad, otras

diferencias encontradas fueron en los niveles de BUN y en el estado de desorientación. La letalidad encontrada fue menor que la reportada por Wenzheng Zhang y colaboradores, que realizaron un estudio retrospectivo en 166 pacientes con PA entre 2014 y 2015 con el objetivo de evaluar los indicadores tempranos para predecir mortalidad por PA, donde el 10.8% (n=18) de los pacientes evaluados, no sobrevivieron, en este estudio, se encontró dos indicadores para predecir la mortalidad: la ADE (OR = 2.965, P = 0001) y la creatinina (OR = 1.025, P = 0 005) que fueron factores de riesgo tempranos, la ADE tenía un AUC DE 0.92 (1.73 A 0.96), punto de corte 14.45, sensibilidad 88.9% y especificidad del 91.2%, la creatinina presentó un AUC 0.88 (0.77 a 1.00) con punto de corte 34.95, sensibilidad de 87.8% y especificidad de 66.7%, los dos estadísticamente significativos con valor $p < 0.001$ ⁶⁵.

En el estudio transversal de Gülen y colaboradores con los datos de 322 pacientes diagnosticados con pancreatitis aguda en el servicio de urgencias se encontró una tasa de mortalidad en las primeras 48 horas de admisión de 4.3%, además, los pacientes que sobrevivieron tuvieron una mediana de ADE de 13.7%, en comparación con los sujetos que no lo hicieron de 14.7% (valor p 0.201). Por medio de un análisis de regresión logística se observó que el ADE no predecía mortalidad, sino que la única variable que la determinaba era la clasificación Balthazar ⁶⁶.

Los dos indicadores resultaron ser excelentes para realizar el pronóstico de mortalidad en la población estudio, el puntaje ADE presenta una sensibilidad del 100% y los dos evidenciaron tener la misma especificidad, estos resultados concuerdan con hallazgos de otras investigaciones, donde se han encontrado entre los primeros mejores indicadores pronósticos de mortalidad. En el estudio retrospectivo utilizando datos de pacientes ingresados con pancreatitis aguda al departamento de urgencias del Hospital Chao-yang en Beijing, entre los años 2014 y 2017 realizado por Haijiang Zhou y colaboradores, se propusieron investigar la estratificación del riesgo y el valor de predicción pronóstica de NLR, PLR, ADE y los puntajes de gravedad para PA (Ranson, BISAP, APACHE II y SOFA) en la fase temprana de la enfermedad. Al realizar la curva ROC para comparar los parámetros para predicción de mortalidad a 28 días en pacientes con PA, se encontró que BISAP y ADE se encuentran entre los tres mejores indicadores; el mejor parámetro fue SOFA con un AUC de 0.968 (0.947 a 0.988), seguido del puntaje BISAP con AUC de 0.929 (0.884 a 0.974), valor de corte 2.5, sensibilidad de 92%, especificidad de 85% y ADE con AUC 0.885 (0.842 a 0.928), valor de corte 13.5, sensibilidad de 100% y especificidad de 74%, los tres parámetros con valor $p < 0.001$ ⁶⁷.

El estudio de cohorte en 102 pacientes con apendicitis aguda entre el 2010 y 2012 realizado por Şenol y colaboradores tuvo como objetivo examinar si el ADE en la admisión podría ser un predictor de mortalidad. En los pacientes sobrevivieron se observó un valor promedio de ADE de 13.3% y en los no sobrevivientes de 15.6% (valor

p 0.000). Al realizar la curva ROC se utilizaron los niveles de ADE para identificar a los no sobrevivientes, obteniendo un AUC de 0.817 (IC 95% 0.689 – 0.946) con un valor de corte de 14.8%, un valor de sensibilidad de 47.6 y de especificidad de 96.3; concluyendo que puede predecir la mortalidad en aproximadamente el 77% de los casos ⁶⁸.

Ting Zhang y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo con 545 pacientes con PA ingresados en los años 2009 a 2015 y un análisis prospectivo con 72 pacientes con PA ingresados en el año 2016, con el objetivo de verificar la capacidad de ADE y conocer el valor de corte más preciso que prediga la gravedad de PA. Al realizar el análisis de la curva ROC para predecir la gravedad en pacientes con PA, se encontró que el AUC de ADE fue 0.677 (0.619 a 0.735, p <0.000), el AUC de ADE combinado con albúmina fue ligeramente mayor 0.693 (0.625 a 0.761, p <0.000), el valor de corte óptimo de ADE para predecir si los pacientes con PA deberían estar en la unidad de cuidados intensivos fue de 13.55 con una sensibilidad del 54.5% y una especificidad del 73.6% ⁶⁹.

En el estudio observacional de Suata Yalçın y colaboradores en donde se incluyeron 180 pacientes con pancreatitis aguda entre el 2014 y 2016, se evaluó la relación entre ADE y la severidad de la PA a la admisión de la hospitalización. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de ADE entre pacientes con pancreatitis edematosa intersticial (AEP) y pancreatitis aguda necrotizante (ANP),

observando en los primeros un valor de 14.5% y en los últimos de 17.3% (valor p 0.011). Se realizó una curva ROC con los valores de ADE para predecir pancreatitis aguda necrotizante, obteniendo un AUC de 0.591 (valor p 0.0227); el valor de corte fue de 16.4% con una sensibilidad del 29.2% y especificidad de 89.83%. Se concluyó que los valores de ADE pueden distinguir entre ANP y AEP, y pueden ser utilizados para evaluar el pronóstico de la apendicitis aguda, además de ser un método sencillo, económico y reproducible⁷⁰.

De igual manera, en el estudio transversal conducido por Yao y Lv en 2013, con el objetivo de investigar la asociación entre ADE y mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda, se reclutaron en el servicio de urgencias 106 pacientes y 204 sujetos sanos. Se dividieron a los pacientes en tres grupos de acuerdo con los terciles de ADE encontrando que aquellos que no sobrevivieron tuvieron valores mayores de ADE; además, se clasificaron de acuerdo aquellos que desarrollaron pancreatitis aguda leve (MAP) y severa (SAP), observando que los pacientes con MAP tuvieron un valor medio de 12.6% y con SAP fue de 14.4%, en comparación con 13.42% en los sujetos sanos (valor p <0.001). Se realizó un análisis de curva ROC con los valores de ADE para predecir mortalidad, obteniendo un AUC de 0.846, con un valor de corte de 14.2%, con una sensibilidad del 75% y especificidad del 89.8%. Concluyendo que el valor de ADE de 14.2% puede ser utilizado para predecir mortalidad⁷¹.

En la revisión sistemática realizada por Goyal y colaboradores para evaluar el valor pronóstico de ADE en la pancreatitis aguda se incluyeron siete estudios de un total de 2008 revisados. En cinco estudios se estimó el valor pronóstico de ADE utilizando el análisis de curva ROC, en los cuales se obtuvieron AUC mayores de 0.80, y se llevaron a cabo en cuatro estudios análisis multivariable, encontrando que ADE es asociado independientemente con la mortalidad en la pancreatitis aguda. Se concluyó que la evidencia y los hallazgos reportados apoyan que niveles elevados de ADE en la admisión hospitalaria puede ser utilizada como un biomarcador para identificar a los pacientes con pancreatitis aguda que se encuentran en riesgo elevado de mortalidad

⁷².

XI. CONCLUSIONES

A pesar de que entre 1988 y 2003, la mortalidad en los pacientes con pancreatitis aguda ha descendido del 12% al 2% en Estados Unidos, del 15 al 25% de los pacientes desarrollan un cuadro severo, por lo que, la habilidad de predecir la severidad puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo elevado de mortalidad.

Al evaluar los valores de ADE al ingreso hospitalario de pacientes con pancreatitis aguda, se observó que los que sobrevivieron tuvieron valores menores (12.9%) en comparación de aquellos que no sobrevivieron (15.6%), sucediendo lo mismo con el puntaje de BISAP (1 y 3 puntos, respectivamente), encontrándose una correlación moderada entre ambos indicadores. Así como, un valor de corte de 14.9% para predecir muerte, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 87.23% (IC95% 0.90714 a 1.0).

Por lo tanto, el uso de ADE al ingreso hospitalario puede ser utilizado como biomarcador pronóstico para predecir muerte en los pacientes con pancreatitis aguda en el servicio de urgencias.

XII.- RECOMENDACIONES

1. Usar cotidianamente el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) como clasificador de gravedad en pacientes con diagnóstico de Pancreatitis aguda en el servicio de urgencias.
2. Usar el ancho de distribución eritrocitaria ADE como método pronóstico en pacientes con diagnóstico de Pancreatitis aguda en el servicio de urgencias.
3. Impactar en el tratamiento adecuado al saber de la alta probabilidad de muerte de algún paciente. Y con esto disminuir mortalidad.
4. Disminuir costos al ya no realizar demás pruebas complementarias para la clasificación de gravedad

XIII. IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente estudio implicó un riesgo mínimo para el paciente. Se realizó el estudio tomando en cuenta el acta de Helsinki, el tratado de Belmont y las Buenas prácticas clínicas.

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Leppäniemi, Ari, et al. **2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis.** World journal of emergency surgery 14.1 (2019): 27
2. Roberts, S. E., Morrison-Rees, S., John, A., Williams, J. G., Brown, T., & Samuel, D. **G. The incidence and an etiology of acute pancreatitis across Europe.** 2017 Pancreatology.
3. Vinklerová, I., Procházka, M., Procházka, V., & Urbánek, K **Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis.** Digestive diseases and sciences, . (2010), 2977-2981.
4. González-González, J. A., et al. **Características clínicas de la pancreatitis aguda en México.** Revista de Gastroenterología de México 77.4 (2012): 167-173.
5. Barreda Cevalco, Luis Alberto, Javier Targarona Modena, and César Rodríguez Alegría. **Tratamiento quirúrgico de la necrosis pancreática en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.** Revista de Gastroenterología del Perú 22.2 (2002): 120-127.
6. Chiari H. **Uber die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas.** Zeitschrift für Heilkunde. (1896); 17:69–96.
7. Singh, Pankaj, and Pramod Kumar Garg. **Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding.** Indian Journal of Gastroenterology 35.3 (2016): 153-166.

8. Liu, Zhiqiang, et al. **Gli2 mediated activation of hedgehog signaling attenuates acute pancreatitis via balancing inflammatory cytokines in mice.** Cellular Physiology and Biochemistry 48.1 (2018): 120-130
9. Garg MD, Pramod Kumar. **Pathophysiology of Acute Pancreatitis: Current Understanding of Intra-acinar Events and Inflammation.** Acute Pancreatitis-ECAB (2013): 17.
10. Cabrera Aguilar, Miriam del Carmen, and Javier Saavedra Uribe. **Evaluación prospectiva de la Escala Pop (Escala Predictiva del Pronóstico en Pancreatitis) para pacientes con Pancreatitis Aguda en comparación con la Escala Apache II en el Centro Médico ISSEMYM Ecatepec en el Servicio de Admisión Continua.** (2013)
11. Acosta, Juan Miguel, and Carlos Luis Ledesma. **Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis.** New England Journal of Medicine 290.9 (1974): 484-487.
12. Fredreich N. **Disease of the pancreas** New York William Wood (1878).
13. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. **Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States.** Arch Intern Med (2008); 168:649-56.
14. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. **American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis.** Am J Gastroenterol (2013);108:1400-15.
15. Lankisch PG, Lowenfels AB & Maisonneuve P. **What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers** Pancreas. (2002); 25: 411–412

16. Fortson MR , Freeman SN , Webster PD . **Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis** . Am J Gastroenterol (1995); 90 : 2134 – 9 .
17. Yadav D & Pitchumoni CS. **Issues in hyperlipidemic pancreatitis. Journal of clinical gastroenterology**. (2003);36,54-62.
18. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. **Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association** JAMA (1980); 243:246
19. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al: **Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials**. Gastrointest Endosc (2015);81:143–149.
20. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. **Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study**. Gastrointest Endosc (2001);54:425-34
21. Bradley, Edward L. "A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992." Archives of surgery 128.5 (1993): 586-590.
22. Carranza Rodríguez, Clara Elisa. **Factores bio-socio-culturales y el dolor en pacientes con pancreatitis. Hospital Victor Lazarte Echegaray**. (2019).
23. Ruiz Solís, Andres Enrique. **Factores asociados a pancreatitis aguda en el Hospital Liborio Panchana Sotomayor en el 2015**. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina, (2017).

24. Martinez, J., et al. **Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis.** Pancreatology 6.3 (2006): 206-209.
25. Vizcaíno, Arturo, et al. **Diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las pancreatitis agudas en un hospital de mediana complejidad.** Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina 115 (2002): 20-23.
26. Durón, Donaldo Bustamante, et al. **Pancreatitis aguda: evidencia actual.** Archivos de medicina 14.1 (2018): 4..
27. Sánchez, Alejandra Consuelo, and José Alberto García Aranda. **Pancreatitis aguda.** Boletín médico del Hospital Infantil de México 69.1 (2012): 3-10.
28. Besselink, Marc, et al. **IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis.** Pancreatology 13.4, suppl 2 (2013): E1-E15.
29. Bradley, Edward L. **A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992.** Archives of surgery 128.5 (1993): 586-590.
30. Banks, Peter A., et al. **Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus.** Gut 62.1 (2013): 102-111.
31. Sureka, Binit, et al. **Imaging lexicon for acute pancreatitis: 2012 Atlanta Classification revisited** Gastroenterology report 4.1 (2016): 16-23.

32. Imrie, C. W., et al. "**A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis.**" *British journal of surgery* 65.5 (1978): 337-341.
33. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. **Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis.** *Surg Gynecol Obstet.* (1974);139:69–81
34. Leese, T., and D. Shaw. "**Comparison of three Glasgow multifactor prognostic scoring systems in acute pancreatitis.**" *British journal of surgery* 75.5 (1988): 460-462.
35. Knaus, William A., et al. "**APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system.**" *Critical care medicine* 9.8 (1981): 591-597.
36. Larvin, Michael, and MichaelJ McMahan. "**APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis.**" *The Lancet* 334.8656 (1989): 201-205.
37. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, **Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis.** *Am J Gastroenterol* (2010);105:435.
38. 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.** *Gut* (2008);57:1698-703.

39. Singh, Vikesh K., et al. **"A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis."** American Journal of Gastroenterology 104.4 (2009): 966-971
40. Zhang J, Shahbaz M, Fang R, et al. **Comparison of the BISAP scores for predicting the severity of acute pancreatitis in Chinese patients according to the latest Atlanta classification.** J Hepatobiliary Pancreat Sci (2014);21:689-694.
41. Chen L, Lu G, Zhou Q, Zhan Q. **Evaluation of the BISAP score in predicting severity and prognoses of acute pancreatitis in Chinese patients.** Int Surg (2013);98:6-12.
42. Park JY, Jeon TJ, Ha TH et al. **Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure.** Hepatobiliary Pancreat Dis Int (2013);12:645-50.
43. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, Van Es HW, Banks PA, Morteale KJ. **A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis.** Am J Gastroenterol (2012);107:612-9.
44. Haridas, T. V., and Asif Iqbal IK. **"A prospective study of the bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) score in predicting severity and prognosis of acute pancreatitis."** International Surgery Journal 6.2 (2019): 570-573.

45. Angeles Montoya, Israel. **Valor predictivo en pancreatitis aguda con escala BISAP comparada con calcio corregido con albumina.** Diss. Universidad Veracruzana. Región Veracruz, (2019)
46. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. **Acute Pancreatitis.** N Engl J Med. (2017) Feb 9;376:598-9.
47. Gomes, C. A., et al. "**Severe acute pancreatitis: eight fundamental steps revised according to the 'PANCREAS' acronym.**" The Annals of The Royal College of Surgeons of England 0 (2020): 1-5.
48. Samuel M, Spitz L. Choledochal cyst: **varied clinical presentations and long-term results of surgery.** European journal of pediatric surgery (1996);6:78-81.
49. Lankisch PG, Pate M, Banks PA. **Acute pancreatitis.** Lancet (2015); 386: 85–96
50. Wu BU, Banks PA. **Clinical management of patients with acute pancreatitis.** Gastroenterology (2013);144:1272–81.
51. Latifi, Rifat, Joe K. McIntosh, and Stanley J. Dudrick. **Nutritional management of acute and chronic pancreatitis.** Surgical Clinics of North America 71.3 (1991): 579-595
52. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. **Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet (2008);371:651–9.
53. Runzi M, Niebel W, Goebell H et al. **Severe acute pancreatitis: non surgical treatment of infected necrosis .**Pancreas (2005);30:195–9.

54. Tenner, Scott. **Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours.** American journal of gastroenterology 99.12 (2004): 2489-2494.
55. Aulakh, R., Sohi, I., Singh, T., & Kakkar, N.. **Red cell distribution width (ADE) in the diagnosis of iron deficiency with microcytic hypochromic anemia.** The Indian Journal of Pediatrics, (2009), 265-268.
56. Evans, T. C., & Jehle, D. **The red blood cell distribution width.** The Journal of emergency medicine, (1991), 71-74.
57. Flynn, M. M., Reppun, T. S., & Bhagavan, N. V. **Limitations of red blood cell distribution width (ADE) in evaluation of microcytosis.** American journal of clinical pathology, (1986). 445-449.
58. Lee, W. S., & Kim, T. Y. **Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in rheumatoid arthritis.** Archives of pathology & laboratory medicine, (2010) 134, 505-506.
59. Şenol, K., Saylam, B., Kocaay, F., & Tez, M. **Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis.** The American journal of emergency medicine, (2013). 31, 687-689.
60. Gravito-Soares, Marta, et al. **"Red cell distribution width and red cell distribution width to total serum calcium ratio as major predictors of severity and mortality in acute pancreatitis."** BMC gastroenterology 18.1 (2018): 108.

61. Zhang, W., Hu, J., Yao, B., Yang, X., Song, L., Ying, T., Liang, L. **Evaluation of Early Prognostic Factors of Mortality in Patients with acute pancreatitis: a retrospective study.** Gastroenterology Research and Practice. (2017): 6.
62. Yao, J., Lv, G. **Association between red cell distribution width and acute pancreatitis: a cross-sectional study.** BMJ Open. (2014): 4.
63. M. O'Connell, Robert., Boland, Michael R. 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. (2018). 55 : 124–127
64. Gaoli Liu, Jing Tao, Zhongchao zhu, Weixing Wang. **The early prognostic value of inflammatory markers in patients with acute pancreatitis.** Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. (2019). 330-337.
65. Zhang, Wenzheng., Hu, Jiang et al. **Evaluation of early prognostic factors of mortality in patients with acute pancreatitis: A retrospective study.** Gastroenterology Research and Practice (2017) ID 8363561: 6
66. Bedia Gülen, Ertan Sonmez, Serpil Yaylaci, Mustafa Serinken, Cenker Eken, Ali Dur, Figen Tunali Turkdogan, Özgür Sögüt. **Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department.** World Journal of Emergency Medicine. (2015). 29-33

67. Zhou, Haijiang., Mei, Xue et al. **Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study.** Medicine. (2019). 98: 16
68. Şenol, Kazim; Saylam, Baris; Kocaay, Firat; Tez, Mesut. **Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis.** American Journal of Emergency Medicine. (2013). 687-689
69. Zhang, Ting., Liu, Hua et al. **Predicting the severity of acute pancreatitis with red cell distribution width at early admission stage.** Shock. (2018). 49: 551-555.
70. Mehmet Suat Yalçın , Adnan Tas , Banu Kara , Sehmus Olmez , Bunyamin Saritas. **New predictor of acute necrotizing pancreatitis: red cell distribution width.** Advances in Clinical and Experimental Medicine. (2018). 225-228.
71. Jinmei Yao, Guocai Lv. **Association between red cell distribution width and acute pancreatitis: a cross-sectional study.** BMJ Open Acces. (2014). 1-6
72. Hemant Goyal, Hamza Awad, Zhi-De Hu. **Prognostic value of admission red blood cell distribution width in acute pancreatitis: a systematic review.** Annals of Translational Medicine. (2017). 342-348.

XV.BIBLIOGRAFIA

1. Abd El Aziz, Mirna, et al. **Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials** Diabetes, Obesity and Metabolism 22.4 (2020): 699-704.
2. Agarwal N, Pitchumoni CS. **Acute pancreatitis: a multisystem disease.** **Gastroenterologist** 1993; 1:115-28.
3. Agarwal S, George J, Padhan RK, et al. **Reduction in mortality in severe acute pancreatitis: A time trend analysis over 16 years.** Pancreatology 2016;16(2):194-9.
4. Alhamdi Y, Abrams ST, Cheng Z, Jing S, Su D, Liu Z et al. **Circulating histones are major mediators of cardiac injury in patients with sepsis.** Crit Care Med 2015;43:2094–103.
5. Banks PA, Freeman ML. **Practice guidelines in acute pancreatitis.** Am J Gastroenterol. 2006;101(10):2379–400.
6. Beger, H. G., et al. "**Natural course of acute pancreatitis.**" World journal of surgery 21.2 (1997): 130-135.

7. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al, and the Dutch Acute Pancreatitis Study Group. **Timing and impact of infections in acute pancreatitis.** Br J Surg 2009; 96: 267–73.
8. Bourliere, M., Barthet, M., Berthezene, P., Durbec, J. P., & Sarles, H. (1991). **Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis.** Gut, 32(11), 1392-1395.
9. Brix, Thomas H., et al. "**Methimazole and risk of acute pancreatitis.**" The Lancet Diabetes & Endocrinology 8.3 (2020): 187-189.
10. Cavusoglu, E., Chopra, V., Gupta, A., Battala, V. R., Poludasu, S., Eng, C., & Marmur, J. D. (2010). **Relation between red blood cell distribution width (ADE) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography.** International journal of cardiology, 141(2), 141-146.
11. Çetinkaya, E., Şenol, K., Saylam, B., & Tez, M. (2014). **Red cell distribution width to platelet ratio: new and promising prognostic marker in acute pancreatitis.** World Journal of Gastroenterology: WJG, 20(39), 14450.
12. Chen, Wei-Xing, et al. "**Clinical manifestations of patients with chronic pancreatitis.**" Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT 5.1 (2006): 133-137.
13. Dawra, R., Sah, R. P., Dudeja, V., Rishi, L., Talukdar, R., Garg, P., & Saluja, A. K. **Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but**

- not inflammation in mice with acute pancreatitis.** Gastroenterology, 2011;141(6):2210-7.
14. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE et al. **Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double blind, placebo controlled study.** Ann Surg 2007;245:674-3.
15. Dubner H , Steinberg W , Hill M et al. **Infected pancreatic necrosis and peripancreatic fluid collections: serendipitous response to antibiotics and medical therapy in three patients .** Pancreas 1996;12:298-302
16. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. **Acute Pancreatitis.** N Engl J Med.2017 Feb 9;376(6):598-
17. Gaiser S, Daniluk J, Liu Y, et al. **Intracellular activation of trypsinogen in transgenic mice induces acute but not chronic pancreatitis.** Gut 2011;60(10):1379-88.
18. Gilljam, Marita, et al. "**Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood.**" Chest 126.4 (2004): 1215-1224.
19. Gullo I, Migliori M, Olah A et al. **Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality.** Pancreas 2002;24:223-7 .
20. Haber PS, Wilson JS & Pirola RC. **Smoking and alcoholic pancreatitis.** Pancreas. 1993;8(5),568-572.

21. Isenmann R, Runzi M , Kron M et al. **Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double- blind trial.** Gastroenterology 2004;126:997–1004.
22. Johnson CD, Abu-Hilal M. **Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis.** Gut 2004;53:1340,e4.
23. Kalbermatter, Daniela Romy, et al. **"Pancreatitis aguda: situación en un hospital de Corrientes."** Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina 166 (2007): 7-10.
24. Kaurich T. **Drug-induced acute pancreatitis. Proceedings** Baylor University Medical Center. (2008);21, 77.
25. Keskin, Elmas Biberici, et al. **"Comparison of scoring systems used in acute pancreatitis for predicting major adverse events."** Gastroenterología y Hepatología (2020).
26. Khanna, Ajay K., et al. **"Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis."** Hpb Surgery 2013 (2013).
27. Khatua, Biswajit, et al. **"Carboxyl ester lipase may not mediate lipotoxic injury during severe acute pancreatitis."** The American journal of pathology 189.6 (2019): 1226-1240.

28. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, et al. **Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study.** J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:2115.
29. Kingsnorth A. **Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis.** Gut 1997;40:1-4.
30. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C. **Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy.** Br J Surg 1990;77:1205-10.
31. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. **Biliary sludge.** Ann Intern Med 1999; 130:301-11
32. Kono H, Rock KL. **How dying cells alert the immune system to danger.** Nat Rev Immunol 2008;8:279-89.
33. Lankisch, Paul Georg, and Peter A. Banks. **"Chronic pancreatitis: etiology."** Pancreatitis. Springer, Berlin, Heidelberg, 1998. 199-208.
34. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, et al. **Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum.** Gastroenterology 1993; 104:853- 61.
35. Li, Qiang, et al. **"Diabetes and younger age are vital and independent risk factors for acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia."** BioMed research international 2019 (2019).
36. Li, Qiang, et al. **"Diabetes and younger age are vital and independent risk factors for acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia."** BioMed research international 2019 (2019)

37. Liu T, Huang W, Szatmary P, Abrams ST, Alhamdi Y, Lin Z, Greenhalf W, Wang G, Sutton R and Toh, CH. **Accuracy of circulating histones in predicting persistent organ failure and mortality in patients with acute pancreatitis.** British Journal of Surgery 2017
38. Lowenfels AB, Lankisch PG & Maisonneuve P. **What is the risk of biliary pancreatitis in patients with gallstones?** Gastroenterology 2000; 119: 879–80.
39. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. **The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis.** Curr Gastroenterol Rep 2009;11:97–103
40. Luddy, F. E., et al. **"Pancreatic lipase hydrolysis of triglycerides by a semimicro technique."** Journal of the American Oil Chemists' Society 41.10 (1964): 693-696.
41. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF et al. **Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis.** Ann Surg 1995;222:57–65.
42. Matas-Cobos AM, Redondo-Cerezo E, Alegría-Motte C, Martínez-Chamorro A, Saenz-López P, Jiménez P, Ruíz-Cabello Jiménez M, González-Calvín JL, de Teresa Galván J, Osuna FRC. **The role of Toll-like receptor polymorphisms in acute pancreatitis occurrence and severity.** Pancreas 2015;44(3),429-33.
43. McCullough, Arthur J., and JF Barry O'Connor. **"Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology."** The American journal of gastroenterology 93.11 (1998): 2022-2036.

44. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. **Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis.** Br J Surg 2006;93:738- 44
45. Nauka, Peter C., et al. "**Validation of Lipase and Systemic Inflammatory Response Syndrome as Prognostic Indicators in Pediatric Acute Pancreatitis: A Retrospective Analysis.**" Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 68.3 (2019): 389-393
46. Opie EL. **The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis.** Bull Johns Hopkins Hosp 1901;1:314-30
47. Pandol, Stephen J., et al. **Acute pancreatitis: bench to the bedside.** Gastroenterology 133.3 (2007): 1056-e1.
48. Parenti D, Orenstein J, Steinberg W, Simon G. **Cryptosporidiosis of the pancreas.** 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and ChemotherPAy, New Orleans, LA, 1993, p 344.
49. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. **Infectious causes of acute pancreatitis.** Pancreas. 1996;13(4),356-371.
50. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. **Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012** update. Gastroenterol 2012;143(5):1179-87.
51. Prinz RA. **Mechanisms of acute pancreatitis.** Vascular etiology. Int J Pancreatol 1991;9:31-8

52. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, **a consequence of excessive leukocyte stimulation** Int J Pancreatol 1988; 3:105-12.
53. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. **New insights into the pathogenesis of pancreatitis.** Curr Opin Gastroenterol 2013; 29:523-30.
54. Sánchez-Lozada, Raúl, et al. "**Pancreatitis aguda: experiencia de cinco años en el Hospital General de México.**" Gaceta médica de México 141.2 (2005): 123-127.
55. Sendler, Matthias, et al. "**NLRP3 inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis.**" Gastroenterology 158.1 (2020): 253-269.
56. Steinberg W, Tenner S. **Medical progress: acute pancreatitis.** New Engl J Med 1994;330:1198–210
57. Sweiry JH, Mann GE. **Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis.** Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 219:10-5.
58. Thaker, Adarsh M., Jeffrey D. Mosko, and Tyler M. Berzin. "**Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis.**" Gastroenterology report 3.1 (2015): 32-40
59. Vasavada, Rupangi C., et al. "**Overexpression of parathyroid hormone-related protein in the pancreatic islets of transgenic mice causes islet hyperplasia, hyperinsulinemia, and hypoglycemia.**" Journal of Biological Chemistry 271.2 (1996): 1200-1208.

60. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. **Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis”**. Am J Gastroenterol 2009;104:710–15.
61. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. **Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis**. Cochrane Database Syst Rev: CD002941.
62. Wang, D., Yang, J., Zhang, J., Zhang, S., Wang, B., Wang, R., & Liu, M. (2015). **Red cell distribution width predicts deaths in patients with acute pancreatitis**. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences, 20(5), 424.
63. Wang, Yuan-Yu, et al. **"Acute pancreatitis with abdominal bloating and distension, normal lipase and amylase: A case report."** Medicine 98.15 (2019).
64. Wartwig W, Maksan SM, Foitzik T et al. **Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis**. J Gastrointest Surg 2002;6:481–7.
65. Wei, Xin, et al. **"B and NK cells closely correlate with the condition of patients with acute pancreatitis."** Gastroenterology research and practice 2019 (2019)
66. Wilson JS, Bernstein L, McDonald C, Tait A, McNeil D & Pirola RC. **Diet and drinking habits in relation to the development of alcoholic pancreatitis**. Gut. 1985;26(9),882-887.

67. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. **The impact of hospital acquired infection on outcome in acute pancreatitis.** Gastroenterology 2008; 135: 816–20.
68. Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, Semeraro F et al **Extracellular histones are major mediators of death in sepsis.** Nat Med 2009;15:1318–21.
69. Yao, J., & Lv, G. (2014). **Association between red cell distribution width and acute pancreatitis: a cross-sectional study.** BMJ open, 4(8), e004721.
70. Zhu, Yin, et al. "**Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice.**" Journal of Gastroenterology 54.4 (2019): 347-358.