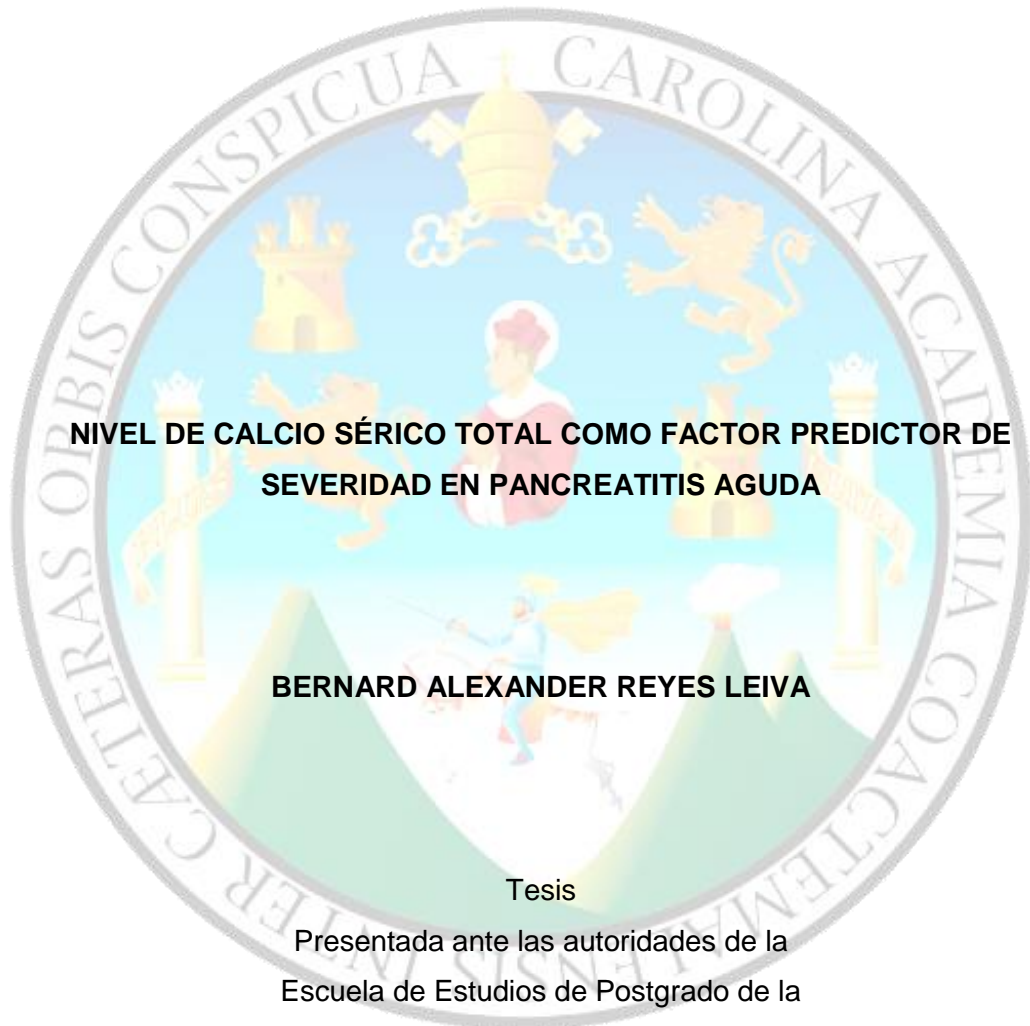


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**NIVEL DE CALCIO SÉRICO TOTAL COMO FACTOR PREDICTOR DE
SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA**

BERNARD ALEXANDER REYES LEIVA

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en
Gastroenterología y Endoscopia Digestiva
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en
Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

Marzo de 2017



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.181.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Bernard Alexander Reyes Leiva

Carné Universitario No.: 100018272

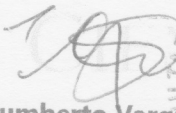
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Gastroenterología y Endoscopia Digestiva**, el trabajo de TESIS NIVEL DE CALCIO SÉRICO TOTAL COMO FACTOR PREDICTOR DE SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA


Que fue asesorado: Dr. Carlos Iván García Martínez MSc.

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **marzo 2017**

Guatemala, 28 de febrero de 2017


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

mdvs

Guatemala 30 de noviembre de 2016

Doctor(a)

Carlos Iván García Martínez

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología

Hospital Roosevelt

Presente

Respetable Doctor **García:**

Por este medio informo que he **asesorado** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor: **Bernard Alexander Reyes Leiva** carné 100018272, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología, el cual se titula "**NIVEL DE CALCIO SERICO TOTAL COMO FACTOR PREDICTOR DE SEVERIDAD DE PANCREATITIS AGUDA**".

Luego de **asesorar**, hago constar que el Dr. Reyes Leiva, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Carlos Iván García Martínez
Gastroenterólogo
COL. 11964



Dr. Carlos Iván García Martínez MSc.

Asesor de Tesis

Guatemala 30 de noviembre de 2016

Doctor(a)

Carlos Iván García Martínez

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología

Hospital Roosevelt

Presente

Respetable Doctor **García:**

Por este medio informo que he **revidado** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor: **Bernard Alexander Reyes Leiva carné** 100018272, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología, el cual se titula "**NIVEL DE CALCIO SERICO TOTAL COMO FACTOR PREDICTOR DE SEVERIDAD DE PANCREATITIS AGUDA**".

Luego de la **revisión**, hago constar que el Dr. Reyes Leiva, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dra. Vivian Karina Linares Leal Msc.
Revisor de Tesis



AGRADECIMIENTOS

A Dios, creador del universo, dador de la vida y sabiduría; con el objetivo de cumplir su propósito en esta vida, a Él sea la honra y gloria.

A mis padres, Edelmira Leiva Galván y Edvin Rodolfo Reyes Escobar, por darme su amor, apoyo y consejo incondicional.

A mi prometida, Rosa Isabel Mayorga Rosales, por su amor, apoyo y comprensión.

A mis hermanas, Sharon y Sara, por su amor y apoyo.

A mis abuelos, por su amor y oraciones dirigidas a nuestro Creador.

A mis suegros, Joel Mayorga y Blanca Rosales, por su amor y apoyo.

A mis pacientes, quienes son el motivo para brindarles una mejor atención médica y humana.

A mis compañeros de la residencia por el apoyo dado en cada momento.

A mis catedráticos, Dr. Iván García, Dr. Edder Sandoval, Dr. Marcelino Díaz, Dr. Fernando Castellanos y Dr. Braulio Tacatic, por cada una de sus enseñanzas.

Al Departamento de Medicina Interna, Unidad de Gastroenterología y Universidad de San Carlos de Guatemala, por abrirme las puertas para alcanzar esta meta.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	PÁGINA
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	18
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	19
V. RESULTADOS	24
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	29
6.1 CONCLUSIONES	32
6.2 RECOMENDACIONES	33
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
VIII. ANEXOS	41

INDICE DE TABLAS

TABLA NO. 1	24
Características demográficas, bioquímicas y clínicas de los pacientes con pancreatitis aguda (PA).	
TABLA NO. 2	25
Valores promedio de las escalas pronósticas de pancreatitis aguda según severidad.	
TABLA NO. 3	26
Distribución de los pacientes con pancreatitis aguda severa y no severa según nivel de calcio sérico total (CST) y APACHE II	
TABLA NO. 4	28
Análisis de curvas ROC de calcio sérico total (CST), APACHE II y BISAP para pancreatitis aguda severa	

INDICE DE GRÁFICOS

GRAFICO NO. 1 26

Curva ROC de los niveles de CST en las primeras 24 horas de admisión para la predicción de pancreatitis aguda severa.

GRÁFICO NO. 2 27

Curva ROC de la escala de APACHE II y BISAP en las primeras 24 horas de admisión para la predicción de pancreatitis aguda severa.

RESUMEN

La pancreatitis aguda (PA), es un proceso inflamatorio del páncreas con afección de tejidos regionales y sistemas orgánicos distantes. El uso de escalas pronósticas permite detectar casos graves y establecer un manejo adecuado. La medición de calcio sérico total (CST), ha sido evaluado como factor pronóstico de severidad y mortalidad. **Objetivo:** evaluar la efectividad del CST como factor predictor de severidad en pacientes con PA ingresados en emergencia de medicina interna de Hospital Roosevelt de enero 2014 a julio 2016. **Tipo de Estudio:** ambispectivo, transversal y analítico. **Método:** se utilizó la clasificación de Atlanta (2012). Se recolectaron los valores de CST en las primeras 24 horas a partir del ingreso y se calculó sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) por medio de curvas de correspondencia y tabla de contingencia. **Resultados:** N= 135, 60.7% mujeres, edad población total 35 (26-48) y 63% etiología biliar. De acuerdo a la clasificación, 79 presentaron PA leve, 30 moderadamente grave y 26 grave. El punto de corte óptimo de CST para PA severa fue < 7.95 mg/dl, S: 56%, E: 93.8%, VPP: 70%, VPN: 88.17% (IC 95% 0.63-0.87, $p < 0.01$), y riesgo relativo de 4.9. **Conclusiones:** El CST es útil como predictor de severidad con significancia estadística y punto de corte de 7.95 mg/dl. **Recomendaciones:** valorar el uso de CST como factor pronóstico para identificar pacientes con PA severa que requieran traslado a hospitales de referencia. **Palabras clave:** pancreatitis aguda, calcio sérico, factor pronóstico.

I. INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA), es un proceso inflamatorio del páncreas con afección de otros tejidos regionales y sistemas orgánicos distantes.(1) Según, la Revisión de la Clasificación de Atlanta en el 2012, efectuada por Banks et al., identifica dos fases de la enfermedad, temprana y tardía, y la clasifica según severidad en: leve, moderada y severa.(2) El diagnóstico de PA se realiza con 2 de las 3 características siguientes: dolor intenso en el epigastrio, concentración de amilasa o lipasa sérica tres veces superior al límite de normalidad y hallazgos característicos de PA en la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) ó ultrasonido (US). (3,4) En la mayoría de los casos la PA es leve y resuelve sin secuelas, pero 10 a 20% de los casos evolucionan a una situación severa, con una mortalidad que puede oscilar entre 3 a 15% en los pacientes que desarrollan necrosis pancreática.(5,6,7)

La PA es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes que requieren hospitalización a nivel mundial. Sólo en Estados Unidos se reportan alrededor de 270,000 admisiones anualmente con costos que exceden los \$ 2.2 billones.(8) Según, el estudio efectuado por Sagastume D. et al en Guatemala la PA constituye una entidad que afecta más a la población entre los 27 a 33 años de edad, predomina en el género femenino (66.9%) y la etiología más frecuente es biliar; además indica una mortalidad del 4.8% en la población evaluada entre los años 2005 a 2010, siendo la causa más común la falla multiorgánica.(9)

El uso de escalas pronósticas permite detectar los casos graves de PA y establecer de manera oportuna un manejo adecuado. Las más utilizadas son las escalas de Ranson, APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), puntuación de Glasgow modificada, BISAP (*Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*) y la escala de imagen de Balthazar. Los marcadores bioquímicos (proteína C reactiva [PCR], procalcitonina e interleucina-6 [IL-6], entre otros) también han resultado ser predictores útiles. (5,6)

La hipocalcemia se ha vinculado a la severidad de la pancreatitis, pero su causa ha sido tema de discusión, proponiendo que su origen sea multifactorial. El nivel de calcio sérico total (CST) forma parte de las diferentes escalas pronósticas descritas para evaluar severidad y mortalidad. Un estudio efectuado en México, propone que la medición del CST en las primeras 24 horas otorga utilidad en la predicción de la PA severa, con valores de sensibilidad, especificidad y predictivos comparables a las escalas mundialmente conocidas (7)

En Guatemala diversos centros hospitalarios (sector privado y público), no poseen las pruebas de laboratorio necesarias para el cálculo de escalas complejas y no se ha realizado ningún estudio que mida únicamente el CST como factor pronóstico. Es importante establecer un punto de corte del nivel de CST para definir los casos de PA severa para clasificar a los pacientes que necesitan tratamiento y referencia oportuna a un centro hospitalario con mayor capacidad resolutive.

En el presente estudio se evalúa la efectividad del CST como factor predictor de severidad en PA en pacientes ingresados al servicio de emergencia de medicina interna de Hospital Roosevelt durante el período de enero de 2014 a julio de 2016, se analizaron 135 expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión, siendo el 60.7% mujeres. La principal causa de PA fue biliar (63%). La curva ROC para CST mostró un punto de corte de 7.95 mg/dl, un valor menor a este se asocia a PA severa con 56% de sensibilidad, 93.8% de especificidad, 70% de valor predictivo positivo, 88.17% de valor predictivo negativo y riesgo relativo de 4.9.

II. ANTECEDENTES

Definición

La pancreatitis aguda (PA), se considera como un proceso inflamatorio agudo del páncreas con la participación variable de otros tejidos regionales y de sistemas orgánicos alejados. (10)

Clínicamente, es definido cuando un paciente presenta dos de los tres siguientes criterios clínicos: 1) dolor abdominal compatible con pancreatitis (agudo, persistente, intenso, epigástrico que comúnmente irradia a dorso), 2) niveles séricos de amilasa o lipasa mayores a tres veces al límite superior normal del laboratorio de referencia y 3) imágenes relacionadas con PA, usualmente por tomografía computarizada con contraste (TCCC) ó resonancia magnética (RM).(11) Usualmente se reservan la TCCC y RM para cuando hay dudas en el diagnóstico, o el paciente no mejora clínicamente después de 48 a 72 horas de la admisión o se desea evaluar las complicaciones.

El inicio de la PA se define como el tiempo de aparición del dolor abdominal (no en el momento del ingreso al hospital). Cuando los pacientes con enfermedad grave son transferidos a un hospital de tercer nivel, los intervalos entre el inicio de los síntomas, la primera admisión y transferencia deberán de ser considerados. (2,3,12)

Epidemiología

La PA es una enfermedad frecuente. Diferentes estudios demuestran una incidencia mundial entre 4.9 y 73.4 casos por cada 100,000 habitantes. En las últimas décadas su frecuencia también ha aumentado, muy seguramente en relación con fenómenos culturales y ambientales modernos, entre ellos el consumo de licor, la obesidad o la litiasis biliar. (13–15)

La mortalidad provocada por la PA es de aproximadamente del 5%, pero es mucho más frecuente la pancreatitis que evoluciona en forma rápida hacia la mejoría, con muy poca intervención médica, aproximadamente en el 80% de los casos. Además, se aprecia que un grupo de pacientes de muy difícil manejo y otro en el cual es incierta su evolución. Son precisamente estos dos últimos grupos los que requerirán de intervención, en especial en las primeras horas. (16)

Historia natural

La PA posee dos fases, la primera está relacionada con la fisiopatología de la cascada inflamatoria y la segunda con las complicaciones anatómicas, como la necrosis pancreática. Aproximadamente, el 75% y el 80%, de los pacientes con PA tienen una resolución del proceso (*pancreatitis intersticial*) y no entran en la segunda fase. Sin embargo, 20% de los pacientes pasan a un curso más prolongado del proceso necrotizante (*pancreatitis necrosante*) que dura semanas o meses.

La primera fase suele durar una semana (*fase temprana*), durante la cual la gravedad de la PA está directamente relacionada con la insuficiencia de órganos extrapancreáticos provocado por la lesión de las células acinares. Las complicaciones infecciosas son poco comunes en esta fase. En el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (ver anexo No. 1), están involucrados múltiples citoquinas, incluyendo el factor de activación de plaquetas (PAF), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y numerosas interleucinas (IL). Durante esta etapa el proceso inflamatorio evoluciona de forma dinámica, con grados variables de isquemia o edema pancreático o peripancreático hacia la resolución, necrosis irreversible y/o licuefacción o el desarrollo de acumulaciones de líquido en y alrededor del páncreas. (5)

La extensión de los cambios pancreáticos y peripancreáticos son generalmente proporcionales a la gravedad de la insuficiencia de órganos extrapancreáticos. Sin embargo, la insuficiencia orgánica puede desarrollarse independiente a la necrosis pancreática. Por el contrario, los pacientes con necrosis pancreática pueden no tener evidencia de insuficiencia orgánica. El desarrollo de insuficiencia orgánica parece que se correlaciona con la persistencia de la cascada de la respuesta inflamatoria sistémica. (6,13)

La mortalidad en la segunda fase está relacionada con una combinación de factores (*fase tardía*), incluyendo la insuficiencia de órganos secundaria a necrosis estéril, necrosis infectada, o complicaciones de la intervención quirúrgica. Hay 2 picos de tiempo para la mortalidad en la pancreatitis aguda. La mayoría de los estudios en los Estados Unidos y Europa revelan que aproximadamente la mitad de las muertes se producen dentro de la primera o segunda semana, por lo general debido a un fallo multiorgánico. La muerte puede ser muy rápida. Alrededor de una cuarta parte de todas las muertes en Escocia se produjo dentro de las 24 horas de ingreso, y un tercio dentro de las 48 horas.(3)

El diagnóstico de la necrosis pancreática infectada es importante debido a la necesidad de tratamiento antibiótico y la intervención probable activo. La presencia de la infección se puede presumir cuando hay gas extraluminal en el páncreas y/o tejidos peripancreáticos por TCCC o cuando se obtiene material por aspiración con aguja fina (AAF) por vía percutánea guiada por imagen que es positivo para bacterias y/o hongo en la tinción de Gram o cultivo.(2)

La clasificación original de Atlanta propuso el término "absceso pancreático" para definir una acumulación localizada de material purulento sin material necrótico significativo. Este hallazgo es muy poco común siendo confuso y no ha sido adoptado ampliamente, actualmente ha quedado en desuso. (2) El desarrollo de infección secundaria en la necrosis pancreática se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad.

Complicaciones sistémicas

Se puede manifestar con la exacerbación de comorbilidad preexistente, por ejemplo, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepática, renal crónica o diabetes precipitado por la PA. Además, se deberá de evaluar tres sistemas de órganos para considerar la insuficiencia orgánica: respiratorio, cardiovascular y renal. Se define insuficiencia orgánica como una puntuación de 2 o más de uno de estos tres sistemas de órganos a través del sistema de puntuación modificado de Marshall. Este sistema es simple, con aplicabilidad universal y posee la capacidad para estratificar la gravedad de la enfermedad fácil y objetivamente. El sistema de puntuación Marshall modificado se prefiere al sistema de puntuación SOFA, que es para los pacientes tratados en una unidad de cuidados intensivos y que contempla el uso de inotrópicos y soporte respiratorio. Ambos métodos de calificación tienen la ventaja de ser capaces de ser utilizados al ingreso y se pueden efectuar diariamente pero no son parte de la clasificación actual. (2,18)

Complicaciones locales

Las complicaciones locales no definen por sí solas la severidad de la PA. Incluye: colecciones de fluido peripancreático (primeras 4 semanas), necrosis pancreática y peripancreática (estéril o infectada, después de las primeras 4 semanas), pseudoquistes, necrosis amurallada (estéril o infectada). Es importante el uso apropiado de los términos en la descripción de las complicaciones de la PA ya que de ello depende la aplicación apropiada de la terapia. (2,19)

Severidad de la pancreatitis aguda

Es importante establecer la clasificación de los pacientes según la severidad de la PA. Las definiciones actuales están basadas en atributos e interacciones de los determinantes, es decir, en los factores reales y no solamente predictivos locales o sistémicos, que están presentes y casualmente asociados con la gravedad de la PA. (2,20)

Los criterios de Atlanta revisados en el 2012, clasifica la severidad como leve, moderada y severa (ver anexo no. 2). (2) a) *PA leve*: se presenta en los pacientes sin falla orgánica, complicaciones locales no sistémicas, usualmente mejoran en la fase temprana y la mortalidad es muy rara; b) *PA moderada*: son pacientes con falla orgánica transitoria o complicaciones locales o sistémicas, pero sin falla orgánica persistente, con elevada morbilidad y baja mortalidad; c) *PA severa*: se caracteriza por la persistencia de la falla orgánica, se debe de sospechar desde la fase temprana cuando se desarrolla SIRS. Los pacientes que desarrollan falla orgánica persistente durante los primeros días de la enfermedad tienen un riesgo incrementado de muerte, con una mortalidad según varias publicaciones entre el 36 al 50%. (2)

Otros criterios utilizados para definir la severidad son 3 o más de los 11 criterios de Ranson para la PA de origen no biliar y el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE-II) mayor a 8 puntos. (10)

Criterios de Ranson

Los criterios del médico JHC Ranson, publicados en 1974 y que constituyeron un hito en la evaluación de la severidad de la PA siguen con validez. Así, cuanto mayor la edad del paciente, más crítico se considera su estado. A pesar de esto hay observadores que anotan que con frecuencia las personas jóvenes presentan SRIS, que también los hace de difícil evolución. En cualquier caso la elevación de leucocitos tanto en su publicación inicial como en la modificada, demuestran la importancia de la respuesta inflamatoria. Igualmente, la glicemia es parámetro que no puede perderse de vista, aunque no tiene vital importancia en las nuevas puntuaciones, y lo mismo es para la LDH. En cuanto al perfil hepático, tiene importancia en el diagnóstico etiológico de la PA. (3,21)

Los criterios de Ranson requieren de reevaluación a las 48 horas. Un descenso del hematocrito de más del 10%, evidencia la posibilidad de hemorragia. Los estudios clínicos observacionales recientes hacen evidente de que si el paciente llega hemoconcentrado, su situación es crítica

y es indispensable hemodiluir con hidratación agresiva para lograr un mejor desenlace. La evaluación del nitrógeno de urea da a conocer mala evolución, ya que se encuentra disminuido en la PA severa y elevado en relación con la etiología de la PA. Respecto al calcio sérico, es de vital importancia, ya que puede ser alterado por la mala evolución y también en relación con su etiología. (3,21)

La inadecuada oxigenación del paciente, así como su déficit de base, se encuentra en relación con el compromiso de otros órganos (pulmones y riñones) y apunta hacia una inadecuada evolución. Se debe de realizar un balance de líquidos, ya que demuestra qué el estado del paciente en las primeras 48 horas. La mayor crítica de esta escala pronóstica es el hecho de tener que esperar un siguiente control para definir el estado del paciente. (3)

APACHE II (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation)

Publicados en 1985, constituyen una propuesta para la evaluación de los pacientes críticos que estén en cuidados intensivos por cualquier razón. Sigue siendo válida para pacientes con PA y orienta el pronóstico. Se critica su complejidad, se argumenta el consumo de tiempo y recurso necesario para la evaluación de algunos parámetros. (22)

Puntaje de Marshall para falla orgánica

Fue diseñado para la evaluación de pacientes críticos. El puntaje tiene 20 años de publicado y sigue vigente. En el caso de la PA es definitivo, pues establece prontamente la presencia de falla en otros órganos. (23)

Clasificación de Atlanta (2012)

La clasificación revisada brinda importantes bases para los criterios de severidad de la PA y deja en claro que hay algunos pacientes que temporalmente tienen falla orgánica.(2)

BISAP (Bedside Index Score for Acute Pancreatitis)

Fue publicado en el 2008 y significó un esfuerzo importante para encontrar los parámetros cruciales que puedan permitir predecir la severidad de la PA. Fue diseñado por un equipo de médicos de 212 hospitales sobre la base de 17,992 casos de PA, recopilados retrospectivamente entre 2001 y 2002 y validados sobre 18,256 pacientes de 177 hospitales entre 2004 y 2005. Toma cinco hallazgos clínicos, que de estar presentes aumentan en forma muy importante el riesgo de mortalidad en el paciente con PA. Estos hallazgos alertan al

médico que evalúa inicialmente al paciente y determinan si este debe ser admitido en la unidad de cuidado intensivo. (24)

Criterios radiológicos de Balthazar

Fueron publicados por los doctores Ranson y Emil Balthazar en 1984, los criterios de severidad según tomografía axial computarizada. Fueron reevaluados en el 2004, pero siguen siendo de vital importancia en el cuidado del paciente crítico por PA. Los criterios radiológicos de necrosis pancreática no son evidentes en las primeras 24 a 72 horas de evolución. (3)

Fisiopatología de la pancreatitis aguda

La fisiopatología no está completamente comprendida y en la actualidad es la limitante para disponer de tratamientos específicos que alteren el curso natural de la enfermedad y solamente se tenga terapias de soporte. Desde hace varios años se ha considerado que la PA es el estado resultante de la activación patológica de la tripsina dentro del páncreas y múltiples modelos lo han confirmado, pero estos tienen limitantes debido a la diferencia de los factores etiológicos investigados y los que ocurren en los seres humanos. (25,26)

El concepto más importante sobre su patogénesis es la autodigestión del páncreas por sus propias enzimas proteolíticas e independientemente de la etiología, el evento central es la inadecuada autoactivación intracelular del tripsinógeno a tripsina, por la catepsina B, una enzima lisosomal, aunque también se han propuesto otros sitios intracelulares para su activación, como vacuolas autofágicas y gránulos secretorios. Según algunos estudios se considera que el tripsinógeno participa en la fase inicial de la PA en un 50% del daño pancreático y la progresión del daño local y sistémico se produce sin tripsina, pero si por la activación del Factor Nuclear kB (NF-kB) por la ceruleína (no es la causa en seres humanos). El NF-kB activado de forma temprana en la célula acinar podría ser el responsable del resto del daño del páncreas y de la progresión a PA. En estudios previos también se ha demostrado reducción de la necrosis acinar en modelos que carecen de la subunidad 50 del NF-kB. Con estos hallazgos, el nuevo concepto sería que en la PA la tripsina sigue siendo un factor clave, pero no es el único.(25,27)

La tripsina y las demás proteasas activadas producen autodigestión y necrosis de la grasa intersticial, de los acinos e islotes y vasculitis necrotizante. Esto aumenta la permeabilidad capilar y edema pancreático lo que lleva a la PA intersticial o edematosa. En esta fase se

observa la llegada de células inflamatorias por el aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1) y moléculas de adhesión celular intersticial (ICAM-1). Así también, hay activación del complemento que amplifica las lesiones inflamatorias. (28)

El compromiso vascular ocasiona vasoconstricción, estasis capilar, hipoxia e isquemia progresiva que empeora el daño del páncreas. Conforme continúa el proceso de necrosis intrapancreática, hay amplificación local de las lesiones y se produce liberación de enzimas pancreáticas activas a la circulación portal y sistémica con lo cual se activan las células de Kupffer y otras células inflamatorias, como neutrófilos, linfocitos y macrófagos, y se producen citoquinas inflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y también TNF.(28) La activación de neutrófilos y macrófagos producen alteraciones adicionales, como la liberación de prostaglandinas, factor activador de plaquetas, leucotrienos, enzimas lipolíticas, proteolíticas y radicales libres de oxígeno, que superan la capacidad antioxidante del organismo. Se puede registrar incremento de la proteína C reactiva (predictor de PA severa).(26) Sin los mecanismos contrarreguladores se identifica una progresión de SIRS a FMO. Además, se menciona sobre el riesgo que los pacientes tienen de traslocación bacteriana que ocurre por el debilitamiento o destrucción de la barrera intestinal, debido a la isquemia y cortocircuitos arteriovenosos intestinales. La infección pancreática se produce en un 30 a 40% de los pacientes con pancreatitis necrotizante. (28,29)

El papel del calcio en la pancreatitis aguda y homeostasis del calcio

El rango normal de calcio en el suero es 8,5-10,5 mg/dl (2,1-2,6 mmol / L). Existe en forma no ionizada (unido a la albúmina) e ionizada (fisiológicamente activo). Algunas de las formas no ionizadas también están unidos a aniones tales como citrato, bicarbonato, y fosfato. Cálculo del "calcio corregido" se mide con la ayuda de varios algoritmos y fórmulas y no se considera adecuadamente como un buen sustituto. La medición directa del calcio ionizado (iCa) tiene más sentido, que es fisiológicamente activo. El nivel en suero normal de calcio se mantiene por la acción de la hormona paratiroidea (PTH). La PTH mantiene el nivel de calcio en suero al provocar la reabsorción de los riñones y los huesos y la absorción gastrointestinal mediada por la vitamina D. El magnesio es necesario para la secreción, así como la acción de la PTH; por lo tanto, la hipomagnesemia provoca hipocalcemia refractaria a la corrección a menos que el magnesio se normalice. La hipocalcemia se define como $iCa < 1.12$ mmol/L. Existe discrepancia en el punto de corte para la hipocalcemia severa. Algunos autores toman valor

<0.9 mmol / L como graves, mientras que otros utilizan <0.8 mmol/L como punto de corte.(30,31)

Los miocitos y células neuronales son sensibles a las fluctuaciones de calcio sérico, por lo tanto, las características clínicas de la hipocalcemia son principalmente neurológicas y cardiovasculares. Estos incluyen irritabilidad neuromuscular en forma de adormecimiento peribucal, parestesias, calambres, etc. En los casos graves, los pacientes pueden desarrollar disnea o estridor debido a la participación de los músculos respiratorios, espasmos carpopedales (signo de Trousseau) e hiperreflexia del músculo facial (signo de Chvostek). Otras manifestaciones del SNC pueden ser convulsiones, alucinaciones, confusión, etc. Las manifestaciones cardiovasculares incluyen prolongación del intervalo QT, bradicardia, disminución del tono vascular e hipotensión. La hipocalcemia afecta principalmente el segmento ST del electrocardiograma (ECG), lo que lleva a aumentar en el intervalo QT. La prolongación del intervalo QT es directamente proporcional al grado de hipocalcemia.(31,32)

La hipocalcemia se ha correlacionado con la contractilidad miocárdica reducida, y miocardiopatía dilatada. La hipocalcemia grave como se observa en algunos de los pacientes de PA severa puede teóricamente agravar el choque por la disminución de la contractilidad cardíaca. La prolongación del intervalo QT, debido a la hipocalcemia puede precipitar “torsade de pointes” en pacientes de riesgo.(31,33)

El calcio y la pancreatitis

El calcio juega un papel central en la patogénesis de la pancreatitis y nuestro conocimiento en este campo está todavía en evolución. El calcio es necesario para la función secretora normal de las células acinares pancreáticas, pero estas señales son transitorias y se limita principalmente al polo apical. Se ha demostrado que el aumento sostenido del Ca^{++} citosólico, es el responsable de la activación prematura del tripsinógeno, la vacuolización, y la muerte celular acinar. Los mecanismos implicados en el mantenimiento de calcio citosólico elevado sostenido en respuesta al estímulo (ácidos biliares/etanol) son la liberación del Ca^{++} de los almacenes del retículo endoplásmico, aumento de la entrada de calcio extracelular, y defectos en la extrusión y mecanismos de la recaptación del Ca^{++} .(31,34)

Hipocalcemia y la pancreatitis

La hipocalcemia es uno de los componentes del sistema de puntuación de Ranson hecho para evaluar la gravedad de la pancreatitis. Varios estudios en modelos animales han demostrado que la hipocalcemia es un pobre marcador pronóstico en pacientes con pancreatitis. Ammori et al, informó que la hipocalcemia fue más frecuente durante el ataque severo en comparación con el ataque leve de pancreatitis (86% vs. 39%, $P < 0,001$). La prevalencia de hipocalcemia oscila entre el 15% y el 88% en los pacientes críticamente enfermos en función del ajuste y puntos de corte utilizados. (35,36)

El mecanismo exacto de la hipocalcemia en la pancreatitis aguda es desconocido. Se han propuesto varios mecanismos, en la primera fase, la auto digestión de la grasa mesentérica por las enzimas pancreáticas y la liberación de ácidos grasos libres, que forman sales de calcio, hipoparatiroidismo transitorio, y la hipomagnesemia. (37–39)

Las etapas posteriores de pancreatitis suelen verse complicadas con la sepsis, que se convierte en un importante contribuyente a la hipocalcemia. El mecanismo de hipocalcemia en la sepsis no está claro. Whitted et al, proponen que los aumentos de las catecolaminas circulantes en la sepsis causan un cambio en la circulación del calcio en el compartimiento intracelular que conduce a hipocalcemia relativa.(40) Esto provoca un aumento de la secreción de PTH por un bucle de retroalimentación negativa que conduce a un aumento adicional en la sobrecarga de calcio intracelular, el estrés oxidativo, y la muerte celular. La hipomagnesemia induce la alteración de la secreción y acción de la PTH, provocando una deficiencia de PTH relativa que se relaciona con la deficiencia relaciona de la vitamina D.

Hipocalcemia y mortalidad

Aunque no se ha encontrado estudios específicos sobre la hipocalcemia y su asociación con la mortalidad en PA severa, algunos han demostrado que la hipocalcemia se asocia con aumento de la mortalidad y estancia hospitalaria en pacientes críticamente enfermos. Un estudio multicéntrico se realizó en cuatro hospitales de Australia con una cohorte de 7024 pacientes. El estudio mostró que el $iCa < 0.8$ mmol/L fue un predictor independiente de la mortalidad en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).(41)

Steele et al, en un solo centro de estudio observacional retrospectivo de 1038 pacientes en estado crítico encontró que 55.2% de los pacientes tuvieron hipocalcemia ($iCa < 1.1$ mmol/L) en la admisión. El calcio sérico fue normalizado alrededor del día 4 en la mayoría de los

pacientes. La normalización de los niveles de calcio no fue diferente en los pacientes que recibieron o no los suplementos de calcio. Los pacientes con hipocalcemia severa (0,9 mmol/L) que no normalizaron su nivel de calcio en el día 4 había mayor mortalidad (38% vs. 19%); Sin embargo, los valores no alcanzaron significancia estadística. Los autores sugirieron que los pacientes con hipocalcemia que no logran corregir su nivel de forma espontánea podrían formar el subgrupo de pacientes susceptibles de beneficiarse de la intervención. (42)

Etiología de la pancreatitis aguda

Litiasis biliar

La obstrucción transitoria o edema de la ampolla ocasionado por el paso de los cálculos pequeños o de barro biliar favorece al reflujo de bilis hacia el conducto pancreático, como consecuencia de la pérdida del gradiente de presión entre el conducto pancreático y el conducto biliar. El riesgo aumenta con cálculos menores de 5 mm, con conductos císticos de diámetro mayor de 5 mm y cuando los cálculos son múltiples. Otras alteraciones anatómicas de riesgo son el conducto biliar común dilatado (> 13 mm) y un ángulo amplio entre el conducto biliar y el conducto pancreático. En recientes estudios se ha encontrado que la PA puede estar asociado a alteraciones genéticas, como la mutación del SPINK1 (inhibidor de la tripsina Kasal tipo 1).(43) El diagnóstico se debe de sospechar en pacientes con elevación de ALT mayor de 150 UI/L y antecedente de cólico biliar. La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo para este tipo de PA. (44,45)

Alcohol

Sólo el 10% de los consumidores de licor en alta cantidad presentan PA, lo cual sugiere que se requiere la participación adicional de factores genéticos y medioambientales. El etanol produce varios efectos en el páncreas y entre los más importantes se encuentra la producción de metabolitos (acetaldehído y radicales libres), el aumento de la síntesis de enzimas pancreáticas, la disminución del umbral para la activación de la tripsina, la precipitación de secreciones pancreáticas y la formación de coágulos de proteínas dentro de los ductos pancreáticos, lo cual favorece la formación de litos y la sensibilidad celular a la colecistoquinina. Los mecanismos involucrados en la sensibilización de las células acinares son fundamentalmente: alteraciones de las vías de muerte celular, tráfico vesicular alterado, alteración de la autofagia, disfunción mitocondrial, trastorno de la reparación tisular y estrés oxidativo. (46,47)

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

Es la complicación más frecuente de este procedimiento. El mecanismo más probable es el trauma mecánico de la papila, que lleva a edema e inflamación, con obstrucción del flujo de salida de la secreción pancreática. Otros factores son el riesgo de infección postprocedimiento y el aumento de presión dentro del conducto pancreático, por la inyección del medio de contraste y solución salina. (48)

Enteroscopia

Durante la enteroscopia asistida por balón se puede producir PA en el 1% de los pacientes, aunque la hiperamilasemia puede presentarse entre el 16 a 17% de los casos cuando se utiliza mono o doble balón respectivamente. El mecanismo sugerido es el estiramiento del intestino delgado o de los ligamentos mesentéricos durante el procedimiento. (26)

Hipertrigliceridemia

Los triglicéridos (TGL) por arriba de 1000 mg/dl constituyen un factor de riesgo consistentemente identificado. Esta alteración puede ser primaria o secundaria. El mecanismo patogénico no se conoce del todo, aunque la teoría más aceptada es que los TGL son hidrolizados por la lipasa pancreática, lo cual produce niveles elevados de ácidos grasos libres, que tienen efectos tóxicos en las células acinares del páncreas, incluida la disminución de los niveles de ATP a nivel mitocondrial. (29)

Páncreas divisum

Se considera que ocurre por la insuficiencia de la papila menor para drenar el jugo pancreático de la mayor parte del páncreas, lo que produce aumento de la presión intraductal. Sin embargo, se han mencionado otras anomalías en conjunto como la mutación del gen de la fibrosis quística (CFTR), que es un cofactor asociado. Esta alteración produce aumento de la viscosidad de las secreciones pancreáticas, que produce obstrucción de la secreción pancreática y aumento de la respuesta inflamatoria. (49)

Tabaquismo

Es un factor de riesgo para desarrollar PA y crónica. La nicotina y varios de sus derivados tienen efectos directos en la célula acinar del páncreas. En las ratas, el cigarrillo produce infiltración pancreática por linfocitos y macrófagos; además hay estrés oxidativo, aumento de

producción de enzimas digestivas e inflamación focal. Además, el tabaco aumenta los niveles de endotelina 1, que causa hipoxia en el páncreas y otros órganos. (50)

Hipercalcemia

La hipercalcemia puede conducir a PA. Las causas incluyen el hiperparatiroidismo, tumores malignos (a menudo en el contexto de las metástasis óseas o mieloma múltiple), toxicidad de la vitamina D, la sarcoidosis, la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, y la nutrición parenteral total y las infusiones de altas dosis de calcio perioperatoria durante el bypass cardiopulmonar. Tradicionalmente, la PA es una complicación del hiperparatiroidismo primario (HPTP). Si existe presencia de síntomas relacionados al sistema muscular, urológico, o nervioso con PA, los pacientes deben ser evaluados para descartar hiperparatiroidismo. La prevalencia de la PA en el hiperparatiroidismo primario se ha estimado entre 1,5% y 13%.(51)

Tratamiento

Resucitación con fluidos

Actualmente es reconocida como la principal forma de tratamiento inicial, esta no puede ser subestimada. En los casos graves, la pancreatitis aguda puede conducir a necrosis pancreática y liberación de enzimas pancreáticas activadas. (52) Uno de los factores desencadenantes de la necrosis se piensa que es la inadecuada perfusión de la glándula pancreática. La microcirculación pancreática abarca la arteria celíaca y mesentérica superior que se ramifican para suministrar a los acinos pancreáticos. La pancreatitis aguda invoca un estado de hipovolemia, causando una combinación de efectos microangiopáticos y edema pancreático que disminuye el flujo sanguíneo. Esta interrupción de la perfusión puede ser un factor responsable de la transición de la enfermedad leve edematosa e intersticial a grave, como la pancreatitis necrotizante. (11,53)

Mecanismos propuestos actuales de esta fisiopatología incluyen hipercoagulabilidad con microtrombos, daño endotelial por los radicales libres, aumento de la permeabilidad capilar y la hipovolemia. La isquemia resultante produce una oleada de citoquinas y mediadores de la inflamación, que puede progresar en el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), necrosis pancreática y eventualmente conducir al fallo multiorgánico (> 48 horas). (54) Como sugiere la fisiopatología descrita previamente, la reposición de líquidos inadecuada conduce a una mala perfusión y se ha asociado a PA necrotizante.

En concreto, ahora se conoce que la reanimación con líquidos temprana tiene un efecto terapéutico más que la tardía. En un estudio que evalúa específicamente el curso temporal de la hidratación intravenosa, el período temprano fue definido como la recepción de más de un tercio del volumen en las primeras 24 horas de hospitalización de un total de 72 horas, mientras que tardío se definió como la recepción de menos de un tercio del volumen total; a pesar de que la investigación no se centró en el volumen total de fluido infundido, se llegó a la conclusión de que el grupo que recibió la reanimación con líquidos temprana experimentó menor mortalidad que los que recibieron reanimación tardía.(55) Otros estudios han apoyado esta afirmación, incluyendo un análisis retrospectivo de 436 pacientes con pancreatitis aguda, que encontró una asociación entre la reanimación con líquidos temprana y la disminución de SRIS, falla orgánica a las 72 horas, menor duración de la estancia hospitalaria y menor tasa en la UCI. (56)

A pesar de que la reanimación temprana con líquidos es generalmente aceptada, en la actualidad no hay una directriz estándar sobre el líquido óptimo, el volumen, la velocidad o la duración del tratamiento. (57) Aunque los estudios en humanos con respecto a la velocidad de hidratación consistentemente muestran una disminución de la morbilidad y la mortalidad con la hidratación agresiva en las primeras 24 horas, el volumen total de la hidratación en el límite de 48 horas parece tener un efecto limitado sobre los resultados del paciente. El American College of Gastroenterology recomienda 250 a 500 ml / h de solución cristalóide isotónica en las primeras 12 a 24 horas con frecuente re-evaluación cada 6 horas, con el objetivo final de disminuir los niveles de nitrógeno de urea sérico.(3) Algunos expertos recomiendan que además del fluido en bolo de 1 a 2 L dado en el servicio de urgencias, la infusión de inicio debe de ser a una velocidad de 250 a 300 ml / h o lo suficiente para producir una excreta urinaria de al menos 0,5 ml/kg/h. (58) El objetivo dentro de las primeras 24 horas es un volumen total de infusión de 2.5 a 4 L, con los ajustes que se realizan en base a la edad del paciente, el peso, el examen físico y las comorbilidades. (4)

El tipo de fluido de resucitación no ha sido satisfactoriamente estudiado. Sin embargo, en el estudio prospectivo más ampliamente citado de la reanimación con líquidos en la PA, Wu et al encontraron que el uso de solución de lactato de Ringer, en lugar de solución salina normal, resultó en un menor SRIS y una disminución del nivel de proteína C reactiva a las 48 horas. (59) No hay otros estudios prospectivos que evalúen los diferentes tipos de líquidos de reanimación en la PA, y por lo tanto se recomienda generalmente, a falta de una mejor

evidencia, que la solución de Lactato de Ringer sea utilizado como fluido de elección. También es importante reconocer las consecuencias de la sobre-reanimación con líquidos que puede conllevar notablemente al desarrollo de síndrome compartimental intra-abdominal. En un estudio de pacientes con pancreatitis grave el nivel de hematocrito se redujo de manera agresiva en el momento de la admisión, en los que presentaron una reducción importante se observó mayor morbilidad y mortalidad.(60)

Tratamiento antibiótico

El uso de antibióticos como profilaxis para la infección de la necrosis fue recomendado comúnmente en la práctica clínica, con el apoyo de las primeras investigaciones que mostraron que el uso de antibióticos de amplio espectro disminuiría la velocidad de la necrosis pancreática infectada.(61) Un meta-análisis en el 2001, aleatorizado, con ensayos controlados, compararon la profilaxis antibiótica con ninguna profilaxis en el contexto de la PA necrotizante; estos investigadores encontraron una reducción del 21.2% en la sepsis y el 12.3% en la tasa de mortalidad en los pacientes que recibieron antibióticos profilácticos; sin embargo, no hubo diferencia en la incidencia de infección pancreática.(62) Los estudios han continuado con resultados contradictorios, un meta-análisis publicado en el 2008, que incluía 3 ensayos aleatorizados y controlados, no encontraron diferencias en las tasas de infección pancreática o la mortalidad entre el grupo que recibió antibióticos comparado con el grupo que recibieron placebo.(63) En el año 2011, una evaluación de 14 ensayos aleatorizados y controlados con un total de 841 pacientes se observó los que recibieron antibióticos con los que recibieron placebo. No se informaron diferencias significativas en la mortalidad, incidencia de necrosis pancreática infectada, infección no pancreática, y en la intervención quirúrgica. (64) En última instancia, no se recomiendan los antibióticos profilácticos para su uso en la PA y no deben administrarse en las primeras 24 horas después del episodio a menos que exista sospecha clínica de infección extrapancreático concurrente. Los pacientes pueden presentar inicialmente sepsis, SRIS, o el fracaso multiorgánico. El tratamiento con antibióticos es apropiado si la evaluación del paciente, a través de cultivos de sangre y aspiraciones con aguja fina de la necrosis pancreática, se llegará a documentar la infección. Sin embargo, si no hay una fuente obvia de infección, los antibióticos deben interrumpirse.

Nutrición

En el pasado, los pacientes con PA se mantuvieron en el "no uso de la vía oral", con la intención de proporcionar al páncreas e intestino descanso hasta la resolución del dolor. No

existía beneficio demostrable, ya que el descanso del intestino se asociará con atrofia de la mucosa intestinal y aumento de las complicaciones infecciosas causadas por translocación bacteriana. Por lo tanto, para mantener la función de barrera del intestino, la alimentación enteral se prefiere sobre la alimentación parenteral en el tratamiento de la PA. (65)

En la PA leve, el inicio precoz de la ingesta oral con una dieta sólida suave baja en grasa a menudo se tolera y se encuentra que es igualmente eficaz como la alimentación por sonda. Se recomienda la alimentación enteral en el plazo de una semana de hospitalización, por lo general después de la ausencia de las náuseas y vómitos, la interrupción de analgésicos parenterales, reducción del dolor abdominal, y la presencia de ruidos intestinales. (66) En los pacientes con PA grave, se recomienda iniciar la nutrición enteral a través de sonda nasointestinal dentro de las primeras 72 horas de hospitalización. Si el paciente es incapaz de tolerar o no cumplir con los objetivos nutricionales, la nutrición parenteral debe iniciarse mientras se mantiene un ritmo lento de la alimentación enteral.(67)

Manejo del dolor

El control del dolor es esencial, y los esfuerzos de reintroducción de la alimentación oral debe iniciarse una vez el dolor está disminuyendo. No hay ensayos aleatorizados que hayan identificado un régimen basado en narcóticos que modulen el dolor de forma óptima.(68)

III. OBJETIVOS

3.1 General

Evaluar la efectividad del calcio sérico total como factor predictor de severidad de pancreatitis aguda en pacientes ingresados al servicio de emergencia de medicina interna de Hospital Roosevelt durante el período de enero de 2014 a julio de 2016.

3.2 Específicos

- 3.2.1 Caracterizar clínicamente a la población con diagnóstico de pancreatitis aguda.
- 3.2.2 Establecer el punto de corte óptimo del nivel de calcio sérico total para utilizarlo como factor predictor de severidad de pancreatitis aguda.
- 3.2.3 Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del nivel de calcio sérico total como factor predictor de severidad en pancreatitis aguda.
- 3.2.4 Establecer el riesgo relativo asociado a nivel de calcio sérico total y escala de APACHE II como factores pronósticos de pancreatitis aguda grave.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio y diseño de la investigación

Estudio ambispectivo, transversal, analítico (de capacidad predictora) realizado en la emergencia de medicina interna de Hospital Roosevelt durante el período de enero 2014 a julio de 2016.

4.2 Población

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda ingresados al servicio de emergencia de medicina interna del Hospital Roosevelt de enero de 2014 a julio de 2016, que cumplieron con los criterios de inclusión.

4.3 Unidad de Análisis

Historial clínico de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda ingresados al servicio de emergencia de medicina interna del Hospital Roosevelt.

4.4 Criterios de inclusión

- Pacientes con edad mayor de 18 años de edad.
- Pacientes ingresados con diagnóstico de pancreatitis (primer episodio y cuyo ingreso fue en las primeras 72 horas del inicio del dolor).
 - Clínica: dolor epigástrico que irradia en banda.
 - Amilasa y lipasa mayor a 3 veces sobre el límite superior normal.
 - Hallazgos característicos de pancreatitis aguda por imagen.
- Expedientes clínicos completos que incluyeron: género, edad, puntuación de APACHE II; niveles de amilasa, lipasa, calcio sérico total, triglicéridos, pruebas hepáticas (ALT, AST, Bilirrubinas, Albúmina).
- Calcio sérico total (CST) medido en las primeras 24 horas posteriores al ingreso.
- Resultados de imagenología o tomografía computarizada en el caso de los pacientes con PA grave o moderadamente grave

4.5 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Embarazo.
- Diagnóstico de pancreatitis recurrente o secundario a hipercalcemia.

- Pacientes que no completaron su manejo en Hospital Roosevelt.
- Ausencia de expediente completo.

4.6 Variables

Independientes

Edad, sexo, procedencia.

Dependientes

Factores de riesgo o comorbilidades, etiología de la pancreatitis, resultados de laboratorio, escala pronóstica y estancia hospitalaria.

4.7 Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Edad	Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana.	Obtenido del expediente	Cuantitativa	Razón discreta	Número de años
Sexo	Condición de tipo orgánica que diferencia al hombre de la mujer	Obtenido del expediente	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino/ femenino
Procedencia	Lugar de nacimiento de una persona	Lugar de nacimiento del paciente según DPI	Cualitativa	Nominal	Urbano/ Rural

Factores de riesgo o comorbilidad	Toda situación o circunstancia que aumenta la probabilidad de que una persona contraiga un problema de salud	Obtenido del expediente	Cualitativa	Nominal	Colecistis Crónica Calculosa Diabetes Enfermedad Renal Alcoholismo Tabaquismo
Etiología pancreatitis aguda	Causa probable del origen de la pancreatitis aguda.	Obtenido del expediente	Cualitativa	Nominal	Alcohólica Litiasis biliar Hipertrigliceridemia Autoinmune Idiopática Medicamentos Post ERCP
Resultados de Laboratorio	Resultado obtenido a través del análisis de muestras de sangre, orina o tejidos corporales.	Obtenido del expediente	Cuantitativo	Ordinal	Leucocitos, Hemoglobina, Hematocrito, Plaquetas, Amilasa, Lipasa, Triglicérido, Creatinina, Sodio, Potasio, Calcio, Albúmina, LDH, ALT, AST, FiO2, HCO3, pH.

Escala pronostica	Son parámetros que permiten comparar variables y formar un criterio de diagnóstico, de manejo o pronóstico.	Obtenido del expediente	Cuantitativo	Ordinal	Escala de APACHE II.
Estancia Hospitalaria	Número de días que un paciente permanece ingresado en una unidad hospitalaria	Obtenido del expediente	Cuantitativa	Ordinal	Número de días

4.7 Instrumento de recolección de datos (ver anexos).

4.8 Procedimiento de recolección de datos

Los datos relacionados a la investigación se obtuvieron del expediente de cada paciente y fueron anotados en la boleta de recolección de datos. El investigador participó en la recolección de los datos. Se incluyó a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de forma consecutiva durante el período de estudio indicado.

Se definió pancreatitis aguda (PA) si el paciente presentó dos de los tres siguientes criterios clínicos: 1) dolor abdominal compatible con pancreatitis (agudo, persistente, intenso, epigástrico que comúnmente irradia a dorso), 2) niveles séricos de amilasa o lipasa mayores a tres veces al límite superior normal del laboratorio de referencia y 3) imágenes relacionadas con PA, usualmente por tomografía computarizada con contraste (TCCC) ó resonancia magnética (RM).(11)

Según los criterios de Atlanta revisados en el 2012, se clasificó la severidad de la PA como leve, moderada y severa (ver anexo No. 2). (2) Se verificó en el expediente clínico el cálculo de la escala de APACHE II y se definió la severidad de la PA como leve con una puntuación menor a 2, moderadamente grave de 3 a 7 y severa con un valor mayor o igual a 8 puntos.

Se anotaron en la boleta de recolección los laboratorios efectuados en las primeras 24 horas de ingreso del paciente mencionados en la sección de criterios de inclusión y los siguientes datos clínicos y demográficos de los expedientes: género, edad, antecedentes previos de pancreatitis, antecedentes patológicos y datos de imagenología o tomografía computarizada en el caso de los pacientes con PA grave o moderadamente grave.

4.9 Plan de Análisis

El análisis estadístico incluyó medidas de estadística descriptiva para determinar las características generales de la población. Se utilizó ANOVA de un factor, prueba de Kruskal-Wallis y χ^2 para probar significación estadística de las diferencias entre los grupos, de acuerdo con las características de las variables consideradas. Se utilizó curvas de correspondencia (ROC) para determinar los posibles puntos de corte para CST. El punto de corte óptimo se utilizó para calcular sensibilidad (S) y especificidad (E). Con fines comparativos, se calculó la S y E para la escala de APACHE II y BISAP. Para evaluar los puntos de corte como factor de riesgo relativo para desarrollo de PA grave se utilizó la razón de momios (odds ratio [RM]). Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa IBM™ SPSS™ 19. La significación estadística fue determinada con una $p < 0.05$.

4.10 Aspectos éticos

El estudio tuvo como finalidad evaluar la utilidad del CST como factor pronóstico de la PA y establecer un punto de corte equiparable a la escala de APACHE II. No se utilizó consentimiento informado. Fue evaluado por el comité de ética del Hospital Roosevelt. No contó con ningún patrocinio externo al Hospital, ni el autor recibió algún tipo de remuneración económica por este estudio.

V. RESULTADOS

Se analizaron 135 pacientes con PA, 60.74% son mujeres, 58.5 % con PA leve, 22.2% con PA moderada y 19.26% con PA severa. Se observó diferencia estadística significativa entre los grupos en las siguientes características: género ($p=0.03$), valor de nitrógeno de urea sérico (BUN), lactato deshidrogenasa (LDH), calcio sérico total (CST), días de estancia hospitalaria y mortalidad ($p<0.01$). Además, se identificó que la principal etiología de la PA es biliar (63%) y alcohólica (18.5%). En pacientes con PA severa se observó un valor promedio de CST de 7.80 ± 1.22 mg/dl, mayor número de días de estancia hospitalaria e inclusive mortalidad. Aunque no fue el objeto directo del estudio se identificó mayores niveles de LDH y BUN en pacientes con PA severa (ver Tabla 1).

Tabla No. 1
Características demográficas, bioquímicas y clínicas de los
pacientes con pancreatitis aguda (PA)

	Población Total (n=135)	Pancreatitis Leve (n=79)	Pancreatitis Moderada (n=30)	Pancreatitis Severa (n=26)	p
Edad (años)	35 (26-48)	35 (23-46)	33.5 (25.7-48.5)	35.5 (32-59.5)	NS
Sexo (H/M)	53/82	26/53	11/19	16/10	.03*
Etiología de la Pancreatitis:					
Biliar	85 (63%)	50 (63.3%)	20 (66.7%)	15 (57.7%)	NS
Alcohol	25 (18.5%)	15 (19%)	3 (10%)	7 (26.9%)	NS
Hipertrigliceridemia	4 (3%)	0	2 (6.7%)	2 (7.7%)	NS
Idiopática	21 (15.6%)	14 (17.7%)	5 (16.7%)	2 (7.7%)	NS
Nitrógeno Ureico	19.39 ± 10.54	16.93 ± 5.84	17.54 ± 8.55	28.98 ± 16.90	<.01*
Lactato Deshidrogenasa (UL/l)	396.63 ± 251.90	325.13 ± 149.47	335.73 ± 119.18	684.11 ± 383.89	<.01*
Calcio (mg/dl)	$8.55 \pm .87$	$8.72 \pm .56$	$8.75 \pm .88$	7.80 ± 1.22	<.01*
Días de estancia hospitalaria	5 (3-7)	4 (3-5)	6 (4.75-9)	13 (5-23)	<.01*
Mortalidad	3	0	0	3 (11.5)	<.01*
<i>Total de casos (Datos presentados como porcentajes) y promedio \pm DE, mediana (P25-P75)</i>					
<i>NS: No significativo H: Hombre M: Mujer HD: Hipocondrio derecho</i>					
<i>*Significancia estadística $p<.05$</i>					

Fuente: datos tomados de la hoja de recolección de datos.

La mayoría de los pacientes involucrados en el estudio corresponden al grupo de PA leve (58.5%) en relación a un menor puntaje en las escalas pronósticas comúnmente utilizadas (BISAP, Ranson y APACHE II). Se observó significancia estadística en la clasificación de PA leve a severa y el puntaje en la escala de Ranson y APACHE II, así también en el valor del

CST. El 96.2% de los pacientes identificados como PA severa obtuvieron un puntaje mayor a 8 puntos en la escala APACHE II el cual tiene concordancia con el valor promedio del CST descrito previamente (ver Tabla 2).

Tabla No. 2

Valores promedio de las escalas pronósticas de pancreatitis aguda según severidad.

	Población Total (n=135)	Pancreatitis Leve (n=79)	Pancreatitis Moderada (n=30)	Pancreatitis Grave (n=26)	p
BISAP (pts)	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-2)	2 (1-3)	NS
RANSON (pts)	1.4 (1-2)	1.1 (0-2)	1.5 (0-3)	2.27 (2-3)	.03*
APACHE II:					
<2 pts	61 (45.2%)	61 (77.2%)	0	0	<.01*
3 a 7 pts	49 (36.3%)	18 (22.8%)	30 (100%)	1 (3.8%)	<.01*
> 8 pts	25 (18.5%)	0	0	25 (96.2%)	<.01*
Calcio (mg/dl)	8.55 ± .87	8.72 ± .56	8.75 ± .88	7.80 ± 1.22	<.01*
<i>Total de casos (datos presentados como porcentajes) y promedio ± DE, mediana (P25-P75)</i>					
<i>NS: No significativo *Significancia estadística p<.05</i>					

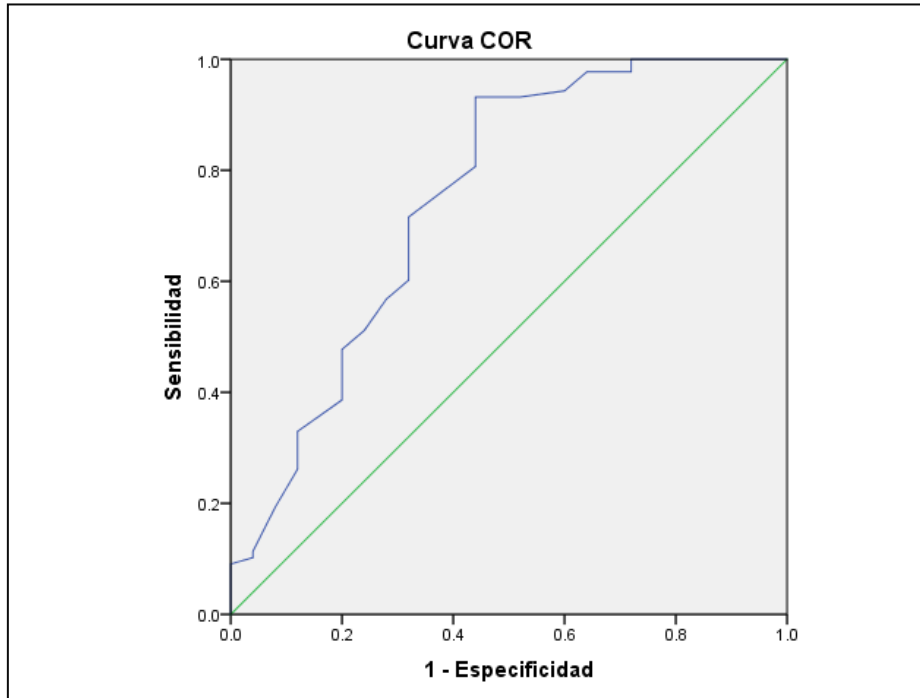
Fuente: datos tomados de la hoja de recolección de datos.

El análisis de la curva de correspondencia (curvas ROC) mostró que el punto de corte para el CST fue de 7.95 mg/dl que concuerda con un puntaje en la escala de APACHE II mayor a 8 puntos en la predicción de PA severa (ver Figura 1).

Los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RVN) para el CST \leq 7.95 mg/dl como factor pronóstico de PA severa fue: 56%, 93.8%, 70%, 88.17%, 8.21 y 0.27, respectivamente. Los datos presentados se obtuvieron a través de una tabla de contingencia en relación a la escala de APACHE II con un puntaje \geq 8 puntos como indicador de PA severa (Tabla 3).

Gráfico No. 1

Curva ROC de los niveles de CST en las primeras 24 horas de admisión para la predicción de pancreatitis aguda severa.



Fuente: datos tomados de la hoja de recolección de datos.

Tabla No. 3

Distribución de los pacientes con pancreatitis aguda severa y no severa según nivel de CST y APACHE II

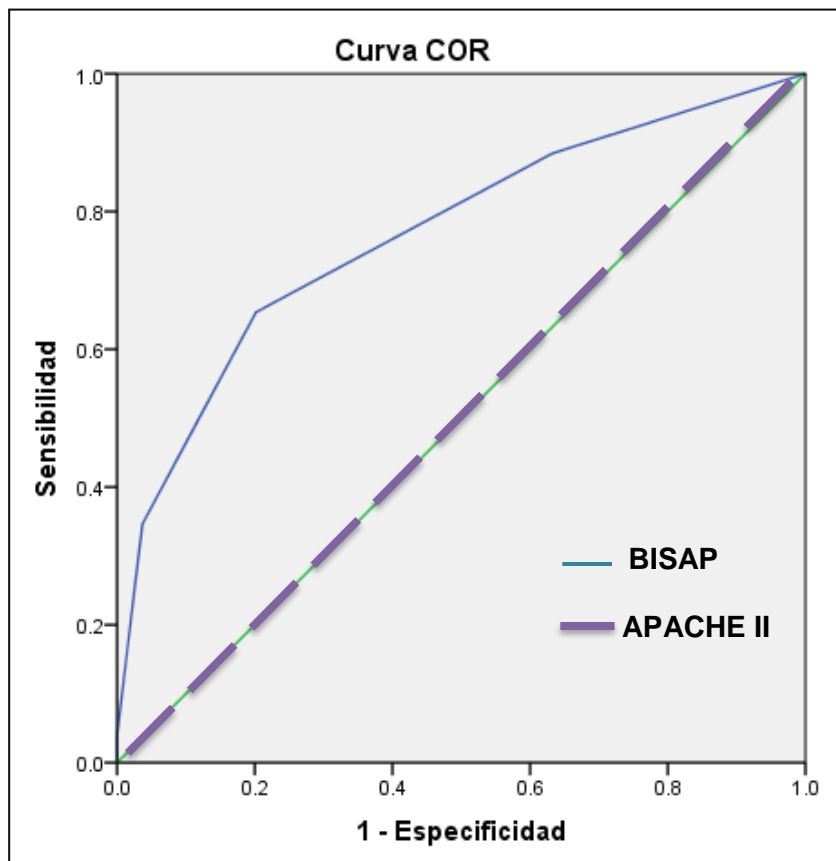
		APACHE II		Total	
		≤ 8	≥ 8		
		puntos	puntos		
Calcio	≥ 7.95 mg/dl	Recuento	82	11	93
		% dentro de Calcio	88.2%	11.8%	100.0%
	≤ 7.95 mg/dl	Recuento	6	14	20
		% dentro de Calcio	30.0%	70.0%	100.0%
Total	Recuento	88	25	113	
	% dentro de Calcio	77.9%	22.1%	100.0%	

Fuente: datos tomados de la hoja de recolección de datos.

Con el objetivo de comparar, se obtuvo los valores de la escala de APACHE II y BISAP siendo necesario el análisis con curvas ROC para determinar los puntos de corte óptimos para estas dos escalas pronósticas. Los resultados se asemejan a los obtenidos en otras publicaciones. (7) Se identificó que el valor óptimo mayor o igual a 8 puntos para la escala de APACHE II ofrece S y E del 100% en este estudio y para la escala de BISAP mayor o igual a 2 puntos con S 65.4% y E 79.8% (ver Figura 2 y Tabla 4).

Gráfico No. 2

Curva ROC de la escala de APACHE II y BISAP en las primeras 24 horas de admisión para la predicción de pancreatitis aguda severa.



Fuente: datos tomados de la hoja de recolección de datos.

Tabla No. 4

**Análisis de curvas ROC de calcio sérico total (CST), APACHE II y BISAP
para pancreatitis aguda severa**

Variable	Valores	Sensibilidad	Especificidad	ABC	IC 95%	p<.05
CST (mg/dl)	≤7.95	56%	93.2%	0.75	.63-.87	<.01*
APACHE II	≥8 pts	100%	100%	1	1-1	<.01*
BISAP	≥2 pts	65.4%	79.8%	0.76	.65-.87	0.05

Fuente: datos tomados de la hoja de recolección de datos.

En la población de estudio los pacientes con un CST ≤ 7.95 mg/dl, el riesgo relativo para el desarrollo de PA grave aumenta de manera significativa. A partir de la tabla de contingencia realizada para evaluar la S y E se determinó que el RR es de 4.9 (IC 95% 3.16 – 11.05).

VI. DISCUSION Y ANÁLISIS

La identificación confiable de los pacientes con PA grave en etapas tempranas es complicada y, a pesar de que las escalas de BISAP y APACHE II son ampliamente utilizadas, tienen inconvenientes que dificultan su uso e interpretación como pruebas pronósticas de severidad. La toma de decisiones por medio del uso de pruebas diagnósticas requiere una adecuada interpretación de los resultados obtenidos y el conocimiento de sus propiedades, principalmente a partir de la S, E, VPP, VPN, RVP y RVN.

La escala de APACHE II es una prueba con adecuada sensibilidad en el presente estudio, pero difiere de otros estudios donde se ha incluido mayor número de pacientes siendo menos sensible que la escala de BISAP o Ranson, pero cuando se consideran los puntos de corte óptimos, es más específica, y su VPP es mayor.

En este estudio, se encontró que la escala de APACHE II es altamente sensible y específica, lo que contrasta con la escala de BISAP, esto es a partir de la nueva clasificación de severidad de PA. Así mismo, de forma aislada al realizar una tabla de 3 x 3 entre esta escala y el grado de severidad de la PA según la clasificación de Atlanta se obtuvo un valor de *kappa* de 0.79 (>0.70), que da a conocer una asociación adecuada. Considerando lo anterior se utilizó la escala de APACHE II con un puntaje ≥ 8 para la búsqueda del punto de corte óptimo para el CST.

La limitación más importante para el uso de la escala de APACHE II es que su cálculo es complejo y requiere equipamiento que puede no estar disponible en la mayor parte de las unidades médicas. Por otra parte, es necesario hacer notar que cuando se consideran puntos de corte más estrictos, algunas de estas ventajas de la escala se pierden, al menos cuando se utiliza la nueva clasificación de la PA. El no disponer de las pruebas necesarias para obtener el puntaje constituye un retraso significativo para los pacientes con PA grave, ya que en este tiempo se puede llevar a cabo reanimación hídrica o búsqueda de espacios para manejo en la UCI. En cualquier caso, en la nueva versión de los criterios de Atlanta se indica que los pacientes con PA moderadamente grave y PA grave se traten de la misma manera hasta que sea posible una clasificación precisa, y con otras escalas como la de Ranson como criterio único no es posible hacer ninguna predicción antes de 48 h.

Con respecto al CST, en el presente estudio encontramos el punto de corte de 7.5 mg/dl, podría ser utilizado como una prueba pronóstica de severidad de PA, aunque su valor de

sensibilidad (56%) contrasta con la escala de APACHE II, pero fue superior en la especificidad (93.2%) observada para la escala de BISAP. Además, el VPP fue de un 70%. Una concentración de CST inferior a 7.5 mg/dl y un puntaje de APACHE II ≥ 8 se correlaciona significativamente con la PA grave según la clasificación de Atlanta ($p < 0.001$).

Las repercusiones del uso de la nueva clasificación de Atlanta en los resultados del presente estudio requieren comentarios adicionales. En primer lugar, condujo a una disminución de los casos etiquetados como PA severa, esta situación impacta inmediatamente en las propiedades de las pruebas y los criterios diagnósticos, pues es bien conocido que, aunque la sensibilidad y especificidad son independientes de la prevalencia, los valores predictivos y las razones de verosimilitud no lo son. Incluso las pruebas diagnósticas más sensibles y específicas dan una gran cantidad de falsos positivos cuando se utilizan para diagnosticar enfermedades con baja prevalencia. Por otra parte, el hecho de que la nueva clasificación ya no plantee una dicotomía, sino un continuo de severidad de la enfermedad, produce complicaciones cuando se pretende interpretar los resultados de las pruebas diagnósticas en forma tradicional. Es posible, en principio, optar por 2 soluciones: seguir utilizando los resultados en términos de severidad y olvidar la zona de incertidumbre que plantea la PA moderadamente severa, o se puede tratar la PA moderadamente severa como si fuera PA severa, tal como lo plantea el consenso internacional que propuso la nueva clasificación. Pero es conveniente recordar que la PA severa está asociada a una mayor mortalidad y complicaciones que requieren alternativas de tratamiento distintas por lo cual nos parece útil manejar las pruebas diagnósticas precisamente como un continuo. Al analizar el RR para el CST de 7.95 mg/dl se identificó que es de 4.9 para el desarrollo de PA severa, si esta característica se confirma en trabajos posteriores, las pruebas nos darían, más que la probabilidad de un diagnóstico, la probabilidad de que el paciente evolucione a cierta condición de severidad de la PA. Este conocimiento permitirá al médico tratante prever medidas terapéuticas y estudios adicionales en caso de que el paciente evolucione a estados de mayor severidad.

Se identificaron limitaciones en el presente estudio. La primera, el no disponer en la mayoría de los pacientes del valor de albúmina sérica para efectuar una corrección en el nivel de CST; segunda, la inclusión de un mayor número de pacientes; y tercera, la ausencia de valores de PTH.

Por último, haremos notar que el uso del CST podría estar al alcance de una gran proporción de los centros de atención hospitalaria, pero son menos los que cuentan con los recursos para utilizar la escala de APACHE II y otros marcadores de severidad de PA, como la proteína C reactiva, entre otros. Su uso como factor pronóstico de severidad en PA sería valiosa para identificar a las personas que requieren el apoyo de un centro de referencia.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 El género femenino presentó la mayoría de casos con pancreatitis aguda y la principal etiología fue de origen biliar y alcohólica.
- 6.1.2 El punto de corte óptimo del calcio sérico total que se correlaciona con pancreatitis aguda severa fue de 7.95 mg/dl.
- 6.1.3 Utilizando la tabla de contingencia a partir del punto de corte para el calcio sérico total se identificó: sensibilidad 56%, especificidad 93.8%, valor predictivo positivo 70%, valor predictivo negativo 88.17%, razón de verosimilitud positiva 8.21 y negativa 0.27.
- 6.1.4 El riesgo relativo para el desarrollo de pancreatitis aguda severa a partir de un valor de calcio sérico total ≤ 7.95 mg/dl fue de 4.9 (IC 95% 3.16 – 11.05).

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Promover el nivel de CST como parámetro indicador de severidad de PA para la oportuna referencia de los pacientes a un centro asistencial de tercer nivel.

- 6.2.2 Continuar el estudio para obtener una población más significativa de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda en el Hospital Roosevelt.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bradley, EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* [Internet]. 1993 May 1;128(5):586–90.
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* [Internet]. 2013 Jan 1;62(1):102–11.
3. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Sep;108(9):1400–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.218>
4. Guidelines WGIAP. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2013 Jul;13(4, Supplement 2):e1–15.
5. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An Assessment of the Severity of Interstitial Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Dec;9(12):1098–103.
6. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A Conservative and Minimally Invasive Approach to Necrotizing Pancreatitis Improves Outcome. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Oct;141(4):1254–63.
7. Gutiérrez-Jiménez AA, Castro-Jiménez E, Lagunes-Córdoba R. [Total serum calcium and corrected calcium as severity predictors in acute pancreatitis]. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2016 Oct 22];79(1):13–21.
8. Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo C a. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas*. 2007;35(4):302–7.
9. Sagastume Carías DD, Nájera Flores, Sonia Melina (coaut.), Méndez Chaclán ER (coaut. . Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con pancreatitis aguda: estudio retrospectivo-descriptivo realizado en los hospitales: General San Juan de Dios, Roosevelt, Pedro de Bethancourt en Antigua Guatemala y de Enfermedad Común del Instituto Guatemalt. USAC. 2012.

10. Mark Feldman, MD; Lawrence S. Friedman, MD; Lawrence J. Brandt M. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2016. 969-993 p.
11. Banks PA, Freeman ML. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Oct;101(10):2379–400.
12. Cochior D, Constantinoiu S, Copăescu C, Șerbănoiu D, Birlă R, Boeriu M. Clinical importance of the determinant-based classification of acute pancreatitis severity. *Chirurgia (Bucur)* [Internet]. 2013;108(5):631–42.
13. Spanier BWM, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ. Trends and forecasts of hospital admissions for acute and chronic pancreatitis in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008;20(7).
14. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the Epidemiology of the First Attack of Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas* [Internet]. 2006;33(4).
15. Fagenholz PJ, Castillo CF-D, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo Jr. CA. Increasing United States Hospital Admissions for Acute Pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2007 Jul;17(7):491.e1-491.e8.
16. Lankisch PG, Weber–Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsevere Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 Jun;7(6):702–5.
17. Schepers NJ, Besselink MGH, Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bruno MJ. Early management of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2013;27(5):727–43.
18. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* [Internet]. 2005 May 1;54(suppl 3):iii1-iii9.
19. Chen J, Fukami N, Li Z. Endoscopic approach to pancreatic pseudocyst, abscess and necrosis: Review on recent progress. *Dig Endosc*. 2012;24(5):299–308.
20. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity: An International Multidisciplinary Consultation. *Ann Surg* [Internet]. 2012;256(6).

21. Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis*. Crit Care Med [Internet]. 2002;30(6).
22. KNAUS W, DRAPER E, WAGNER D, ZIMMERMAN J. APACHE II: A severity of disease classification system. [Internet]. Vol. 13, Crit Care Med. (C) Williams & Wilkins 1985. All Rights Reserved.: ICU Research Unit, Departments of Anesthesiology and Computer Medicine. The George Washington University Medical Center. Washington, DC.; 1985. p. 818–29.
23. Marshall JC, Cook DJ, Christou N V, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med [Internet]. 1995;23(10).
24. 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 [Internet]. 2008 Dec 1;57(12):1698–703.
25. Hyun JJ, Lee HS. Experimental models of pancreatitis. Clin Endosc. 2014;47(3):212–6.
26. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet [Internet]. 4AD Jul 10;386(9988):85–96.
27. Lerch MM, Gorelick FS. Models of Acute and Chronic Pancreatitis. Gastroenterology [Internet]. 2013 May;144(6):1180–93.
28. Chris E. Forsmark; Gardner TB. Prediction and Management of Severe Acute Pancreatitis. New York: Springer Science; 2015.
29. Lin GG, Scott JG. NIH Public Access. 2012;100(2):130–4.
30. Slomp J, van der Voort PHJ, Gerritsen RT, Berk JAM, Bakker AJ. Albumin-adjusted calcium is not suitable for diagnosis of hyper- and hypocalcemia in the critically ill. Crit Care Med [Internet]. 2003;31(5).
31. Ahmed A, Azim A, Gurjar M, Baronia AK. Hypocalcemia in acute pancreatitis revisited. Indian J Crit Care Med [Internet]. 2016 Mar;20(3):173–7.
32. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: Updates in diagnosis and management for primary care Can Fam Physician [Internet]. 2012 Feb 1;58(2):158–62.

33. Benzarouel D, Hasni K, Ashab H, El Hattaoui M. Une cause réversible de la cardiomyopathie dilatée : l'hypocalcémie. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* [Internet]. 2014 Apr;63(2):102–6.
34. Li J, Zhou R, Zhang J, Li Z-F. Calcium signaling of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of pancreatitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Nov 21;20(43):16146–52.
35. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: A pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2001;37(4):689–98.
36. Ammori BJ, Barclay GR, Larvin M, McMahon MJ. Hypocalcemia in Patients with Acute Pancreatitis: A Putative Role for Systemic Endotoxin Exposure. *Pancreas* [Internet]. 2003;26(3).
37. Condon JR, Ives D, Knight MJ, Day J. The aetiology of hypocalcaemia in acute pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 1975;62(2):115–8.
38. McMahon MJ, Woodhead JS, Hayward RD. The nature of hypocalcaemia in acute pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 1978;65(3):216–8.
39. Ryzen E, Rude RK. Low intracellular magnesium in patients with acute pancreatitis and hypocalcemia. *West J Med* 1990 Feb;152(2):145–8.
40. Whitted AD, Dube P, Komolafe BO, Davis Jr. RC, Soberman JE, Weber KT, et al. A Dyshomeostasis of Electrolytes and Trace Elements in Acute Stressor States: Impact on the Heart. *Am J Med Sci* [Internet]. 2010 Jul;340(1):48–53.
41. Egi M, Kim I, Nichol A, Stachowski E, French CJ, Hart GK, et al. Ionized calcium concentration and outcome in critical illness*. *Crit Care Med* [Internet]. 2011;39(2).
42. Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh C-H, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Crit Care* [Internet]. 2013 Jun 4;17(3):R106–R106.
43. O'Reilly DA, Witt H, Rahman SH, Schulz H-U, Sargen K, Kage A, et al. The SPINK1 N34S variant is associated with acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008;20(8).
44. Zeng Y, Lu Y, Huang C, Wang X, Zhang W. Impact of Hypertriglyceridemia on the Outcome of Acute Biliary Pancreatitis. *Am J Med Sci* [Internet]. 2014 Nov;348(5):399–402.

45. Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, VanBerge-Henegouwen GP, Go PMNYH, Breeders IAMJ, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology*. 2005;41(4):738–46.
46. Clemens DL, Wells MA, Schneider KJ, Singh S. Molecular mechanisms of alcohol associated pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol* [Internet]. 2014;5(3):147–57.
47. Apte M V., Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(12):1816–26.
48. Yang D, Draganov P V. Indomethacin for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prophylaxis: Is it the magic bullet? *World J Gastroenterol*. 2012;18(31):4082–5.
49. Klein SD, Affronti JP. Pancreas divisum, an evidence-based review: part I, pathophysiology. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2004 Sep;60(3):419–25.
50. Yadav D, Whitcomb DC. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 Mar;7(3):131–45.
51. Kota SK, Krishna SVS, Lakhtakia S, Modi KD. Metabolic pancreatitis: Etiopathogenesis and management. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2013;17(5):799–805.
52. Takeda K, Mikami Y, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M, Ishibashi T, et al. Pancreatic Ischemia Associated With Vasospasm in the Early Phase of Human Acute Necrotizing Pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2005;30(1).
53. Hotz HG, Foitzik T, Rohweder J, Schulzke JD, Fromm M, Runkel NSF, et al. Intestinal microcirculation and gut permeability in acute pancreatitis: early changes and therapeutic implications. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 1998;2(6):518–25.
54. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 2006;93(5):518–30.
55. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, et al. Faster Rate of Initial Fluid Resuscitation in Severe Acute Pancreatitis Diminishes In-Hospital Mortality. *Pancreatology* [Internet]. 2009;9(6):770–6.
56. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Cox M, Mackenzie T, Robinson S, et al. Early Fluid Resuscitation Reduces Morbidity Among Patients With Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Aug;9(8):705–9.

57. Nasr JY, Papachristou GI. Early Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis: A Lot More Than Just Fluids. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Aug;9(8):633–4.
58. Talukdar R, Vege SS. Early management of severe acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(2):123–30.
59. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's Solution Reduces Systemic Inflammation Compared With Saline in Patients With Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Aug;9(8):710–717.e1.
60. Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(13):1639–44.
61. Heinrich S, Scha M. Evidence-Based Treatment of Acute Pancreatitis A Look at Established Paradigms. 2006;243(2):154–68.
62. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic Antibiotic Administration Reduces Sepsis and Mortality in Acute Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Pancreas* [Internet]. 2001;22(1).
63. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):104–10.
64. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Mar 1;46(3):261–70.
65. Petrov MS, Kukosh M V, Emelyanov N V. A Randomized Controlled Trial of Enteral versus Parenteral Feeding in Patients with Predicted Severe Acute Pancreatitis Shows a Significant Reduction in Mortality and in Infected Pancreatic Complications with Total Enteral Nutrition. *Dig Surg* [Internet]. 2006;23(5–6):336–45.
66. Eckerwall GE, Tingstedt BBÅ, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—A randomized clinical study. *Clin Nutr* [Internet]. 2007 Dec;26(6):758–63.
67. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, et al. Meta-analysis: Total Parenteral Nutrition Versus Total Enteral Nutrition in Predicted Severe Acute Pancreatitis. *Intern Med*. 2012;51(6):523–30.

68. Dick JF, Gardner TB, Merrens EJ. Acute pancreatitis: New developments and strategies for the hospitalist. *J Hosp Med* [Internet]. 2016;11(10):724–9.

VIII. ANEXOS

Anexo No. 1

PARÁMETROS A CONSIDERAR PARA SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS)
Características de los pacientes Edad > 55 años La obesidad (IMC > 30 kg / m ²) Alteración del estado de alerta Enfermedades coexistentes Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica Dos o más de los siguientes Pulso > 90 / min Respiraciones > 20 / min o PaCO ₂ < 32 mm Hg Temperatura > 38 ° o < 36 ° C recuento de glóbulos blancos > 12.000 o < 4000 / mm ³ o > 10% cayados
Hallazgos de laboratorio BUN > 20 mg / dl El aumento de BUN Hematocrito > 44% El aumento de hematocrito Creatinina sérica elevada
Hallazgos radiológicos El derrame pleural (s) Infiltrado pulmonar (s) Acumulaciones de líquido extrapancreáticas múltiples o extensas

Anexo No. 2

CLASIFICACION DE LA PANCREATITIS AGUDA SEGUN LA REVISION DE ATLANTA 2012
Definiciones de los Grados y Severidad de la Pancreatitis
Pancreatitis Aguda Leve No fallo de órganos No complicaciones locales o sistémicas
Pancreatitis Aguda Moderada a Severa Fallo orgánico transitorio (< 48 horas) y/o complicaciones locales o sistémicas* sin persistencia de la falla orgánica.
Pancreatitis Aguda Severa Persistencia de fallo orgánico (> 48 horas) sólo un órgano o multiorgánica.
<i>* Las complicaciones incluye: colecciones de fluido peripancreático, necrosis pancreática y peripancreática (estéril o infectada), pseudoquistes, necrosis amurallada (estéril o infectada).</i>

Anexo No. 3

**BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:
NIVEL DE CALCIO SÉRICO COMO FACTOR PREDICTOR DE PANCREATITIS AGUDA**

No. De Registro		Fecha de Ingreso:			
		Fecha de Egreso:			
Nombres:		Apellidos:			
Edad:		Género:	MASCULINO	FEMENINO	
Procedencia:		Residencia:			
Factores de Riesgo:		Tiempo de evolución de síntomas (horas)			
CCC		Síntomas y signos:			
DM		Dolor abdominal			
IRC		Náuseas			
Alcoholismo crónico		Vómitos			
Tabaquismo		Fiebre			
Otros		Ictericia			
Etiología		Otros			
Alcólica		FC			
Litiasis biliar		PA sistólica			
Hipertrigliceridemia		PA diastólica			
Autoinmune		PAM			
Idiopática		Temperatura			
Medicamentos		FR			
Post ERCP		Insuficiencias orgánicas graves:	SI	NO	
Otra causa:		Cual (es):			
Resultados de laboratorio:		Diagnóstico por imágenes			
Leucocitos		Ultrasonido	SI	NO	
Hemoglobina:		Resultado:			
Hematocrito:		TAC:	SI	NO	Baltazar
Plaquetas:		Resultado:			
Amilasa:		Complicaciones:			
Lipasa:		Derrame pleural			
Triglicéridos		Ileo paralítico			
Creatinina:		Flemón pancreático			
Sodio		Absceso pancreático			
Potasio		Pseudoquiste pancreático			
Calcio:		Hemorragia pancreática			
Albumina:		Shock			
Calcio corregido:		Muerte			
LDH:		Otro:			
TGO:					
TGP:		Condición egreso:	vivo	muerto	
FiO2:		Causa de muerte:			
HCO3:		Sepsis			
pH:		Shock			
		SDRA			
Escalas de ingreso:		FMO			
APACHE II		Otra:			
Ranson					
BISAP		Días de hospitalización:			

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "**Nivel de calcio sérico total como factor predictor de severidad en pancreatitis aguda**" para pronósticos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala, lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.