



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE
SEVERIDAD TOMOGRÁFICO
MODIFICADO COMO MARCADORES
DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL
DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA
PANCREATITIS AGUDA

TESIS DOCTORAL

BARCELONA 2022

PIERO ALBERTI DELGADO

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA | PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIRUGÍA Y CIENCIAS
MORFOLÓGICAS



Facultad de Medicina
Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

TESIS DOCTORAL

**LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO
MODIFICADO COMO MARCADORES DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL
DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA**

DOCTORANDO

Piero ALBERTI DELGADO

DIRECTOR

Joaquim BALSELLS VALLS

CODIRECTOR Y TUTOR


Manuel ARMENGOL CARRASCO

ÍNDICE

1. AGRADECIMIENTOS	5
2. ABREVIATURAS	7
3. RESUMEN	11
3.1. ANTECEDENTES	12
3.2. OBJETIVOS	12
3.3. METODOLOGÍA	12
3.4. RESULTADOS	13
3.5. CONCLUSIONES	14
4. INTRODUCCIÓN	15
4.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS AGUDA	16
4.2. ETIOLOGÍA	17
4.3. FISIOPATOLOGÍA	20
4.4. DIAGNÓSTICO Y GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA	21
4.5. ESTADO ACTUAL DE LA PANCREATITIS AGUDA EN EL HOSPITAL VALL D´HEBRON	22
4.6. PREDICCIÓN DE LA GRAVEDAD	24
4.6.1. LOS ÍNDICES DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICOS	24
4.6.2. LA PROCALCITONINA E INFECCIONES INTERCURRENTES	26
5. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	29
6. HIPOTESIS	33
7. OBJETIVOS	35

8. METODOLOGIA	37
8.1. TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES	38
8.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	39
8.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	39
8.4. RECOGIDA DE DATOS	41
8.4.1. VARIABLES GENERALES REGISTRADAS	41
8.4.2. SCORES DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA	41
8.4.3. COMPLICACIONES (LOCALES Y SISTEMICAS) Y PARÁMETROS CLÍNICOS DE GRAVEDAD	42
8.5. DEFINICIONES	42
8.6. MANEJO DE LOS PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA EN NUESTRO CENTRO	44
8.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	45
8.8. ASPECTOS NORMATIVOS: ÉTICA Y PROCESADO DE DATOS	46
9. RESULTADOS	47
9.1. ARTÍCULO 1: <i>Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis. Journal of Digestive Diseases</i>	48
9.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES	48
9.1.2. PREDICCIÓN DE LA GRAVEDAD Y COMPLICACIONES LOCALES	50
9.1.3. ANÁLISIS DEL AUC PARA EL CTSI, MCTSI Y APACHE-II	50
9.1.4. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS AUC	51
9.2. ARTÍCULO 2: <i>The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single center</i>	55
9.2.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES	55
9.2.2. PARÁMETROS DE GRAVEDAD Y COMPLICACIONES LOCALES	57
9.2.3. INFECCIONES TEMPRANAS, NECESIDAD DE ANTIBIÓTICOS Y CPRE	57
9.2.4. ANÁLISIS ROC PARA LAS PRUEBAS DE LABORATORIO Y SCORES DE PREDICCIÓN	58
9.2.5. SENSIBILIDAD (S), ESPECIFICIDAD (E), VALOR PREDICTIVO POSITIVO(VPP)Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN)	62
9.2.6. REGRESIONES MULTIVARIADAS DE FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES EN PANCREATITIS AGUDA	62

10.DISCUSIÓN	65
10.1. ARTÍCULO 1: <i>Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis. Journal of Digestive Diseases</i>	66
10.2. ARTÍCULO 2: <i>The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single center</i>	68
10.3 DISCUSIÓN GLOBAL DE LA TESIS Y APORTE A LA LITERATURA MÉDICA	72
11.CONCLUSIONES	73
12.PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES	75
12.1. BECAS	76
12.2. PUBLICACIONES	76
12.3. COMUNICACIONES	76
13.BIBLIOGRAFÍA	79
14.ANEXOS	87



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

1. AGRADECIMIENTOS

Quiero comenzar esta tesis agradeciendo a las personas más importantes en mi vida: mi familia. Sin ustedes, *nada* de lo conseguido habría sido posible.

A mi papá, por demostrar año tras año su ímpetu y seguir luchando contra todos los problemas de salud. A mi mamá, la persona más fuerte, positiva y vehemente que conozco: tú eres la verdadera responsable de mantener esta familia tan unida.

A Bruno, por siempre tener *él* consejo oportuno; a Franco, por escucharme en los momentos más difíciles; y a Lorena, por haberte convertido en una mujer tan grande como mi mamá. A todos ustedes, los quiero mucho, y nada de lo logrado hubiera sido posible sin su presencia en mi vida.

A Teche (y Bryan), por el apoyo incondicional siempre.


A Mariana, que en poco tiempo te has convertido en mi vida, y dejaste todo por acompañarme a vivir mi sueño.

A Eli Pando, eres la persona que más ha influido en mi carrera como cirujano. Gracias a tus consejos, a tu confianza en mí, a nuestras largas horas de trabajo en bases de datos y presentaciones en congresos, que hemos podido lograr lo soñado. Eres una excelente cirujana, y una de las mejores compañeras de trabajo que alguien puede tener durante su formación.

Al Dr. Armengol, por siempre haber tenido la puerta de su despacho abierta, su apoyo y la dedicación en este proyecto de tesis.

Al Dr. Balsells, por las largas horas de quirófano compartidas, las enseñanzas brindadas, la paciencia y el apoyo en la elaboración de esta tesis.

Y a mis amigos residentes y a todos los que contribuyeron en el desarrollo de la base de datos, muchas gracias.



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

2. ABREVIATURAS

Abreviaturas por orden alfabético

ALT: Alanina aminotransferasa

APACHE-II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*

APEC: *Early biliary decompression versus conservative treatment in acute biliary Pancreatitis*

ARN: Ácido ribonucleico

ASA: *American Society of Anesthesiologists*

ATB: Antibióticos

AUC: Área bajo la curva

BISAP: *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*

CA: Colangitis aguda

CPRE: Colangiopancreatografía retrograda endoscópica

CRM: Colangiografía magnética

CTSI: Índice de severidad tomográfico

DS: Desviación estándar

E: Especificidad

FO: Fallo orgánico

FOM: Fallo orgánico múltiple

FOMP: Fallo orgánico múltiple persistente

FOP: Fallo orgánico persistente

HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron

IC: Intervalo de confianza

IL: Interleuquina

IMC: Índice de Masa Corporal

IPN: Infección de la necrosis pancreática

MCTSI: Índice modificado de severidad tomográfico

OR: *Odds ratio*

PA: Pancreatitis aguda

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

PROCAP: *Procalcitonin-based algorithm for antibiotic use in Acute Pancreatitis*

RMN: Resonancia magnética nuclear

ROC: Curvas de características operativas del receptor

S: Sensibilidad

SIRS: *Systemic Inflammatory Response Syndrome*


TAC: Tomografía contrastada

TNF-a: Factor de Necrosis Tisular alfa

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

3. RESUMEN

3.1 ANTECEDENTES

La pancreatitis aguda (PA) es la enfermedad más frecuente del tracto gastrointestinal que requiere hospitalización. Su incidencia viene incrementándose durante los últimos años a nivel mundial con elevadas tasas de morbimortalidad (20% - 30% de pacientes). Desafortunadamente, aún no existen terapias específicas para su tratamiento, ni tampoco exámenes auxiliares ni *scores* que puedan predecir con altos valores predictivos positivos la evolución de la gravedad de la pancreatitis. Por este motivo, es de suma importancia poder predecir, desde fases tempranas de la enfermedad, el curso y evolución de esta, para poder optar por tratamientos oportunos (inicio de antibioticoterapia, Colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE), etc.).

3.2 OBJETIVOS

Esta tesis doctoral tiene como principal objetivo determinar si el índice de severidad tomográfico (CTSI) al ingreso puede predecir la evolución de la enfermedad y complicaciones locales frente a otros marcadores radiológicos como el índice modificado de severidad tomográfico (MCTSI) y el *score* APACHE-II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*). Por otro lado, se investigará el rol de la procalcitonina (PCT) como marcador pronóstico de la pancreatitis aguda, así como de las infecciones intercurrentes durante su curso y se comparará a otros *scores* reconocidos como la proteína C reactiva (PCR), APACHE-II, BISAP, entre otros.

3.3 METODOLOGIA

Se trata de un estudio observacional de tipo prospectivo de los pacientes que ingresan a nuestro centro por el servicio de urgencias con el diagnóstico de pancreatitis aguda. Se recogen todas las variables de estudio (demográficas, clínicas, analíticas y radiológicas) así también las variables de manejo médico. En ningún caso se realizó cambios a la práctica clínica habitual y se siguieron los protocolos de actuación de nuestro servicio.

Se realizaron pruebas estadísticas tanto paramétricas como no paramétricas, se calculó la sensibilidad y especificidad, así como también se realizó el análisis de cálculo del área bajo la curva (AUC), el índice de Youden, y el análisis multivariado de regresión logística.

3.4 RESULTADOS

El CTSI como el MCTSI mostraron un valor de área bajo la curva (AUC) superior en los parámetros de gravedad y complicaciones locales respecto al APACHE-II. Para el fallo orgánico persistente (FOP), el valor máximo lo alcanzó el CTSI (AUC = 0,749) y, para la mortalidad, el CTSI mostró un AUC = 0,793. En cuanto a las complicaciones locales, para la necrosis pancreática infectada y para la intervención contra la necrosis (cualquier abordaje) el CTSI tuvo valores de AUC más altos (0,883 y 0,862, respectivamente). En el sub-análisis del tipo de intervención contra la necrosis, para el abordaje quirúrgico el CTSI superó tanto al APACHE-II (AUC 0,909 vs AUC 0,677, respectivamente $p = 0,026$) como al MCTSI (AUC 0,909 vs AUC 0,803, respectivamente $p = 0,000$).

Por otro lado, la incidencia de los parámetros de gravedad clínica fue mayor en el grupo con PCT > 0,5 mg/dL en comparación con el grupo con PCT < 0,5 mg/dL para: PA grave, fallo orgánico (FO), fallo orgánico múltiple (FOM), FOP, fallo orgánico múltiple persistente (FOMP), SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) persistente, necesidad de UCI y mortalidad.

Cincuenta y cuatro pacientes desarrollaron una infección durante la estancia hospitalaria. La más frecuente fue la colangitis aguda (CA) en veinte de ellos (37%). El valor del AUC para colangitis aguda fue mayor para la PCT (AUC: 0,738) que en comparación con el resto de los scores de predicción.

En cuanto al uso de antibióticos, ambos grupos (PCT > 0,5 mg/dL y PCT > 0,68 mg/dL) tuvieron mayor incidencia de uso de antibióticos en general. La CPRE urgente fue mayor en pacientes con PCT > 0,68 mg/dL (22,2 % vs. 8,2 % $p=0,015$, OR: 3,179 IC95 %: 1,20–8,35) en comparación con PCT < 0,68 mg/dL.

Al comparar la PCT y la PCR al ingreso, después de realizar la prueba de DeLong, la PCT mostró superioridad sobre la PCR para colangitis (AUC: 0,738 vs 0,501, $p = 0,0387$), la necesidad de prescribir antibióticos (AUC: 0,698 vs 0,576, $p = 0,0394$) y la presencia de FOP (AUC: 0,717 frente a 0,426, $p = 0,0451$).


Finalmente, el análisis de regresión multivariada demostró que la PCT > 0,68 mg/dl al ingreso fue un fuerte factor de riesgo de complicaciones: infecciones globales (OR: 2,878, IC 95%: 1,33 – 6,21), colangitis aguda (OR: 6,206, IC 95% 1,92 – 19,99), intervención frente a necrosis (OR:

5,826, IC 95% 1,40 – 24,14), prescripción de antibióticos (OR: 4,357, IC 95% 1,98 – 9,58), CPRE urgente (OR: 3,480, IC 95% 1,16 – 10,43) y fallo orgánico (OR: 7,627, IC 95% 3,00 – 19.33).

3.5 CONCLUSIONES

Los índices de tomografía tienen valores predictivos más altos en comparación con el APACHE-II para evaluar la mortalidad, el fallo orgánico persistente, el fallo orgánico múltiple persistente y las complicaciones locales.

Los niveles de PCT al ingreso pueden usarse como una prueba de laboratorio confiable para predecir infecciones y la gravedad clínica de la pancreatitis aguda. Además, los niveles elevados de PCT predicen la prescripción de antibióticos, así como la necesidad de una CPRE urgente en pacientes con colangitis clínicamente grave concomitante.



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

4. INTRODUCCIÓN

4.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS AGUDA

La pancreatitis aguda (PA) es la enfermedad del tracto gastrointestinal más común que requiere ingreso hospitalario (1). En los últimos años, su incidencia viene incrementándose tanto a nivel estadounidense (2) como a nivel europeo (3). Tiene una prevalencia estimada de 10-50/100,000 habitantes y una tasa de mortalidad del 6% (4) al 30% (5).

En la gran mayoría de los pacientes, aproximadamente en el 80%, el curso clínico es leve y autolimitado, con una *restitutio ad integrum* (6). Por otra parte, del 20% al 30% de los pacientes experimentan un cuadro clínico grave que está asociado con el fallo orgánico, desarrollo de infecciones extrapancreáticas y necrosis intrapancreática o extrapancreática (7), usualmente requiriendo de cuidados intensivos (UCI), resucitación endovenosa intensiva y soporte hemodinámico (8).

En aquellos pacientes donde se desarrolla necrosis intra o extrapancreática, el riesgo de infección de esta es latente, representando una de las primeras causas de mortalidad tardía (9). Dependiendo de la presencia y extensión de la necrosis, las infecciones pancreáticas se llegan a observar entre un 30% al 70% de pacientes con un incremento considerable de la morbimortalidad (10). En los pacientes en donde la necrosis permanece estéril, la mortalidad aproximada es del 12% frente al 20-30% en pacientes con necrosis pancreática infectada (5,11,12) y 47% si se desarrolla fallo orgánico múltiple (13,14).

Durante las últimas décadas, la mejora en la evaluación diagnóstica, como en el tratamiento, ha cambiado drásticamente el curso clínico y disminuido las complicaciones de la PA (15). En todos los casos de pancreatitis, la resucitación temprana y agresiva con fluidos disminuye la morbilidad y mortalidad (16). Desafortunadamente, aún no existe ninguna terapia farmacológica específica disponible que permita mejorar el curso clínico, en particular para aquellos individuos que desarrollen el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*SIRS, systemic inflammatory response syndrome*) (17). El SIRS persistente se asocia con el FOM y la mortalidad; por tanto, el SIRS persistente es un predictor temprano de la probable gravedad de la PA (18,19). Además, FO, el FOM, las infecciones extrapancreáticas, la extensión de la necrosis pancreática, la infección de la necrosis pancreática (IPN) y la sepsis, son los determinantes de mortalidad de la PA (18). De estos, el fallo orgánico persistente y la IPN son los que mayor

relación tienen con la mortalidad tardía en la PA, por lo que existe una necesidad clínica urgente de determinar los mejores predictores disponibles de estos dos determinantes de gravedad (20).

4.2 ETIOLOGÍA

En la casi totalidad de países europeos, la etiología más común es la biliar (44% – 54%). En segundo lugar, el alcohol (15% – 68%) (3,21) y, en tercer lugar, la idiopática (2 – 23%) (*Figura 1*). La proporción de causas misceláneas (cáncer pancreático, postoperatoria, hiperlipidemia, hiperparatiroidismo, medicamentos) varían entre el 5% al 20% (3). (*Figura 2*) (22).

La incidencia de la PA está en aumento. Existe diferencia significativa entre los distintos países europeos, lo que refleja los distintos factores de riesgo. La incidencia y mortalidad del primer ataque de PA incrementa con la edad. En líneas generales, la pancreatitis aguda biliar es más común en mujeres, la alcohólica en hombres de mediana edad, mientras que la idiopática afecta a ambos sexos de la misma manera (3).

El diagnóstico etiológico de la PA se debe de realizar en base a los datos demográficos (episodios previos, patología litiásica conocida, consumo de alcohol, consumo de medicamentos o drogas, hiperlipidemia, trauma o procedimientos recientes como la CPRE), clínicos (examen físico), analíticos (calcio, trigliceridemia, enzimas hepáticas y de colestasis) e imágenes realizadas durante el primer ataque. La ecografía abdominal es capaz de demostrar la presencia de colelitiasis y/o la dilatación de la vía biliar. Además, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) > 150 U/L dentro de las primeras 48 horas desde el inicio sintomatológico discriminan con un 85% de valor predictivo positivo para el diagnóstico de PA biliar (23).

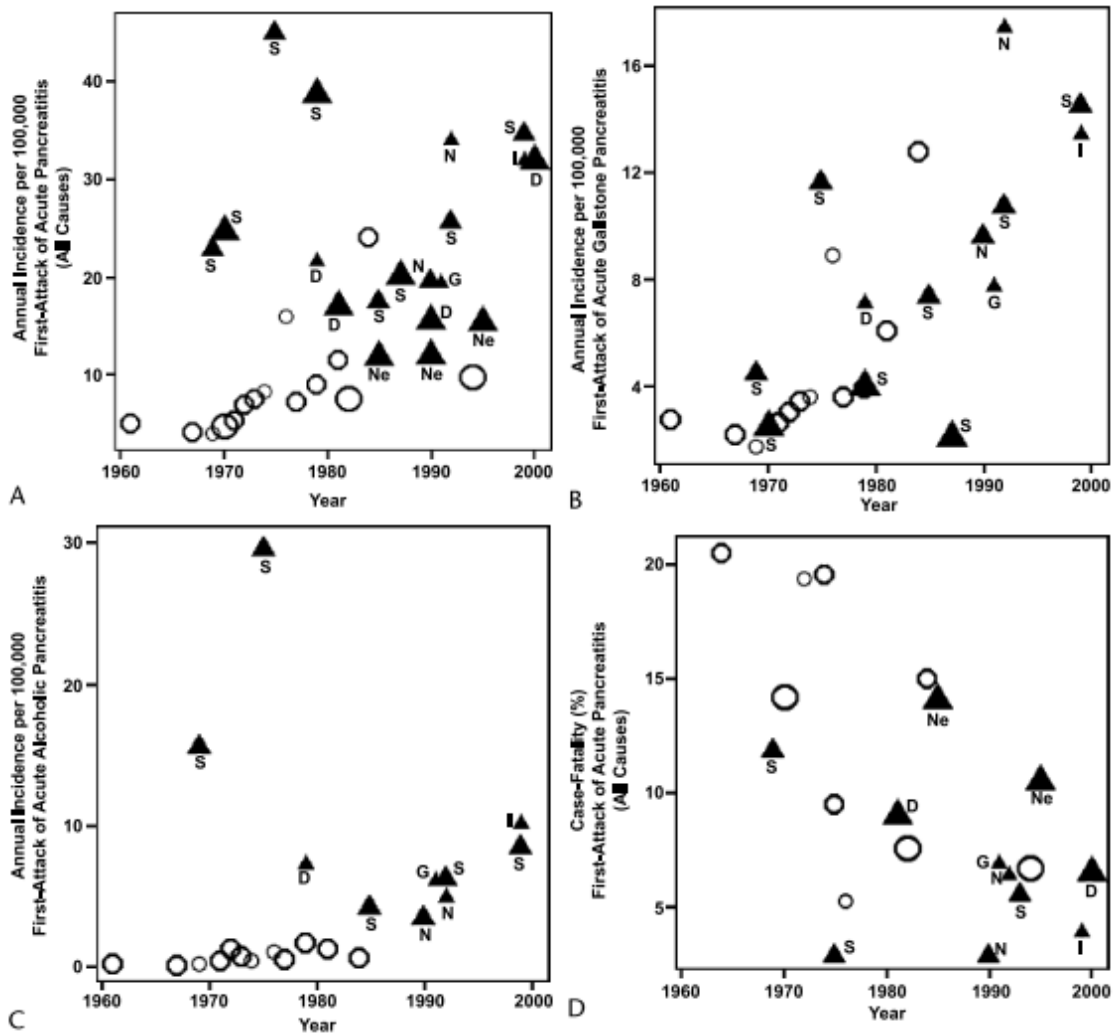


Figura 1: Tendencias en la epidemiología del primer ataque de PA. Parámetros (tasas de incidencia o letalidad) para el primer, último año, y mediados de año de los periodos fueron usados como puntos de datos. El período (años) es representado en el eje x y el resultado en el eje y. Sitio de estudio: O, estudio del Reino Unido; ▲, estudio fuera de Reino Unido. El tamaño del símbolo (círculo o triángulo), indica el tamaño muestral: pequeño 250 casos o menos; mediano, 251 a 1000 casos; grande, más de 1000 casos. Países de estudios fuera del Reino Unido se identifican con en el gráfico por las siguientes letras: D, Dinamarca; G, Alemania; I, Islandia; N, Noruega; Ne, Holanda; S, Suecia. A, incidencia anual del primer ataque de PA (todas las causas) (por 100,000). B, incidencia anual del primer ataque de pancreatitis biliar (por 100,000). C, incidencia anual del primer ataque de pancreatitis alcohólica (por 100,000). D, caso mortal del primer cuadro de PA (%).

Fuente (3): Yadav, Dhiraj; Albert L. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas*. 2006;33(4):323-30.

Biliary	Gallstones, microlithiasis, "biliary sludge"
Alcohol	
Anatomic variants	Pancreas divisum, choledochal cyst, duodenal duplication, santorinicele, duodenal diverticula
Mechanical obstructions to flow of pancreatic juice	Ampullary: benign and malignant tumors, stricture or dysfunction of SOD
	Ductal: stones, strictures, masses (including tumors), mucus (eg, in intraductal papillary mucinous neoplasms), parasites (<i>Ascaris</i>)
Metabolic	Hypercalcemia, hypertriglyceridemia
Drugs	
Toxins	
Trauma	Blunt and penetrating, instrumentation (ERCP, pancreatic biopsy)
Ischemia	Hypotension, arteritis, embolic
Hypothermia	
Infections	Viral (mumps, Coxsackie A, human immunodeficiency virus)
	Bacterial/other: M tuberculosis, mycoplasma
	Parasites (<i>Ascaris</i>)
Venoms (spider, Gila monster)	
Autoimmune	With or without associated autoimmune diseases (sicca syndrome, primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, celiac disease)
Genetic (familial, sporadic)	
Idiopathic	

Figura 2: Causas de Pancreatitis Aguda

Fuente (22): Institute A. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. Gastroenterology. 2007;(132):2022-44

4.3 FISIOPATOLOGÍA

La PA ocurre cuando las enzimas pancreáticas son activadas precozmente dentro del páncreas, llevando a la autodigestión e inflamación de la glándula (24). Este proceso se puede dividir en tres fases distintas (14):

- i. *Activación prematura de la tripsina dentro de las células acinares pancreáticas:* los mecanismos para prevenir la activación del tripsinógeno o reducir la actividad de la tripsina son excedidos (disrupción en la señalización del calcio en las células acinares pancreáticas, escisión del tripsinógeno en tripsina por la hidrolasa lisosomal cathepsina-B así como disminución de la actividad del inhibidor intracelular de la tripsina).
- ii. *Inflamación intrapancreático por varios mecanismos:* activación de la elastasa y fosfolipasa A2, complemento y el sistema kalikreína-kinina (25).
- iii. *Inflamación extrapancreática:* incluyendo el síndrome respiratorio agudo y grave. La inflamación es iniciada con la producción local de mediadores como la interleucina 1, interleucina 6 e interleucina 8 desde neutrófilos macrófagos y linfocitos (2,9).

Además de todos los eventos enzimáticos descritos, la activación de células endoteliales permite la migración transendotelial de leucocitos, que liberan distintos tipos de enzimas (26) así como la generación de radicales libres que perpetúan el daño (27). Por lo tanto, independientemente del factor inicial que desencadena la enfermedad (*Figura 3*), la gravedad del daño pancreático está relacionado con la lesión de las células acinares y con la activación de las células inflamatorias y endoteliales. Complicaciones locales como la necrosis de células acinares, formación de pseudoquistes y abscesos, podrían desarrollarse, así también como lesiones en órganos remotos podrían ocurrir (p.ej pulmón, corazón o riñón) (28). La liberación de todas estas sustancias genera una respuesta inflamatoria en cascada que ulteriormente condiciona un SIRS (29).

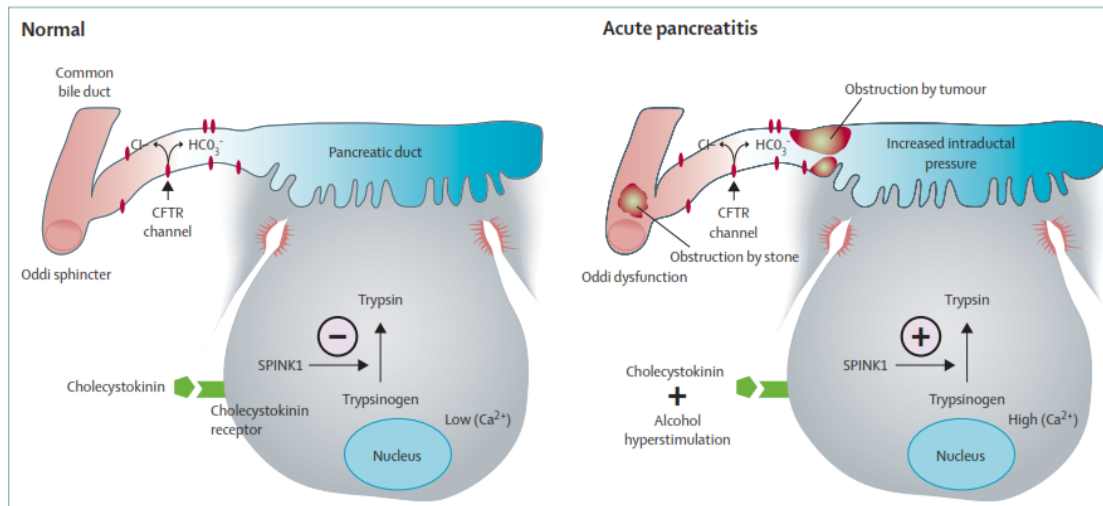


Figura 3: Fisiopatología de la pancreatitis aguda

Fuente (2): Frossard J, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. Lancet. 2008;371:143-52

Por último, la pérdida de la permeabilidad de la barrera intestinal viene cobrando amplia relevancia en la fisiopatología del fallo multiorgánico. La injuria/isquemia por reperfusión y la disminución en la perfusión del territorio vascular esplácnico contribuye a la translocación bacteriana y de múltiples endotoxinas de bacterias Gram negativas, responsable, en teoría, de las infecciones bacterianas graves en las pancreatitis agudas graves (30).

4.4 DIAGNÓSTICO Y GRAVEDAD DE LA PA

El diagnóstico de la PA se basa en la Clasificación de Atlanta revisada en el 2012(31): (i) dolor abdominal de la pancreatitis aguda caracterizado por la aparición súbita, de intensidad alta, localización epigástrica e irradiación en cinturón hacia la región dorsal, (ii) elevación sérica de lipasa/amilasa por lo menos tres veces el valor superior del límite de la normalidad, y (iii) hallazgos radiológicos consistentes con pancreatitis aguda en tomografías contrastadas (TAC) principalmente, menos frecuentemente vistos en ecografías abdominales o resonancias magnéticas (RMN).

La gravedad de la PA se clasifica en leve, moderada-grave, y grave según el score de Marshall (31):

- a) Leve: en la ausencia de complicaciones locales o sistémicas.

- b) Moderada-grave: cuando se desarrolla algún tipo de complicación local (por ejemplo: necrosis pancreática) o exacerbación de alguna enfermedad crónica y/o presencia de fallo orgánico transitorio (menor a 48 horas).
- c) Grave: en la presencia de fallo orgánico persistente (mayor a 48 horas).

4.5 ESTADO ACTUAL DE LA PANCREATITIS AGUDA EN EL HOSPITAL VALL D´HEBRON

Previamente a la realización de este trabajo de tesis doctoral, se realizó un análisis retrospectivo de la situación de la PA en nuestro centro hospitalario (Tabla 1). En el periodo comprendido entre el 1 de noviembre del 2014 al 31 de octubre del 2015, se registraron 1338 ingresos, de los cuales 146 (11%) correspondieron a pacientes con diagnóstico de PA, con una incidencia de 36,5 x 100,000 habitantes. Analizando este grupo, sesenta (41%) fueron de sexo femenino siendo la edad promedio de 66 años (+/- 17DS). La media de estancia hospitalaria fue de 13días (+/- 17DS).

Respecto a la clasificación de la gravedad según los criterios de Atlanta, 106 casos (73%) fueron leves, mientras que 40 (27%) fueron casos moderados-graves y graves. La estancia hospitalaria en los casos leves fue de 7,7 días (\pm 5DS), de 22,6 días (\pm 7DS) en los moderados y de 38,9 días (\pm 31DS) en los graves. La mortalidad global en toda la serie de PA fue del 5,5% (8 de 146 pacientes). La mortalidad por grupos varió notablemente, siendo del 20% en los casos moderados-graves y sin registrar mortalidad alguna en los casos leves. Cuando se estudió únicamente los casos graves, la mortalidad en este grupo ascendió a 8 pacientes (44%). En 37 pacientes (25%) se realizó algún procedimiento, siendo la colecistectomía la más frecuente (13%), seguido de la CPRE (6%) y de la necrosectomía (4%).

La incidencia de la PA en nuestro centro fue muy parecida a las que se reportaron en otros centros de tercer nivel a nivel europeo(32). En cuanto a la mortalidad, nuestra serie alcanzó una tasa de mortalidad global de 5.47%, muy similar en comparación a la literatura mundial quienes consideran tasas aceptables entre 4-10%(33). Sin embargo, con respecto a la mortalidad específica por gravedad, la totalidad de casos ocurrió en el grupo de pancreatitis aguda grave con un total de 44%, rango ligeramente mayor a los reportados en otras series (34).

TABLA 1: Epidemiología de la PA en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática HUVH
Periodo anual: 1 noviembre 2014 - 31 octubre 2015

	n (%)	Gravedad de la PA según Atlanta			valor p
		2012			
		Moderado-			
		Leve n (%)	Grave n (%)	Grave n (%)	
Total ingresos con diagnóstico de PA	146 (100)	106 (72)	22 (15)	18 (12)	
Sexo					0,015 ^a
Femenino	60 (41)	69 (65)	7 (32)	10 (56)	
Masculino	86 (59)	37 (35)	15 (68)	8 (44)	
Edad por rango (años +/- DS)					0,425 ^a
Menores de 50	32 (22)	24 (22,6)	4 (18,2)	4 (22,2)	
De 51 a 75	56 (38)	39 (36,8)	7 (31,8)	10 (55,6)	
mayores de 75	58 (40)	43 (40,6)	11 (50)	4 (22,2)	
Tipo de procedimiento realizado					0,000 ^a
Ningún procedimiento	109 (75)	82 (77,4)	16 (72,7)	11 (61,1)	
Colecistectomía	20 (14)	6 (5,7)	3 (13,6)	0	
CPRE	9 (6)	17 (16)	3 (13,6)	0	
Necrosectomía Quirúrgica	6 (4)	0	0	6 (33,3)	
Otros	2 (1)	1 (0,9)	0	1 (5,6)	
Estancia hospitalaria, días +/- DS	13,7 +/-17,2	7,7 +/-5,7	22,2 +/- 17	38,9 +/-31	
(min-máx.)	(1-94)	(1-33)	(5-79)	(1-94)	0,000 ^b
Mortalidad	8 (5,47)	0	0	8 (44,4)	

DS: desviación standard, PA: Pancreatitis aguda, a: Test de Chi cuadrado, b: Test de Anova.

Por todos los motivos anteriormente descritos, es de suma importancia y relevancia clínica el poder determinar nuevos factores de riesgo, así como *scores* de predicción que permitan anticipar el desarrollo de complicaciones y de mortalidad.

4.6 PREDICCIÓN DE LA GRAVEDAD

La predicción de la gravedad de la enfermedad, así como la identificación de pacientes con PA grave, es importante por muchas razones. Primero, estos pacientes se benefician del traslado oportuno a unidades de cuidado intensivo (UCI) donde pueden recibir fluidos y una resucitación agresiva, además de ser monitorizados frente al desarrollo de fallo orgánico. Segundo, estos pacientes se pueden beneficiar de terapia dirigida: necesidad de nutrición enteral, esfinterotomía endoscópica o el uso antibiótico terapia de amplio espectro (35,36).

Todos los sistemas de puntuación tienen ventajas y desventajas. No todos son capaces de evaluar el curso clínico de la enfermedad y algunos sólo son adecuados para el momento de la presentación inicial (37). Algunas de las variables que conforman estos sistemas de puntuación son factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones y de aumento de la mortalidad. Por ejemplo, un buen número de grandes estudios ha podido demostrar una relación estrecha entre la edad avanzada y la no supervivencia (38–41).

Con el objetivo de poder predecir la gravedad de la PA, así como las probables complicaciones, se han inventado múltiples sistemas de predicción de gravedad que han demostrado buenos resultados durante la práctica clínica (42). Estos existen desde hace aproximadamente medio siglo: Ranson en 1970 describió 11 criterios (43,44), los criterios descritos en Glasgow son 8 (45), mientras que el APACHE-II incorpora 14 criterios clínicos y bioquímicos (46).

Estos sistemas incorporan datos clínicos y bioquímicos y permiten la estratificación y evaluación de la gravedad. A la fecha, los criterios de Ranson, el APACHE-II, el BISAP (*Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*), la tomografía computarizada (CT), el índice de severidad tomográfico, y diversos marcadores bioquímicos como la proteína C reactiva (PCR) son usados para predecir la gravedad de la PA (47–50).

4.6.1 LOS ÍNDICES DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICOS

En 1990, Balthazar *et al* (51,52) introdujeron el índice de severidad tomográfico (CTSI) (Tabla 2). El sistema puntúa la inflamación y la necrosis pancreática y le otorga un valor numérico capaz de predecir la morbilidad y mortalidad de la PA. Sin embargo, tiene ciertas limitaciones al

no incorporar las complicaciones extra-pancreáticas y vasculares, además de reflejar desacuerdo en las puntuaciones entre mismos radiólogos (53–55).

Tabla 2. Índice de Severidad Tomográfico (CTSI) (51)

Índice de Severidad Tomográfico			
<i>Grado de pancreatitis según hallazgos tomográficos (sin contraste)</i>			
A	Normal		0
B	Aumento focal o difuso de la glándula		1
C	Cambios inflamatorios pancreáticos o peripancreáticos		2
D	Colección líquida (única)		3
E	Colecciones múltiples y/o gas retroperitoneal		4
<i>Grado de necrosis pancreática según hallazgos</i>			
A	Sin necrosis		0
B	Necrosis del 30%		2
C	Necrosis del 30 al 50%		4
D	Necrosis mayor al 50%		6
Puntuación	0-3: Baja	4-6: Media	7-10: Alta

Por tal motivo, Mortelet et al (48) simplificaron el CTSI e introdujeron variables como las complicaciones extra-pancreáticas (Tabla 3). Esta nueva clasificación radiológica demostró mejor correlación que la CTSI en cuanto a resultados clínicos, así como complicaciones locales. Son pocos los autores que han validado el índice modificado de severidad tomográfico: existen pocos estudios prospectivos (54,57) que comparen a ambos índices de severidad y sean capaces de demostrar la superioridad de uno frente al otro.

Tabla 3. Índice modificado de severidad tomográfico (MCTSI) (56)

Índice modificado de severidad tomográfico	
<i>Indicador Pronóstico</i>	Puntuación
Inflamación pancreática	
- Páncreas normal	0
- Anomalías pancreáticas intrínsecas +/- cambios en la grasa peripancreática	2
- Colección pancreática o peripancreática o necrosis grasa	4
<u>Necrosis pancreática</u>	
- Ninguna	0
- ≤ 30%	2
- ≥ 30%	4
<u>Complicaciones extrapancreáticas:</u> derrame pleural, ascitis, complicaciones vasculares, complicaciones parenquimatosas, afectación del tracto gastrointestinal	2

4.6.2 LA PROCALCITONINA E INFECCIONES INTERCURRENTES

Las infecciones durante el curso de la PA ocurren en hasta un 25% (49,50). La presencia de esta empeora el pronóstico de la enfermedad con el incremento del riesgo de fallo orgánico, sepsis e incluso el riesgo de desarrollar una infección secundaria de la necrosis pancreática (51).

En situaciones normales, el gen CALC-1 en las células C de la tiroides es inducido por niveles elevados de calcio, glucocorticoides, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, glucagón, gastrina o estimulantes β-adrenérgicas. Toda la PCT formada en las células C tiroideas se convierte en calcitonina, de modo que no se libera PCT a la circulación. Por lo tanto, el nivel de PCT en sujetos sanos es muy bajo (0,05ng/ml), pero la liberación de PCT durante procesos infecciosos es independiente de lo descrito anteriormente (52).

Durante procesos sépticos, la producción de PCT obedece dos mecanismos de elaboración:


- (i) la PCT se sintetiza y libera tras la inducción por lipopolisacáridos (62). Las endotoxinas bacterianas son el principal factor estimulante en la producción de la PCT (62,63).
- (ii) las citocinas inflamatorias (p. ej., TNF-a, IL-1b, IL-2 IL-6) inducen la liberación de procalcitonina por parte de la glándula tiroides, los hepatocitos y los monocitos periféricos (64). Su concentración sérica se correlaciona con la presencia de infección bacteriana, fúngica y sepsis (65,66).

Dicho esto, la PCT tiene implicaciones importantes para identificar SIRS infecciosos y no infecciosos (67). Estudios experimentales en cobayas demostraron que, durante la sepsis, los niveles de ARN mensajero (ARNm) de PCT se aislaron en varios tejidos y células: leucocitos, bazo, riñón, adipocitos, páncreas, colon y cerebro, mostrando un nivel significativamente elevado de ARNm de PCT (59).

Por otra parte, los niveles séricos de PCT parecen estar relacionados según el tipo de bacteria que ocasiona el proceso séptico: las bacterias Gram negativas tienden a inducir niveles séricos más altos de PCT en comparación con bacterias Gram positivas (69,70). Las bacterias Gram positivas activan la vía del *Toll-like receptor 2 (TLR2)* (71,72) mientras que las bacterias Gram negativas están involucradas con la vía del *TLR4*, encargada de producir distintas citosinas inflamatorias, que en última instancia estimulan la transcripción ubicua de ARNm de PCT y la liberación de esta por distintos tejidos (73).

Por lo visto, la procalcitonina sérica se ha propuesto recientemente como un marcador eficaz para las infecciones. Ofrece una alta especificidad y un valor predictivo positivo para diferenciar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica frente a la sepsis (66,74) . Cuando se prueba en otros escenarios clínicos, y se compara con la PCR, la PCT es más sensible y específica para discriminar las causas de inflamación bacterianas de las no infecciosas (66). El aumento de la PCT sérica se correlaciona estrechamente con la respuesta inflamatoria de un huésped a las infecciones microbianas (66,75). Además, los niveles séricos de PCT pueden disminuir con la mejoría clínica (55) y pueden tener un rol en la administración y reducción de

la terapia antibiótica en pacientes (61,77). Además, las pruebas de PCT se obtienen a partir de una muestra de sangre y no están asociadas con el potencial de error de muestreo. Al mismo tiempo, los cultivos bacterianos y fúngicos requieren un mínimo de 48 horas de incubación para ofrecer resultados y pueden verse afectados por tratamientos concomitantes como el uso de antibióticos de amplio espectro (64).



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

5. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS


La pancreatitis aguda sigue siendo la enfermedad del trato digestivo que genera la mayor cantidad de ingresos hospitalarios. Además, su prevalencia continúa en aumento a nivel mundial y aún no existen herramientas diagnósticas sensibles y precisas que permitan valorar en instancias tempranas (primeras 72 horas) la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Por este motivo, la presente tesis tiene como finalidad determinar el uso del *score* de severidad tomográfico y la procalcitonina, como factores diagnósticos y pronósticos de gravedad en el diagnóstico y evolución de la pancreatitis aguda.

En la historia natural de esta enfermedad, la mayoría de los pacientes manifestarán un curso clínico leve, sin presentar fallo orgánico, *SIRS*, o necrosis (e infección) de la glándula pancreática. Este comportamiento ocurre en un aproximado del 80%. El grupo restante, se caracterizará por presentar en etapas tempranas una respuesta inflamatoria sistémica importante, el fallo orgánico transitorio o persistente, y tardíamente complicaciones locales (como la necrosis pancreática), y complicaciones infecciosas (ya sean biliares, extrapancreáticas, y de propia necrosis pancreática). Es en este 20% de población donde es imperativo el diagnóstico temprano y oportuno de las complicaciones clínicas e infecciosas que permitirá realizar seguimiento estrecho (en unidades de cuidados intensivos) y ofrecer tratamientos dirigidos (por ejemplo, antibioticoterapia o CPRE). Esta tesis intentará dar respuesta a esta problemática.

La tomografía computarizada es el *gold standard* en el diagnóstico y seguimiento radiológico en la PA. Permite determinar fácilmente el grado de inflamación y necrosis glandular (cómo extra-pancreática), y brinda información sobre posibles complicaciones sistémicas (derrame pleural, trombosis venosa, ascitis, entre otras). Múltiples *scores* tomográficos existen en la literatura. En el presente trabajo de investigación, comparamos los dos más frecuentes (el CTSI y MCTSI) frente al *score* clásico APACHE-II. Es la intención de esta tesis determinar si los índices de severidad tomográficos son capaces de ofrecer mayor precisión en el diagnóstico y pronóstico de la gravedad no sólo desde la perspectiva radiológica; sino de su capacidad predictiva sobre parámetros de gravedad clínica (como el fallo orgánico y *SIRS* persistente, determinantes de la morbimortalidad en etapas tempranas), así como de complicaciones locales (infecciones y necrosis pancreática, determinantes de la morbimortalidad tardía).

Por otra parte, las infecciones empeoran el pronóstico de la pancreatitis aguda. A la fecha, son pocos los reportes en la literatura donde se estudie a un marcador analítico que sea capaz de predecir el pronóstico clínico y realizar diagnóstico temprano de las infecciones

intercurrentes en el curso de la PA. La presente investigación propone a la procalcitonina como marcador temprano de infección, de gravedad clínica y de necesidad de terapias específicas. En este sentido, los niveles séricos de la PCT permitirán diagnosticar en etapas tempranas a los pacientes que presentarán cuadros infecciosos (bilíares como la colangitis aguda y la colecistitis; extrapancreáticas (bacteriemia, infección del tracto urinario, neumonía, e infección de la vía central venosa), y de la necrosis pancreática), así como la necesidad de prescripción de antibióticos. Esta tesis presenta el primer estudio de la literatura donde los niveles de PCT determinarán la necesidad de CPRE urgente en aquellos pacientes que presenten concomitantemente pancreatitis y colangitis aguda.




LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

6. HIPÓTESIS

6.1 El índice de severidad tomográfico (CTSI) calculado entre las primeras 48 a 72 horas desde el inicio de los síntomas podrá predecir las complicaciones locales y la gravedad clínica de la pancreatitis aguda.


6.2 La procalcitonina (PCT) registrada entre las primeras 72 horas desde el ingreso del paciente en urgencias será un marcador de riesgo de infecciones incluyendo la colangitis aguda, colecistitis aguda, infecciones extra-pancreáticas e infección de la necrosis pancreática.



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

7. OBJETIVOS

1. Comparar la capacidad predictiva del APACHE II con el índice de severidad tomográfica (CTSI) y el índice de severidad modificado (MCTSI) calculados entre las primeras 48 a 72 horas desde el inicio de los síntomas de la pancreatitis aguda, para predecir las complicaciones locales y la gravedad de la pancreatitis aguda
2. Comparar la capacidad predictiva de las escalas tomográficas CTSI y MCTSI para predecir las complicaciones locales y la gravedad de la pancreatitis aguda
3. Analizar el rol de la procalcitonina como marcador pronóstico para las infecciones en la pancreatitis aguda incluyendo la colangitis aguda, la colecistitis aguda, las infecciones extra pancreáticas y la necrosis pancreática infectada
4. Establecer el valor en los niveles de procalcitonina para predecir las complicaciones y las infecciones en la pancreatitis aguda.



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

8. METODOLOGÍA

8.1 TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

Esta tesis se realiza bajo la metodología de compendio de artículos originales que intentan dar respuesta a los objetivos planteados por el investigador principal.

Evaluation of the Modified CT Severity Index (MCTSI) and CT Severity Index (CTSI) in predicting Severity and Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis (Piero ALBERTI, Elizabeth PANDO, Rodrigo MATA, Laura VIDAL, Nuria ROSON, Richard MAST, David ARMARIO, Xavier MERINO, Cristina DOPAZO, Laia BLANCO, Mireia CARALT, Concepción GOMEZ, Joaquim BALSELLS, Ramon CHARCO). *Journal of Digestive Diseases*, 2021 Jan;22(1):41-48. doi: 10.1111/1751-2980.12961. Epub 2020 Dec 22. 2020 Impact Factor: 2,325. Q-4 Gastroenterology & Hepatology (81/92)

El primer artículo es un estudio de una cohorte de pacientes con pancreatitis aguda en donde se realiza una tomografía computarizada entre las primeras 48 a 72 horas desde el inicio de síntomas y se analizan dos scores tomográficos (el índice de severidad tomográfico, CTSI, y el índice modificado de severidad tomográfico, MCTSI). Estos índices se comparan frente al marcador de riesgo APACHE-II para distintos parámetros de gravedad clínica (FOP, FOMP, mortalidad, duración de la hospitalización y necesidad de cuidado intensivos) y complicaciones locales (necesidad de intervención frente a la necrosis e infección de la necrosis). Se realizó un estudio univariado, así como el estudio de predicción del área bajo la curva y la comparación de las AUC según la prueba de DeLong. Es importante recalcar de esta publicación, el hecho que se comparan dos *scores* tomográficos con un *score* clásico clínico-analítico para predecir la intervención frente a la necrosis e infección de la necrosis pancreática, y las complicaciones tardías que son determinantes en la mortalidad del paciente y que pocos estudios recogen.

The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single Center (P. ALBERTI, E.PANDO, R.MATA, A.CIRERA, N.FERNANDES, N.HIDALGO, M.GOMEZ-JURADO, L.VIDAL, C.DOPAZO, L.BLANCO, C.GÓMEZ, M.CARALT, J.BALSELLS, R.CHARCO). *HPB Journal (Oxford)* 2021 Nov 1; S1365-182X(21)01670-1. doi: 10.1016/j.hpb.2021.10.016. 2020 Impact Factor: 3,647; Q-1 Surgery 50/211

El segundo artículo estudia a la procalcitonina como factor pronóstico de infecciones intercurrentes (biliarias, extra-pancreáticas e infección de la necrosis pancreática) durante el curso de la pancreatitis aguda. Lo novedoso de esta publicación es el hecho que se explora la relación entre la PCT y el uso precoz de antibióticos, así como la necesidad urgente de pruebas invasivas (CPRE) siendo el primer estudio que recoge el comportamiento de la PCT durante el curso de la PA e infecciones intercurrentes. Por otro lado, se recogen datos microbiológicos de todos los patógenos aislados y se determinan los niveles séricos de PCT. Se realiza un estudio univariado y multivariado de regresión logística para evaluar la asociación entre la procalcitonina según el valor de corte óptimo (calculado según el índice de Youden), y complicaciones mayores (fallo orgánico, uso de antibióticos, infección en general, colangitis aguda, necesidad de CPRE urgente e intervención frente a la necrosis pancreática infectada).

8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Este es un estudio prospectivo, observacional, no intervencionista de los pacientes ingresados con diagnóstico de PA en el Hospital Vall d'Hebron desde diciembre del 2015 hasta la finalización de los artículos: primer artículo enero 2018; segundo artículo enero 2020. No se realizó ningún cambio a la práctica clínica habitual y se siguieron los protocolos de actuación de nuestro servicio.

8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se realizó el diagnóstico de pancreatitis aguda según la definición de Atlanta 2012:

1. Dolor abdominal característico (de inicio súbito, epigástrico y con irradiación en cinturón).
2. Niveles de amilasa o lipasa tres veces superior al valor normal.
3. Hallazgos radiológicos compatibles (estudio tomográfico contrastado, ecografía abdominal, resonancia magnética).

Criterios de inclusión específicos según artículo publicado:

Artículo 1: *Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis.*

1. La tomografía computarizada con contraste endovenoso se debe realizar entre las 48 y 72 horas desde el inicio de los síntomas.

Artículo 2: *The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single center.*

1. Una determinación de procalcitonina dentro las primeras 72 horas desde la admisión por el servicio de urgencias.
2. Para disminuir el sesgo de selección de incluir en la muestra pacientes con colangitis aguda pura, debe haber una confirmación radiológica obligatoria para confirmar el diagnóstico de pancreatitis aguda.

Criterios de exclusión específicos según artículo publicado:

Artículo 1: *Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis.*

1. Paciente con diagnóstico de pancreatitis crónica complicada con su \geq cuarto episodio de pancreatitis aguda debido a que, cuando existen condiciones crónicas, es más probable que se desarrollen cambios pancreáticos como calcificaciones, anomalías del conducto pancreático, colecciones, pseudoquistes, etc.(78) que pueden afectar el curso de la enfermedad.
2. Enfermedad renal crónica (estadio III-IV).
3. Paciente con más de 96 horas desde el inicio de sus síntomas en la admisión en el servicio de urgencias.
4. Pacientes transferidos desde otras instituciones.

Artículo 2: *The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single center.*

1. Pacientes que no cuenten con confirmación radiológica de pancreatitis aguda.

2. Enfermedad renal crónica (estadio V).
3. CPRE como la etiología de la pancreatitis aguda.

8.4 RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se realizó mediante la introducción de datos en una base de datos codificada desde el día de ingreso del enfermo a través del servicio de urgencias. Se realizó un seguimiento prospectivo y diario por el investigador principal (e investigadores secundarios).

En ningún caso se realizó cambio alguno en el manejo clínico o terapéutico del paciente. Se recogieron todas las variables en relación con la práctica habitual de nuestro centro durante el ingreso hospitalario (prescripción de fármacos y antibióticos, tratamientos intervencionistas radiológicos, endoscópicos o quirúrgicos, así como las complicaciones con relación al ingreso).

8.4.1 VARIABLES GENERALES REGISTRADAS

Se registraron de manera prospectiva las variables demográficas de los pacientes: sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC en kg/m²), clasificación de ASA (*American Society of Anesthesiologists*) y comorbilidades (enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial o antecedentes de infarto de miocardio, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, dislipemia, enfermedad pulmonar crónica).

8.4.2 SCORES DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON PA

Se calcularon distintos *scores* de predicción clínica, analítica y radiológica. En todos los casos se registraron determinaciones de laboratorio generales: hematocrito (%), hemoglobina (gr/dl), leucocitos (mm³), plaquetas (x10⁹/L), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), bilirrubinas totales y derivadas (mg/ml), enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa) (U/L), gammaglutamil transpeptidasa (U/L), fosfatasa alcalina (U/L), electrolitos, calcio sérico (mg/dl), pH, exceso de base, lactato (mg/dl), lactato deshidrogenasa (U/L), creatinina sérica (mg/dl), glucosa (mg/dl), albúmina (gr/dl), tiempo de protrombina (%) y amilasa pancreática (U/L).

Se calculó el BISAP y el APACHE-II en el momento de la admisión por el servicio de urgencias. Se definió el SIRS si cumplía dos o más de los siguientes criterios: temperatura >38°C

o < 36°C, frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto, leucocitos en sangre periférica > 12,000/mm³ o < 4,000/mm³(79).

Se calculó el índice de severidad tomográfico y el índice modificado de severidad tomográfico dentro de las 48-72 horas desde el inicio de los síntomas.

8.4.3 COMPLICACIONES (LOCALES Y SISTÉMICAS) Y PARÁMETROS CLÍNICOS DE GRAVEDAD

Las complicaciones locales incluyen a las colecciones peripancreáticas y necrosis pancreáticas agudas. Las complicaciones sistémicas incluyen las exacerbaciones de las comorbilidades sistémicas de los pacientes.

Los parámetros clínicos de gravedad analizados fueron la gravedad de acuerdo con la clasificación de Atlanta revisada, la presencia de fallo orgánico, el fallo orgánico múltiple, la presencia de fallo orgánico persistente, el fallo orgánico múltiple persistente, el SIRS persistente (mayor a 48 horas), la estancia hospitalaria mayor a 20 días, la necesidad de cuidados intensivos, la necesidad de ventilación mecánica y la mortalidad.

8.5 DEFINICIONES

Infección: se consideró que hubo infección cuando una de las siguientes se presentó en el curso clínico de la PA: infección biliar, infección extrapancreática e infección de la necrosis pancreática.

- a. Infección biliar: colangitis o colecistitis agudas. La colangitis aguda (CA) se definió según reportes previos debido a que las guías de Tokio del 2003 no han sido validadas en el contexto de una PA (80). La colecistitis aguda se definió de acuerdo con las guías de Tokio del 2013 (81) y/o una infección de la vesícula biliar demostrada después del drenaje (cultivo de bilis positivo) percutáneo o quirúrgico.
- b. Infección extrapancreática: se consideró cuando se detectó un cultivo positivo para bacterias o levaduras. Se analizaron las siguientes infecciones extrapancreáticas: bacteriemia, infección del tracto urinario, neumonía o infección del catéter venoso

central. Para la bacteriemia, se extrajeron muestras de sangre cuando la temperatura alcanzó $\geq 38^{\circ}$ centígrados (para cocos coagulasa negativos al menos dos muestras deben de ser positivas). Para neumonía, se requirió el cultivo de esputo positivo más tos, disnea, infiltrados en la radiología y gasometría arterial baja. Cuando los pacientes se encontraban intubados, era obligatorio la presencia de cultivo de esputo positivo. Para infección del catéter venoso central, era imprescindible el cultivo positivo del mismo.

- c. Infección de la necrosis pancreática (IPN): se definió como cultivo positivo a microorganismos después de necrosectomía o drenaje intervencionista (radiológico o endoscópico). La sospecha de infección de la necrosis pancreática ante la presencia de sepsis sin origen extrapancreático a pesar de punción con aguja fina negativa; pacientes con necrosis pancreática y gas con deterioro clínico que no responden al soporte de cuidados intensivos independientemente de la punción con aguja fina (82). Sin embargo, la IPN generalmente ocurre después de las dos semanas, por lo que este evento rara vez se observó durante el ingreso.

Necesidad de antibiótico: se inició antibiótico de amplio espectro tras sospecha clínica y/o tras cultivo positivo. Dividimos el uso en dos grupos: temprano (primeras 72 horas) o tardío (> 72 horas) después del ingreso. En todos los casos se registró el régimen de terapia, día de inicio y motivo de inicio.

Se inició antibiótico tras sospecha clínica o diagnóstico de colecistitis, según las guías de Tokio 2013, y para CA según definición del ensayo APEC (80). Para la IPN iniciamos antibióticos ante la sospecha o confirmación de IPN tras cultivo positivo. En caso de bacteriemia, infección de línea central, infección de vías urinarias, se iniciaba antibiótico cuando se encontraba cultivo positivo (positivo en tinción de gram o cultivo). Para las infecciones respiratorias, los antibióticos se iniciaron cuando se confirmó la infección después de un cultivo positivo o sospecha de infección respiratoria (las definiciones de sospecha de neumonía se basaron en el deterioro clínico de los signos vitales respiratorios basales (frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y hallazgos radiológicos) en un paciente con marcadores inflamatorios PCR o leucocitos elevado). No se utilizaron antibióticos profilácticos.

Los antibióticos se suspendieron cuando no hubo signos de sepsis, normalización de leucocitos y/o reducción significativa (menos de 3 cm) en el tamaño de las colecciones infectadas o necrosis. En caso de colangitis, era obligatorio resolver la causa de la obstrucción de la colangitis para suspender los antibióticos. En caso de colecistitis, si clínicamente existió la remisión de la inflamación de la vesícula biliar, fiebre y normalización de los leucocitos, los antibióticos se discontinuaron después de completar 14 días. En infección de vías urinarias se prescribió un régimen de 10 días de antibióticos. En los casos de bacteriemia, se necesitó un mínimo de 5 días de antibióticos por vía endovenosa, siendo obligatoria la negativización del hemocultivo.

Necesidad de CPRE urgente: el criterio para realizar una CPRE urgente se basó en la sospecha de colangitis aguda grave (83) o cálculos en la vía biliar principal confirmados en la resonancia magnética nuclear o ecografía abdominal con deterioro clínico.

Factores de riesgo para PA grave: Para el análisis multivariado evaluamos los posibles factores de riesgo previamente descritos en la literatura, tales como: edad, enfermedad diabética (insulina o no insulino dependiente), hipertensión arterial y proteína C reactiva > 15 mg/dl. Los factores de riesgo al ingreso evaluados fueron: proteína C reactiva > 15 mg/dl, APACHE-II > 8 puntos, BISAP > 3 puntos (84–87).

8.6 MANEJO DE LOS PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA EN NUESTRO CENTRO

Desde el diagnóstico en el servicio de urgencias se instaló un manejo de fluidoterapia (suero fisiológico) de acuerdo con el peso del paciente con el objetivo de obtener un flujo urinario superior a 0.5ml/kg/hora. La gravedad de la pancreatitis aguda se estableció de acuerdo con los criterios revisados de Atlanta del 2012.

El fallo orgánico se diagnosticó de acuerdo con los criterios de Marshall (88) (puntuación mayor o igual a 2 para los sistemas cardiovascular, respiratorio o renal). Todos los casos con diagnóstico moderado-grave o grave se comentaron con los servicios de cuidados intensivos para valoración y/o cambio de servicio.

Además, en todos los casos de duda diagnóstica, diagnóstico diferencial y/o pancreatitis idiopática, en los casos de pancreatitis moderada-grave y grave, así como para estadiaje, se solicitó al servicio de radiología una TAC. El protocolo radiológico para la valoración pancreática

se basa en la administración de contraste endovenoso y la adquisición de la imagen 35 segundos después. Para los casos de PA leve de etiología biliar (demostrada en la ecografía abdominal al ingreso por el servicio de urgencias) la TAC no se solicitó rutinariamente.

En los casos de sospecha de coexistencia entre colangitis y pancreatitis, se solicitó una colangiografía magnética (CRM); en los casos de colangiopancreatitis grave, se solicitó una CPRE urgente.

En ningún caso se inició la antibioticoterapia profiláctica. En los casos de sospecha de infección de necrosis pancreática precoz (menor de 4 semanas), se siguió la estrategia de retardar el desbridaje, iniciando una terapia antibiótica de amplio espectro y el control estricto de las funciones vitales. Seguido de esto, se realizó el drenaje radiológico o endoscópico, siguiendo el protocolo de *step-up approach*(89). En los casos de requerir necrosectomía quirúrgica, se realizó (de acuerdo con las características antropomórficas, así como la localización de la necrosis) la vía retroperitoneal asistida por laparoscopia (VARD), o necrosectomía quirúrgica por vía anterior.


En todos los casos posibles, se insistió en iniciar la vía oral u enteral. En los casos de fracaso de estas, se solicitó al servicio de nutrición la formulación de nutrición parenteral total.

8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron estadísticas descriptivas para las características basales de los pacientes y los resultados de los parámetros clínicos. Para la comparación de variables cualitativas se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de Student. Para probar la precisión de las pruebas de predicción, se diseñaron las curvas de características operativas del receptor (ROC) y se calculó el área bajo la curva. Los valores de corte óptimos para las pruebas solicitadas en las curvas ROC, se determinaron sobre la base del índice de Youden. Las áreas bajo la curva (AUC) se compararon utilizando la prueba de De Long. Se realizó un análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) según el mejor valor de corte. Se realizó una regresión logística para análisis multivariado. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

8.8 ASPECTOS NORMATIVOS: ÉTICA Y PROCESADO DE DATOS

El presente estudio y la base de datos prospectiva fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Vall d'Hebron (PR (AG) 02/2017) siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki para investigaciones en humanos. Todos los datos de los pacientes fueron codificados de manera prospectiva. El análisis estadístico se realizó con el software comercial SPSS versión 21 (con licencia de la Universidad Autónoma de Barcelona).



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

9. RESULTADOS

9.1 ARTÍCULO 1: *Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis. Journal of Digestive Diseases*

9.1.1 Características clínicas generales

Dentro del período de estudio se incluyeron 304 pacientes con PA. De estos, 149 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y se les realizó una tomografía computarizada. Esta cohorte se comparó con toda la población inicial y no se encontraron diferencias significativas al comparar: edad, sexo, etiología, puntuación APACHE-II, PCR media en mg/dl, PCR ingreso, CTSI y MCTSI. Por lo tanto, podemos esperar que los pacientes del subgrupo a quienes se realizó una tomografía computarizada al ingreso fuera una muestra representativa de la población total.

Las características clínicas generales se describen en la Tabla 4. Noventa y dos pacientes fueron del sexo masculino (61,7%). La etiología más frecuente fue la biliar en 71 pacientes (47,7%). La PCR \geq 15 mg/dL durante el ingreso estuvo presente en 23 pacientes (15,4%). Según la Clasificación de Atlanta revisada de 2012, se encontró PA leve, moderada-grave y grave en 55 (36,9%), 67 (45%) y 27 (18,1%) pacientes, respectivamente.

El CTSI clasificó la gravedad morfológica de la PA en leve en 78 pacientes (52,3%), moderada en 55 pacientes (36,9%) y grave en 16 pacientes (10,7%). Para el MCTSI, la gravedad morfológica fue clasificada como leve en 39 (26,2%) pacientes, moderada en 74 (49,7%) pacientes y grave en 36 (24,2%) pacientes. Treinta pacientes (20,1%) presentaron fallo orgánico persistente, 20 (13,4%) pacientes presentaron fallo orgánico múltiple persistente y 13 pacientes (8,7%) fallecieron.

Tabla 4: Características clínicas generales de la población de cohorte (N = 149)

Variable		N (%)	
Sexo	Hombre	92 (61.7)	
	Mujer	57 (38.3)	
IMC (kg/m ²)		28 +/- 5.8 (18 - 46.3)	
ASA	I	25 (16.8)	
	II	64 (43)	
	III	58 (38.9)	
Comorbilidades	Hipertensión	86 (57.7)	
	Cardiopatía	35 (23.5)	
	Enfermedad renal crónica	14 (9.4)	
	Dislipemia	59 (39.6)	
	Enfermedad pulmonar crónica	24 (16.1)	
	Biliar	71 (47.7)	
	Alcohólica	26 (17.4)	
	Idiopática	33 (22.1)	
	Post CPRE	6 (4)	
	Otras	9 (6)	
CTSI	Leve	78 (52.3)	
	Moderada	55 (36.9)	
	Grave	16 (10.7)	
MCTSI	Leve	39 (26.2)	
	Moderada	74 (49.7)	
	Grave	36 (24.2)	
<i>Gravedad de la Pancreatitis Aguda de acuerdo con Atlanta 2012</i>			
	Leve	55 (36.9)	
	Moderada-grave	67 (45)	
	Grave	27 (18.1)	
Scores de admisión (media +/- DS)	APACHE-II	7.1 +/- 3.8 (0 - 19)	
	PCR (mg/dl)	6.64 +/- 9.2 (0.09 - 42.54)	
	PCR (mg/dL) ≥ 15mg/dl	23 (15.4)	
	CTSI (mediana)	3 (0-10)	
	MCTSI (mediana)	6 (0-10)	

ASA: Sociedad Americana de Anestesiología; CPRE: Colangiopancreatografía retrograde endoscópica; IMC: Índice de Masa Corporal; APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; PCR: Proteína C Reactiva; CTSI: Índice de severidad tomográfica; MCTSI: Índice modificado de severidad tomográfica

Los hallazgos extrapancreáticos estuvieron presentes en 90 (60,4%) pacientes. El hallazgo extrapancreático más común fue el derrame pleural presente en 76 pacientes (51%). Los pacientes que desarrollaron derrame pleural mostraron una mayor incidencia de FOP y muerte, en contraste con los pacientes que no lo hicieron (34,2 % frente a 5,5 %, $p < 0,001$; 15,8 % frente a 1,4 %, $p = 0,002$, respectivamente). El segundo hallazgo extrapancreático más frecuente fue la ascitis, encontrada en 35 pacientes (23,5%). La complicación extrapancreática más grave fue la complicación vascular (14 pacientes). Cuando estaban presentes, la incidencia de FOP, FOMP y muerte fueron las más altas en comparación con cuando no se observaron complicaciones vasculares (64,3 % versus 15,6 % ($p < 0,001$) para FOP, 50% versus 9,6% ($p < 0,001$) para FOMP y 35,7% versus 5,9% ($p < 0,001$) para muerte, respectivamente). La complicación vascular más común fue la trombosis venosa (9 de 14 pacientes). Se produjo trombosis de la vena esplénica en 5 pacientes. La segunda complicación vascular más frecuente fue la compresión del territorio mesentérico-portal por colecciones peripancreáticas y en un caso hipoperfusión del colon transversal.

9.1.2 Predicción de la gravedad y complicaciones locales

Como se muestra en la Tabla 5, la gravedad del CTSI y MCTSI demostró una asociación significativa con los parámetros de gravedad clínicos y reveló una correlación entre la gravedad de los *scores* de imagen y la mayor incidencia de complicaciones locales.

9.1.3 Análisis del AUC para el CTSI, MCTSI y APACHE-II

Tanto el CTSI como el MCTSI mostraron un valor de AUC superior en los parámetros de gravedad y complicaciones locales respecto al APACHE-II (ver tabla 6). Para el FOP, el puntaje máximo lo alcanzó el CTSI (AUC = 0,749) (Figura 1); para el FOMP, el MCTSI mostró el AUC más alto = 0,767 y para la mortalidad, el CTSI mostró un AUC = 0,793. En cuanto a las complicaciones locales, para la IPN y para la intervención contra la necrosis (cualquier abordaje), el CTSI tuvo valores de AUC más altos (0,883 y 0,862, respectivamente). Finalmente, para la necesidad de UCI y hospitalización > 20 días, el MCTSI tuvo mayor AUC (0,711 y 0,716, respectivamente). Para la ventilación mecánica, tanto el CTSI como el MCTSI tuvieron resultados similares (AUC 0,713 y AUC 0,712, respectivamente).

9.1.4 Estudio comparativo de las AUC

El estudio comparativo de AUC se realizó mediante la prueba de DeLong. Al comparar el AUC para necrosis pancreática infectada, el CTSI mostró superioridad sobre MCTSI (AUC 0,883 vs AUC 0,796, respectivamente $p = 0,005$) y sobre APACHE-II (AUC 0,883 vs AUC 0,584, respectivamente $p = 0,000$).

En cuanto a todas las intervenciones frente a la necrosis, el CTSI mostró superioridad sobre APACHE-II (AUC 0,863 vs AUC 0,580, respectivamente $p = 0,000$), así como el MCTSI mostró superioridad sobre APACHE-II (AUC 0,839 vs AUC 0,580, respectivamente $p = 0,000$), sin diferencias estadísticas significativas al comparar el CTSI frente al MCTSI. En el sub-análisis del tipo de intervención contra la necrosis, para el abordaje quirúrgico el CTSI superó tanto al APACHE-II (AUC 0,909 vs AUC 0,677, respectivamente $p = 0,026$) como al MCTSI (AUC 0,909 vs AUC 0,803, respectivamente $p = 0,000$). En el caso del abordaje endoscópico, ambos puntajes radiológicos superaron al APACHE-II (CTSI AUC 0.876 vs APACHE-II AUC 0.501, $p = 0.000$; MCTSI AUC 0.827 vs APACHE-II AUC 0.501, $p = 0.001$), sin diferencia estadística significativa cuando se compararon el CTSI frente al MCTSI.

Tabla 5: Parámetros de gravedad y complicaciones locales según el CTSI y MCTSI

N = 149	CTSI				MCTSI			
	Leve n = 78	Moderado n = 55	Grave n = 16	p	Leve n = 39	Moderado n = 74	Grave n = 36	p
Fallo orgánico persistente, n (%)	7 (9)	11 (20)	12 (75)	0.000	2 (5.1)	12 (16.2)	16 (44.4)	0.000
Fallo orgánico múltiple persistente, n (%)	4 (5.1)	7 (12.7)	9 (56.2)	0.000	0 (0)	8 (10.8)	12 (33.3)	0.000
Hospitalizaciones > 20 días, n (%)	16 (20.5)	27 (49.1)	12 (75)	0.000	6 (15.4)	24 (32.4)	25 (69.4)	0.000
Necesidad de cuidados intensivos (UCI) n (%)	5 (6.4)	7 (12.7)	7 (43.8)	0.000	1 (2.6)	8 (10.8)	10 (27.8)	0.004
Muerte, n (%)	2 (2.6)	4 (7.3)	7 (43.8)	0.000	0 (0)	5 (6.8)	8 (22.2)	0.002
Complicaciones locales								
Intervención frente a la necrosis, n (%)	1 (1.3)	9 (16.4)	11 (68.8)	0.000	0 (0)	5 (6.8)	16 (44.4)	0.000
Endoscópica	0 (0)	4 (7.3)	6 (37.5)	0.000	0 (0)	2 (2.7)	8 (22.2)	0.000
Radiológica	1 (1.3)	4 (7.3)	3 (18.8)	0.014	0 (0)	2 (2.7)	6 (16.7)	0.002
Quirúrgica	0 (0)	2 (3.6)	6 (37.5)	0.000	0 (0)	2 (2.7)	6 (16.7)	0.002
Necrosis infectada, n (%)	0 (0)	7 (12.7)	9 (56.2)	0.000	0 (0)	5 (6.8)	11 (30.6)	0.000

CTSI: Índice de severidad tomográfico; MCTSI: Índice modificado de severidad tomográfico

Tabla 6: AUC para el Índice de Severidad Tomográfico (CTSI), el Índice Modificado de Severidad Tomográfico (MCTSI), APACHE-II para los parámetros de gravedad y complicaciones locales

Parámetro de gravedad	CTSI			MCTSI			APACHE-II		
	AUC	p	95% CI	AUC	p	95% CI	AUC	p	95% CI
Fallo orgánico persistente	0.749	0.000	0.641 – 0.857	0.727	0.000	0.627 – 0.828	0.711	0.000	0.610 – 0.811
Fallo orgánico múltiple persistente	0.761	0.000	0.636 – 0.886	0.767	0.000	0.668 – 0.866	0.707	0.003	0.577 – 0.837
Muerte	0.793	0,000	0,650 – 0,936	0.760	0.002	0.641 – 0.879	0.735	0.005	0.579 – 0.891
Necesidad de UCI	0.704	0.004	0.568 – 0.841	0.711	0.003	0.593 – 0.830	0.622	0.085	0.493 – 0.752
Ventilación mecánica	0.713	0.015	0.544 – 0.882	0.712	0.015	0.582 – 0.841	0.621	0.165	0.446 – 0.796
Hospitalización > 20 días	0.706	0.000	0.618 – 0.795	0.716	0.000	0.630 – 0.802	0.589	0.071	0.495 – 0.683
Complicaciones locales									
Intervención frente a la necrosis	0.862	0.000	0.779 – 0.945	0.839	0.000	0.755 – 0.922	0.584	0.219	0.440 – 0.728
Endoscópica	0.876	0.000	0.789 – 0.963	0.827	0.001	0.715 – 0.939	0.501	0.991	0.320 – 0.683
Radiológica	0.755	0.015	0.590 – 0.921	0.803	0.004	0.670 – 0.936	0.630	0.216	0.418 – 0.842
Quirúrgica	0.909	0.000	0.825 – 0.993	0.803	0.004	0.670 – 0.936	0.677	0.093	0.473 – 0.881
Necrosis infectada	0.883	0.030	0.882 – 0.930	0.796	0.046	0.722 – 0.857	0.584	0.080	0.501 – 0.664

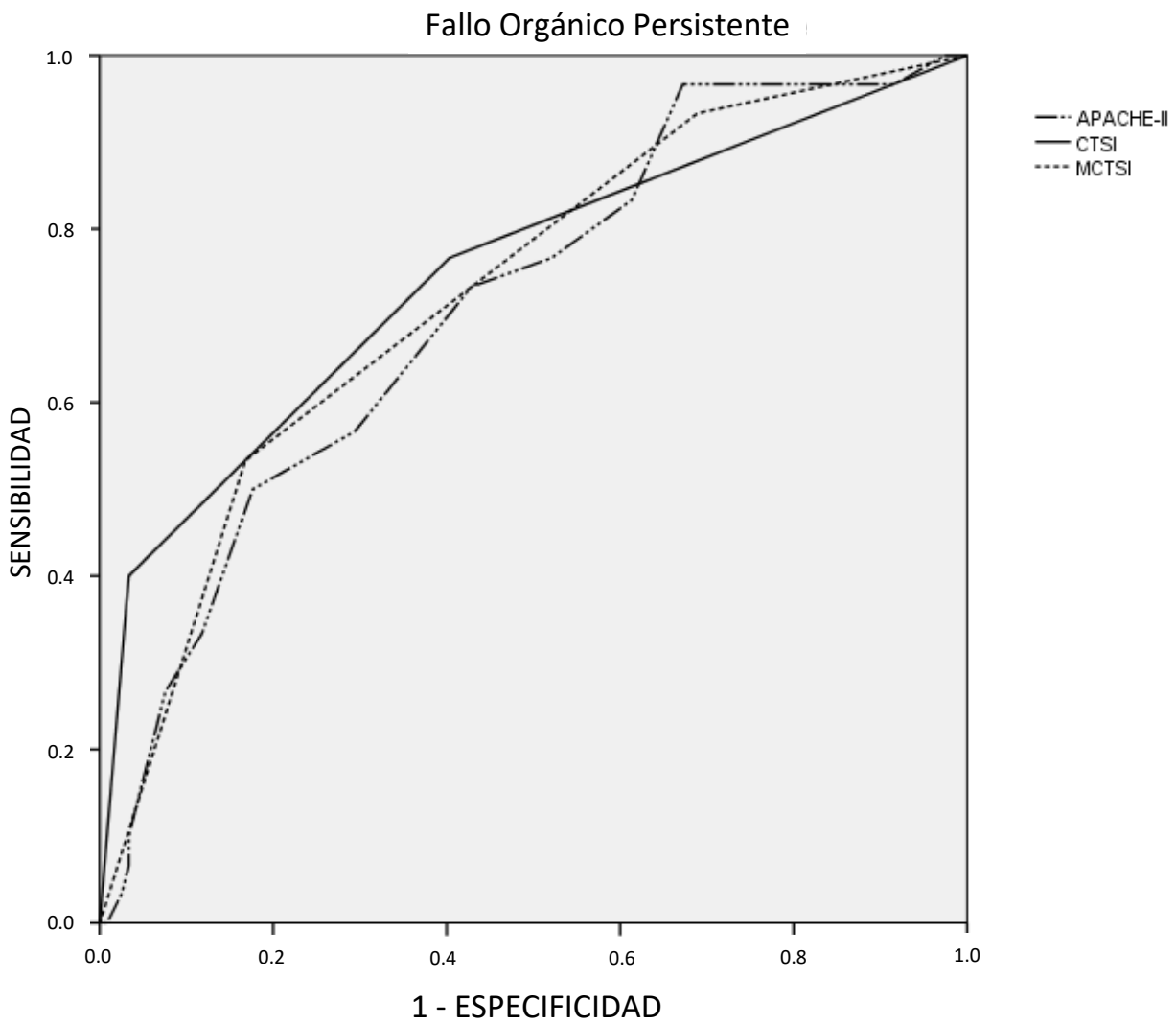


FIGURA 1: Curva de características operativas del receptor (ROC) para fallo orgánico persistente (FOP). Abreviaciones: APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CTSI: Índice de severidad tomográfico; MCTSI: Índice modificado de severidad tomográfico

9.2 ARTÍCULO 2: *The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single center*

9.2.1 Características clínicas generales

Desde diciembre del 2015 hasta enero del 2020, 233 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Sin embargo, 81 fueron excluidos, por lo que 152 pacientes se inscribieron de manera prospectiva. No hubo diferencias estadísticas entre la cohorte inicial y luego de aplicar los criterios de exclusión sobre las principales características basales (sexo, edad) y principales resultados (gravedad, mortalidad y duración de la hospitalización). Las principales características clínicas basales, de laboratorio y radiológicas se muestran en la tabla 7.

Después del análisis ROC y del cálculo del índice de Youden, un valor de PCT >0.68 mg/dL tuvo el mejor poder para predecir infecciones en general.

Tabla 7. Características generales de la población de estudio

Número de pacientes	152
Edad (media \pm DS)	65.95 (\pm 17.92)
Sexo (Hombre/Mujer)	84/68 (55.3%/44,7%)
IMC (kg/m ²) \pm DS	28.42 (\pm 4.57)
Comorbilidad	
- Hipertensión arterial	89 (58.6%)
- Diabetes Mellitus	38 (25%)
- Enfermedad cardiovascular	35 (23%)
- Enfermedad respiratoria	25 (16,4%)
- Enfermedad renal crónica	6 (3,9%)
- Dislipemia	54 (35.5%)

Características clínicas, analíticas y radiológicas

Etiología de la pancreatitis

Biliar	130 (85.5%)
Alcohólica	10 (6.6%)
Otras	12 (8,1%)

Laboratorio

- Amilasa U/L, media \pm DS	1309.97 \pm 1939.4
- Hematocrito %, media \pm DS	42.25 \pm 5.95
- Leucocitos 103/mL, media \pm DS	13,787.78 \pm 5556.46
- Plaquetas 103/mL, media \pm DS	244.12 \pm 84.19
- PCT mg/dL, media \pm DS	3.51 \pm 8.69
- PCR mg/dL, media \pm DS	6.07 \pm 8.97
- Bilirrubina mg/dL, media \pm DS	2.04 \pm 1.88
- ALT U/L, media \pm DS	217.54 \pm 260.32
- Fosfatasa alcalina U/L, media \pm DS	146.75 \pm 102.81
- GGTP mg/dL, media \pm DS	315.97 \pm 376.87
- Creatinina mg/dL, media \pm DS	1.04 \pm 0.53

Scores clínicos

- APACHE II	7.02 \pm 3.54
- BISAP	1.74 \pm 1.31

Scores radiológicos

- CTSI	3.93 \pm 2.80
- MCTSI	5.62 \pm 3.03

PCR: Proteína C reactiva; ALT: alanina aminotransferasa; GGTP: gamma-glutamyl transpeptidasa; BISAP: Bedside Index Severity in Acute Pancreatitis. PCT: procalcitonina; APACHE-II: Actue Physiology and Chronic Health Evaluation II; CTSI: Índice de severidad tomográfico; MCTSI: Índice modificado de severidad tomográfico; DS: desviación estándar

9.2.2 Parámetros de gravedad y complicaciones locales

La incidencia de los parámetros de gravedad clínica fue mayor en el grupo con PCT > 0,5 mg/dL, en comparación con el grupo con PCT < 0,5 mg/dL para: PA grave, FO, FOM, FOP, FOMP, SIRS persistente, necesidad de UCI y mortalidad (ver tabla 8.1). Las complicaciones locales como la necesidad de intervención frente a la necrosis no fueron estadísticamente significativas entre los grupos. Resultados similares se obtuvieron luego de calcular el valor de corte óptimo de PCT según el índice de Youden (grupo PCT>0,68 mg/dL versus grupo PCT <0,68 mg/dL).

9.2.3 Infecciones tempranas, necesidad de antibióticos y CPRE

Cincuenta y cuatro pacientes desarrollaron una infección durante la estancia hospitalaria. La más frecuente fue la colangitis aguda en 20 de ellos (37 %), seguida de necrosis pancreática infectada en 13 (24,1 %) y bacteriemia en 12 (22,2 %).

Las siguientes infecciones ocurrieron posteriormente durante la enfermedad: infección de la necrosis pancreática 39,8 +/- 35 días, infecciones del tracto urinario 11,55 +/- 10 días, infecciones del catéter venoso central 23,4 +/- 15 días, infecciones respiratorias 25,3 +/- 53 días, mientras que la colangitis aguda, la colecistitis y la bacteriemia se produjeron principalmente al inicio del ingreso (0,9 +/- 1,97 días, 2,5 +/- 3,1 días, 1,8 +/- 3,4 días, respectivamente).

Al analizar los pacientes por grupo de PCT > 0,5mg/dL o PCT > 0,68mg/dL, ambos tenían mayor incidencia en cuanto a la infección global, colangitis aguda, bacteriemia y necrosis pancreática infectada (tabla 8.2). En el análisis poblacional de subgrupos de pacientes que desarrollaron necrosis pancreática (n=38), la mediana de PCT fue mayor en el grupo de necrosis infectada que en el grupo de necrosis estéril (mediana de PCT: 2,64 mg/dL vs 0,34 mg/dL, p= 0,01, respectivamente).

En cuanto al uso de antibióticos, ambos grupos (PCT > 0,5 mg/dL y PCT > 0,68 mg/dL) tuvieron mayor incidencia de uso de antibióticos en general, aunque ambos no mostraron mayor incidencia de uso de antibióticos tempranos (primeras 72 horas) en comparación con niveles inferiores de PCT (tabla 8.3).

La CPRE urgente fue mayor en pacientes con PCT > 0,68 mg/dL (22,2 % vs. 8,2 % $p=0,015$, OR: 3,179 IC95 %: 1,20–8,35) en comparación con PCT < 0,68 mg/dL, pero no se encontró significación estadística en casos con PCT > 0,5 mg/dL frente a PCT < 0,5 mg/dL (tabla 8.4).

9.2.4 Análisis ROC para las pruebas de laboratorio y scores de predicción

Tanto la PCT al ingreso como el BISAP mostraron el AUC más alta para todos los parámetros de gravedad y complicaciones locales (ver tabla 9). El valor del AUC para CA fue mayor para la PCT (AUC: 0,738) que en comparación con el resto de los scores de predicción.

En el estudio comparativo de AUC realizado por la prueba de DeLong, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre PCT y BISAP para infección global, colangitis aguda, necesidad de antibióticos, CPRE urgente, mortalidad e intervención contra la necrosis. Hubo una diferencia estadística significativa del BISAP frente a PCT para FOP ($p = 0,010$), FOMP ($p = 0,002$) y necesidad de UCI ($p = 0,04$).

Al comparar la PCT y la PCR al ingreso, después de realizar la prueba de DeLong, la PCT mostró superioridad sobre la PCR para CA (AUC: 0,738 vs 0,501, $p = 0,0387$), necesidad de antibióticos (AUC: 0,698 vs 0,576, $p = 0,0394$) y la presencia de FOP (AUC: 0,717 frente a 0,426, $p = 0,0451$). Para el resto de los parámetros de gravedad y complicaciones clínicas analizadas, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre PCT y PCR.

Tabla 8: Resultados según los valores de PCT

8.1 Parámetros de gravedad y complicaciones locales

<u>Parámetros clínicos de gravedad</u>	<u>PCT <0.5mg/dL</u>	<u>PCT ≥0.5mg/dL</u>	<u>p</u>	<u>OR (95% CI)</u>	<u>PCT<0,68mg/dL</u>	<u>PCT >0,68mg/dL</u>	<u>p</u>	<u>OR (95% CI)</u>
- Clasificación de Atlanta (PA Grave)	5 (5,7%)	16 (32,7%)	0,001	5,350 (1,847 - 15,530)	7 (7,2%)	14 (25,9%)	0,001	4,500 (1,688 - 11,999)
- Fallo orgánico (FO)	7 (8%)	30 (46,2%)	0	9,796 (3,929 - 24,243)	9 (9,3%)	28 (51,9%)	0	10,530 (4,415 - 25,113)
- Fallo orgánico múltiple (FOM)	5 (5,7%)	15 (23,1%)	0,002	4,920 (1,685 - 14,365)	7 (7,2%)	13 (24,1%)	0,003	4,077 (1,514 - 10,974)
- Fallo orgánico persistente (FOP)	5 (5,7%)	18 (78,3%)	0	6,281 (2,190 - 18,015)	7 (7,2%)	16 (29,6%)	0	5,414 (2,061 - 14,220)
- Fallo orgánico múltiple persistente (FOMP)	5 (5,7%)	12 (18,5%)	0,014	3,713 (1,237 - 11,144)	7 (7,2%)	10 (18,5%)	0,035	2,922 (1,042 - 8,193)
- SIRS persistente	8 (9,2%)	18 (27,7%)	0,003	3,782 (1,526 - 9,374)	10 (10,3%)	16 (29,6%)	0,003	3,663 (1,524 - 8,807)
- Necesidad de cuidados intensivos (UCI)	4 (4,6%)	14 (21,5%)	0,001	5,696 (1,777 - 18,254)	5 (5,2%)	13 (24,1%)	0,001	5,834 (1,952 - 17,441)
- Necesidad de ventilación mecánica	1 (1,1%)	5 (7,7%)	0,084*	7,167 (0,816 - 62,906)	2 (2,1%)	4 (7,4%)	0,188*	3,800 (0,673 - 21,468)
- Mortalidad	3 (3,4%)	10 (15,9%)	0,009	5,091 (1,341 - 19,331)	5 (5,2%)	8 (14,8%)	0,066*	3,200 (0,991 - 10,322)
<u>Complicaciones locales</u>								
- Intervención frente a la necrosis								
a. Radiológica	2 (2,3%)	5 (7,7%)	0,138*	3,542 (0,665 - 18,867)	2 (2,1%)	5 (9,3%)	0,098*	4,874 (0,907 - 25,894)
b. Endoscópica	2 (2,3%)	4 (6,2%)	0,403*	2,787 (0,495 - 15,703)	2 (2,1%)	4 (7,4%)	0,188*	3,800 (0,673 - 21,468)
c. Quirúrgica	0 (0%)	4 (6,2%)	0,032*	0,412 (0,340 - 0,500)	1 (1%)	3 (5,6%)	0,131*	5,647 (0,573 - 55,681)

*: Test exacto de Fisher

8.2 Infecciones	22 (25,3%)	32 (49,2%)	0,002	2,865 (1,443 - 5,687)	25 (25,8%)	29 (53,7%)	0,001	3,341 (1,655 - 6,743)
<u>Biliares</u>								
Colangitis aguda	4 (4,6%)	16 (24,6%)	0	6,776 (2,143 - 21,423)	5 (5,2%)	15 (27,8%)	0	7,077 (2,405 - 20,822)
Colecistitis aguda	2 (2,3%)	3 (4,6%)	0,652*	2,056 (0,334 - 12,678)	2 (2,1%)	3 (5,6%)	0,349*	2,794 (0,452 - 17,267)
<u>Extrapaneocráticas</u>								
Bacteriemia	3 (3,4%)	9 (13,8%)	0,019	4,500 (1,167 - 17,353)	4 (4,1%)	8 (14,8%)	0,028*	4,043 (1,157 - 14,129)
Tracto urinario	5 (5,7%)	5 (7,7%)	0,745*	1,367 (0,379 - 4,933)	6 (6,2%)	4 (7,4%)	0,746*	1,213 (0,327 - 4,503)
Neumonía	3 (3,4%)	7 (10,7%)	0,099*	3,379 (0,839 - 13,612)	5 (5,2%)	5 (9,6%)	0,331*	1,878 (0,518 - 6,801)
Vía central	2 (2,3%)	6 (9,2%)	0,074*	4,322 (0,843 - 22,156)	3 (3,1%)	5 (9,6%)	0,135*	3,197 (0,733 - 13,940)

<u>Infección de la necrosis pancreática</u>	3 (3,4%)	10 (15,9%)	0,009	5,091 (1,341 - 19,331)	4 (4,1%)	9 (16,7%)	0,014*	4,650 (1,359 - 15,915)
---------------------------------------------	----------	------------	--------------	------------------------	----------	-----------	---------------	------------------------

*: Test exacto de Fisher

8.3 Uso (temprano) de antibiotics

Prescripción de antibiótico	22 (25,3%)	40 (61,5%)	0	4,727 (2,359 - 9,475)	26 (26,8%)	36 (66,7%)	0	5,462 (2,652 - 11,248)
-----------------------------	------------	------------	----------	-----------------------	------------	------------	----------	------------------------

Prescripción temprana (<72 hours)	13 (14,9%)	11 (16,9%)	0,74	1,160 (0,483 - 2,785)	15 (15,5%)	9 (16,7%)	0,846	1,093 (0,443 - 2,697)
-----------------------------------	------------	------------	-------------	-----------------------	------------	-----------	--------------	-----------------------

8.4 Necesidad urgente (<72 horas) de CPRE

CPRE temprana	8 (9,2%)	12 (18,5%)	0,095	2,236 (0,856 - 5,839)	8 (8,2%)	12 (22,2%)	0,015	3,179 (1,209 - 8,359)
---------------	----------	------------	--------------	-----------------------	----------	------------	--------------	-----------------------

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Tabla 9: Curva ROC y área bajo la curva (AUC) para los análisis de laboratorio y los scores de gravedad

Parámetros de gravedad y complicaciones clínicas	PCT			PCR			Leucocitos			APACHE II			BISAP		
	AUC	p	CI	AUC	p	CI	AUC	p	CI	AUC	p	CI	AUC	p	CI
Infecciones en general	0,642	0,026	0,522-0,762	0,602	0,109	0,477-0,727	0,528	0,663	0,402-0,654	0,654	0,016	0,534-0,773	0,676	0,006	0,561-0,791
Colangitis aguda	0,738	0,02	0,555-0,920	0,501	0,988	0,305-0,698	0,489	0,914	0,288-0,690	0,678	0,083	0,514-0,842	0,685	0,071	0,550-0,820
Necesidad de antibióticos	0,698	0,002	0,584-0,812	0,576	0,232	0,452-0,700	0,531	0,625	0,406-0,656	0,663	0,01	0,545-0,781	0,719	0,001	0,610-0,829
Necesidad temprana de anbióticos	0,581	0,275	0,444-0,718	0,552	0,488	0,395-0,708	0,576	0,306	0,424-0,729	0,668	0,024	0,529-0,806	0,606	0,153	0,467-0,745
CPRE urgente	0,722	0,071	0,475-0,970	0,573	0,555	0,332-0,814	0,519	0,876	0,312-0,726	0,607	0,385	0,448-0,766	0,671	0,165	0,463-0,879
Fallo orgánico persistente (FOP)	0,717	0,003	0,596-0,837	0,426	0,309	0,273-0,579	0,664	0,025	0,544-0,785	0,729	0,002	0,604-0,854	0,807	0	0,715-0,898
Fallo orgánico múltiple persistente (FOMP)	0,646	0,07	0,507-0,785	0,341	0,049	0,176-0,506	0,634	0,096	0,498-0,770	0,699	0,014	0,554-0,844	0,778	0,001	0,674-0,881
Necesidad de cuidados intensivos (UCI)	0,711	0,006	0,585-0,837	0,384	0,134	0,232-0,537	0,489	0,877	0,346-0,633	0,592	0,235	0,446-0,737	0,768	0,001	0,660-0,875
Mortalidad	0,692	0,034	0,562-0,822	0,429	0,436	0,243-0,615	0,654	0,089	0,521-0,756	0,725	0,013	0,589-0,861	0,766	0,003	0,646-0,887
Complicaciones locales															
Intervención frente a la necrosis infectada	0,68	0,04	0,530-0,827	0,625	0,153	0,463-0,787	0,534	0,697	0,367-0,701	0,663	0,064	0,480-0,845	0,695	0,026	0,541-0,849

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; UCI: unidad de cuidados intensivos; PCT: procalcitonina, PCR: proteína C reactiva, APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BISAP: Bedside Index Severity in Acute Pancreatitis

9.2.5 Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN)

Al igual que AUC, los mejores valores de S/E/VPP y VPN de PCT corresponden a colangitis aguda (S: 75,0% (IC 53,1%-88,8%) / E: 70,2% (IC 61,9 –77,4) / VPP: 27,8% (IC 17,6 – 40,9) / VPN: 94,8% (IC 88,5 – 97,8%) y necrosis pancreática infectada (S: 76,9% (IC 49,7 – 91,8) / E: 68,4% (IC 60,2 – 75,6) / VPP: 18,9% (IC 10,6 – 31,4) / VPN: 96,9% (IC 91,2 – 98,9).


9.2.6 Regresiones multivariadas de factores de riesgo de complicaciones en pancreatitis aguda

El análisis de regresión multivariada demostró que la PCT > 0,68 mg/dl al ingreso fue un fuerte factor de riesgo de complicaciones en la pancreatitis aguda. La procalcitonina > 0,68mg/dL se asoció de forma independiente con: infecciones globales (OR: 2,878, IC 95%: 1,33 – 6,21), colangitis aguda (OR: 6,206, IC 95% 1,92 – 19,99), intervención frente a necrosis (OR: 5,826, IC 95% 1,40 – 24,14), prescripción de antibióticos (OR: 4,357, IC 95% 1,98 – 9,58), CPRE urgente (OR: 3,480, IC 95% 1,16 – 10,43) y fallo orgánico (OR: 7,627, IC 95% 3,00 – 19.33) como se muestra en la tabla 10. Para la PCT > 0,5 mg/dL los resultados fueron similares, pero con menor poder en cuanto a los valores de OR en comparación con PCT > 0,68 mg/dL.

Tabla 10: Regresiones binarias multivariadas de factores de riesgo de complicaciones en pancreatitis aguda

	Infecciones en general		Colangitis aguda		Intervención frente a la necrosis infectada	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Edad	1,004 (0,981 - 1,029)	0,72	1,009 (0,971 - 1,049)	0,633	0,950 (0,907 - 0,996)	0,032
Hipertensión arterial	1,160 (0,493 - 2,729)	0,733	1,020 (0,267 - 3,901)	0,977	1,873 (0,337 - 10,396)	0,473
Diabetes Mellitus	0,767 (0,333 - 1,767)	0,533	0,638 (0,199 - 2,050)	0,45	2,371 (0,636 - 8,835)	0,198
PCR > 15mg/dL (48 horas)	1,935 (0,922 - 4,059)	0,81	1,917 (0,609 - 6,041)	0,266	1,740 (0,457 - 6,621)	0,416
PCT > 0,68 mg/dL admisión	2,878 (1,333 - 6,210)	0,007	6,206 (1,926 - 19,991)	0,002	5,826 (1,406 - 24,141)	0,015
	Uso general de antibióticos		CPRE urgente		Fallo orgánico	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Edad	0,993 (0,968 - 1,018)	0,565	1,022 (0,988 - 1,057)	0,201	1,016 (0,984 - 1,049)	0,342
Hipertensión arterial	1,991 (0,824 - 4,814)	0,126	0,340 (0,105 - 1,105)	0,073	1,116 (0,374 - 3,332)	0,844
Diabetes Mellitus	1,075 (0,461 - 2,509)	0,867	1,502 (0,510 - 4,424)	0,46	1,619 (0,631 - 4,156)	0,317
PCR > 15mg/dL (48 horas)	2,398 (1,128 - 5,097)	0,023	1,120 (0,400 - 3,137)	0,829	3,209 (1,208 - 8,525)	0,019
PCT > 0,68 mg/dL admisión	4,357 (1,981 - 9,583)	0	3,480 (1,161 - 10,438)	0,026	7,627 (3,009 - 19,337)	0

PCR: Proteína C Reactiva; PCT: procalcitonina, CPRE: colangiopancreatografía retrograda endoscópica



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

10. DISCUSIÓN

10.1 ARTÍCULO 1: *Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis. Journal of Digestive Diseases*

Al comparar el CTSI versus el MCTSI, ambos parámetros predijeron con precisión desenlaces de gravedad y complicaciones locales, con mayor AUC del CTSI para FOP, mortalidad, ventilación mecánica, complicaciones locales (necesidad de intervención contra la necrosis: quirúrgica y endoscópica) e IPN. El MCTSI mostró mayor AUC para FOMP, ingreso en UCI, tiempo de estancia hospitalaria e intervenciones radiológicas. Lo que es más importante, después de realizar un estudio comparativo entre todos los puntajes, el CTSI es el que mostró superioridad en la predicción de IPN y la necesidad de cualquier procedimiento intervencionista.

Según la clasificación de Atlanta, la presencia de fallo orgánico determina la gravedad de la pancreatitis aguda. En este sentido, el índice APACHE-II, dado que evalúa parámetros fisiológicos en respuesta al SIRS de los pacientes, debería ser la herramienta más precisa para determinar la gravedad clínica. En nuestro estudio, ambos índices tomográficos superaron al APACHE-II al evaluar la presencia de FOP. Sin embargo, el MCTSI mostró superioridad sobre el CTSI para FOMP, mientras que el CTSI para FOP. A diferencia de Bollen et al (54) y estudios previos (68,69), los índices tomográficos tienen mayor poder predictivo que el APACHE-II.

Desde la introducción del índice de Balthazar a principios de los años 90, muchos autores han reportado una fuerte correlación entre el CTSI y la mortalidad (92,93). Nuestro presente estudio corrobora esta asociación. El CTSI se correlaciona mejor con la mortalidad que el MCTSI y el APACHE-II. El puntaje de Balthazar fue diseñado principalmente para predecir la mortalidad, mientras que el MCTSI y el APACHE-II tenían como objetivo predecir las complicaciones locales y la gravedad clínica, así como la mortalidad.

El CTSI predijo con mayor precisión los parámetros de gravedad, como el FOP, la muerte y la estancia hospitalaria. Nuestros hallazgos se oponen a los pocos informes en la literatura, como el estudio de Banday et al (94), donde describe una mejor correlación de MCTSI sobre CTSI en todos los parámetros de gravedad examinados (duración de la hospitalización, necesidad de intervención, infección, fallo orgánico y muerte).

En correlación con lo encontrado por Bollen et al (54), nuestro estudio reveló que el CTSI fue el índice más preciso para evaluar las complicaciones locales. Busquets et al (95) demostraron que la cirugía precoz y la necrosis estéril tras la cirugía son factores de mortalidad asociados a un peor pronóstico en la pancreatitis aguda. Por tanto, es determinante reconocer una infección local con prontitud y programar la necesidad de intervención (ya sea quirúrgica, endoscópica o radiológica).

Los hallazgos extrapancreáticos estuvieron presentes en más de la mitad de los pacientes estudiados. La presencia de ascitis, derrame pleural y complicaciones vasculares se asoció significativamente con FO y mortalidad. La presencia de derrame pleural fue el hallazgo más común con significación estadística para FOP y FOMP, así como para mortalidad. Sin embargo, las complicaciones vasculares fueron las más mortales. No estamos de acuerdo con lo planteado por Bollen et al(54) donde sugiere simplificar el puntaje del MCTSI considerando solo la presencia de derrame pleural como suficiente para las complicaciones extrapancreáticas. Pudimos identificar que otras complicaciones extrapancreáticas se correlacionan con la gravedad clínica de la pancreatitis aguda (determinada por la mortalidad y FO) por lo que consideramos que todas las variables extrapancreáticas de Mortele deben tenerse en cuenta al evaluar la gravedad de la pancreatitis.

Hay pocas discrepancias con estudios previos ya que existe una bibliografía limitada relacionada con el MCTSI. Creemos que las diferencias en los resultados pueden estar relacionadas con la diferencia en los regímenes de tratamiento y las prácticas de atención clínica. Sin embargo, y de manera similar a Balthazar (51,52,96), Mortele (56) y Bollen (54), se utilizaron definiciones actualizadas aceptadas internacionalmente (la clasificación de Atlanta revisada y la puntuación de Marshall para fallo orgánica).

Nuestra principal limitación radica en el hecho de que no se realizaron tomografías computarizadas con contraste en todos los pacientes diagnosticados de pancreatitis aguda. No se realizaron estudios de imagen en pacientes levemente sintomáticos y no se incluyeron en nuestro protocolo pacientes con alergia al contraste yodado. Por lo tanto, nuestros resultados pueden inclinarse hacia un escenario de pancreatitis más aguda y grave. Sin embargo, los pacientes sintomáticos leves no requieren un estudio de imagen para el diagnóstico y manejo de la pancreatitis aguda por lo que esta falla estaría presente en la mayoría de los estudios publicados.

10.2 ARTÍCULO 2: *The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single center*

Los resultados de nuestro estudio prospectivo mostraron que un valor de PCT > 0,68 mg/dl al ingreso era un factor de riesgo de infecciones en pancreatitis aguda (colangitis aguda, bacteriemia e IPN). Además, los pacientes con PCT > 0,68 mg/dl presentaban mayor necesidad de antibióticos, CPRE urgente y de desarrollo de una PA clínicamente grave. Este nuevo punto de corte (PCT > 0,68 mg/dL) superó el valor clásico de PCT > 0,5 mg/dL en nuestra cohorte.

Nuestro estudio aporta nuevos datos sobre la relación de valores séricos elevados de PCT en pacientes con pancreatitis aguda y su relación con infecciones y complicaciones. Además, analizamos cada tipo de infección y su relación con los valores de PCT.

Pocos estudios en la literatura han investigado el papel de la PCT en pacientes con pancreatitis aguda, y su papel en la predicción de las infecciones más prevalentes relacionadas con la PA (infecciones del tracto biliar, infecciones extrapancreáticas) no ha sido bien dilucidado o se han hecho previo a la nueva clasificación de Atlanta (65).

Los niveles elevados de PCT al ingreso (> 0,68 mg/dL) fueron un factor de riesgo independiente para el uso de antibióticos en general (OR: 4,357). Sin embargo, los niveles más altos de procalcitonina no se asociaron con la prescripción temprana de antibióticos debido a que la mayoría de las infecciones generalmente ocurren después del ingreso y no ocurren fácilmente durante las primeras 72 horas. En consecuencia, si consideramos la relación de la aparición de infecciones globales con la presencia de niveles más altos de PCT, podemos plantear la hipótesis de que los pacientes con niveles más altos de PCT podrían haberse beneficiado de esquemas tempranos de ATB. Esta hipótesis está de acuerdo con el estudio del protocolo PROCAP (97), donde un algoritmo guiado según un nivel de PCT (durante el ingreso) ayudará a respaldar el uso de antibióticos durante el curso de PA y servirá como una prueba de seguimiento para desescalar y detener los antibióticos. Además, Cai et al (98) demostraron que la PCT sérica es valiosa para monitorizar la respuesta clínica y tener un papel en la reducción de la terapia antibiótica en la PA.

En consecuencia, nuestros resultados ponen en relieve el papel de la PCT a la hora de diferenciar la PA con infecciones intercurrentes en fases tempranas. Este dilema se ha pensado durante muchos años y ha ganado interés hace poco, especialmente cuando la sospecha es de colangitis aguda. Es difícil diferenciar si la PA está asociada con la CA, debido a que en la mayoría de los casos se observan las mismas variaciones en las pruebas de laboratorio (colestasis, aumento de los niveles de bilirrubina, leucocitosis, etc.). En la PA biliar aguda, los cálculos impactados en el conducto biliar común provocan éstasis biliar, lo que inhibe la actividad de lavado de la bilis y el efecto bacteriostático de las sales biliares, que preservan la esterilidad de la bilis. En la CA, la presión intraductal elevada favorece la translocación bacteriana y las toxinas fuera de los conductos hacia la circulación sistémica, lo que puede resultar en sepsis, shock y muerte sin una intervención oportuna (99). Sin descompresión del árbol biliar y antibióticos, la tasa de mortalidad de CA grave asociada con shock séptico se aproxima al 100% (100). La CPRE temprana con esfinterotomía es obligatoria para pacientes con pancreatitis por cálculos biliares asociada con colangitis aguda (80-83).

Hay pocos reportes que reporten la coexistencia de CA y PA, y no existen estudios sobre el papel de la PCT en la diferenciación de ambas entidades. La literatura previa sugiere que los niveles de PCT > 0,5 mg/dl (64) se asocian con una mayor incidencia de colangitis aguda (no en contextos de PA), bacteriemia (105) y IPN (65,76). Nuestro estudio es el primer estudio prospectivo de la literatura que muestra la relación entre PCT y colangitis aguda en un escenario de PA y su capacidad para predecir la aparición de CA (AUC: 0,738).

En cuanto a la necesidad de CPRE en contexto de PA, existe poca evidencia sobre el papel de la PCT como factor pronóstico para la necesidad de descompresión biliar urgente. Nuestro estudio es uno de los pocos en la literatura que muestra que la PCT > 0,68 mg/dL es un factor de riesgo independiente para CPRE urgente en el escenario de pancreatitis aguda. Los artículos anteriores se basaron en pacientes con colangitis pura, en los que la PCT parece predecir la colangitis aguda grave mejor que otros marcadores (106) e identifica a los pacientes de alto riesgo que no responderán al tratamiento médico inicial (107). Es de vital importancia discriminar entre CA y PA e iniciar un tratamiento oportuno y específico, incluso si se requieren procedimientos invasivos como la CPRE.

Para la ocurrencia de la IPN, utilizando el nivel de corte de PCT >0,68 mg/dL, encontramos una relación positiva entre la PCT y la IPN (OR: 5.826). El grupo húngaro de

estudio pancreático encontró resultados similares y concluyó que los niveles bajos de PCT parecen ser un fuerte predictor negativo de la IPN con sensibilidad y especificidad aceptables (108). Además, nuestros resultados están de acuerdo con Rau et al (65) en cuanto a que la PCT fue superior a la PCR en la predicción de complicaciones mayores como la IPN y la mortalidad.

Asimismo, se comparó la PCT con otros marcadores bioquímicos (PCR y leucocitos) y sistemas de puntuación clásicos (APACHE-II y BISAP) al ingreso para la predicción de infecciones y otras complicaciones sistémicas, así como de gravedad de la PA. La PCT y el BISAP lograron las mejores AUC al trazar las curvas ROC para infecciones en general, así como para cada parámetro de gravedad, complicación clínica y complicación local. Para las infecciones en general, la PCT, el APACHE-II y BISAP mostraron valores de AUC más altos, con poca superioridad entre ellos, pero todos los puntajes superaron los valores de PCR y leucocitos. En cuanto a la predicción de CA y necesidad de CPRE urgente, la PCT mostró el mejor valor de AUC (0,738 y 0,722 respectivamente) en comparación con los otros puntajes. Sin embargo, no hubo diferencias significativas al comparar con BISAP y APACHE-II.

El rendimiento de la puntuación BISAP en la predicción de PA grave se ha confirmado en muchos estudios (109–111) y nuestros resultados corroboran esta afirmación. Además, nuestros resultados están de acuerdo con Hagjer et al (112) ya que mostramos que la PCT es una prueba prometedora con tasas de predicción similares al BISAP. Finalmente, la PCT > 0,68 mg/dL al ingreso después del análisis multivariado demostró ser el factor de riesgo independiente más importante para la presencia de FO, de acuerdo con Khanna et al (113) quienes encontraron una sensibilidad del 100% de la PCT para predecir FO y mortalidad.

Durante las últimas décadas, la PCT sérica ha llamado la atención como un marcador eficaz para PA que ofrece alta especificidad y valores predictivos positivos para SIRS, infecciones sistémicas (74,114,115), IPN en desarrollo (64,105) y FO dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas o del ingreso hospitalario (116,117). Nuestro estudio parece ser el primero que evalúa el papel de la PCT en pacientes con PA pura, explorando las infecciones más importantes: colangitis aguda, IPN e infecciones extrapancreáticas, y la necesidad de un tratamiento específico como el uso de antibióticos y la CPRE precoz.

Una de las fortalezas de este estudio es el hecho de que está diseñado de acuerdo con la clasificación de Atlanta del 2012, mientras que otros se basaron en definiciones obsoletas de gravedad de PA. Además, analizamos en detalle los tipos de complicaciones infecciosas más

frecuentes en la PA, y nuestros datos se obtuvieron de una cohorte prospectiva diseñada específicamente para este fin.

No obstante, nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Los niveles de PCT solo se midieron al ingreso. No se tuvieron en cuenta los cambios en las concentraciones de PCT y no se pudieron realizar más análisis (es decir, la respuesta a las terapias dirigidas, como la CPRE urgente o la prescripción de antibióticos). En segundo lugar, la mayoría de los fenómenos de infección suelen ocurrir tarde durante la hospitalización de la PA, especialmente la IPN, por lo que las determinaciones consecutivas de PCT ayudarían a respaldar nuestros resultados con mayor fuerza. En tercer lugar, el hecho de que el cribado PCT no se haya podido extender a todos los pacientes con PA, debido a nuestros criterios de exclusión de pacientes con enfermedad renal terminal conocida. Además, en nuestra cohorte, el desarrollo de insuficiencia renal aguda, como complicación de la PA, podría aumentar la tasa de falsos positivos de PCT. Asimismo, sólo se tomaron en consideración para el análisis los pacientes con confirmación radiológica de pancreatitis aguda. Se pensó que esto evitaría el sesgo de incluir pacientes con colangitis pura. Es evidente que los pacientes con PA sintomáticos leves no requieren estudio de imagen, por lo que nuestros resultados pueden tender a inclinarse hacia un escenario más severo.

Finalmente, con respecto a las *survival sepsis guidelines*, en las que un valor de PCT de 0,5 o superior es el punto de corte en pacientes con sepsis en UCI y 0,25 en sala de hospitalización, no validamos estos resultados en nuestra cohorte (PCT > 0,68 mg/dl). Una explicación es el hecho de que la elevación de PCT en estadios tempranos de PA es un fenómeno explicado en la mayoría de los casos por el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal (118) teniendo o no un foco infeccioso definido. Este mecanismo podría explicar el aumento del punto de corte de PCT en estos pacientes.


10.3 DISCUSIÓN GLOBAL DE LA TESIS Y APOORTE A LA LITERATURA MÉDICA

La pancreatitis aguda es una patología de manejo multidisciplinario. En este contexto, ambos artículos exploran la necesidad de identificar los mejores scores de predicción de la evolución de la enfermedad, pero desde distintas perspectivas. El primer artículo relaciona scores radiológicos frente al APACHE-II, mientras que el segundo artículo involucra marcadores pronósticos analíticos y las infecciones intercurrentes durante el curso de la enfermedad. Se intenta, de esta manera, entender la complejidad en el diagnóstico de las complicaciones y gravedad clínica durante el curso de la pancreatitis aguda, y brindar nuevos aportes.

En el primer artículo "*Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis*" publicado en el *Journal of Digestive Diseases* se determina que el score radiológico CTSI es el mejor en predecir la mortalidad, el fallo orgánico persistente y complicaciones locales (incluidas la intervención frente a la necrosis, y la infección de la necrosis pancreática). De esta misma manera se identifica que los scores tomográficos CTSI y MCTSI son superiores al clásico APACHE-II para el diagnóstico temprano de la gravedad de la pancreatitis aguda, subrayando la importancia de la tomografía para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

El segundo artículo "*The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single center*" publicado en el *HPB Journal*, es el primer artículo de la literatura en donde se utiliza a la procalcitonina como marcador pronóstico temprano (dentro de las primeras 72 horas) para predecir infecciones (bilíares, extrapancreáticas y pancreáticas) durante el curso de la pancreatitis aguda. Además, otorga un nuevo punto de corte de la PCT para la toma de decisiones (necesidad de antibióticoterapia temprana, así como de CPRE urgente). Nuestra investigación pone de manifiesta la superioridad de este marcador frente a la clásica PCR y APACHE-II.


Ambos artículos cumplen con el objetivo de la tesis doctoral: se abren nuevas líneas de investigación para el diagnóstico temprano de infecciones durante el curso de la pancreatitis aguda, y pone en evidencia la necesidad de la radiología en el diagnóstico y seguimiento de la patología.



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

11. CONCLUSIONES

1. Los índices de tomografía, calculados entre las primeras 48 y 72 horas desde el inicio de los síntomas, tienen valores predictivos más altos en comparación con el APACHE-II, para evaluar la gravedad clínica en la pancreatitis aguda (fallo orgánico persistente, fallo orgánico múltiple persistente y mortalidad) y las complicaciones locales (intervención frente a la necrosis e infección de la necrosis).
2. En el análisis comparativo de los scores de tomografía, se logró determinar la superioridad del CTSI sobre el MCTSI para las complicaciones locales como las infecciones pancreáticas y la necesidad de intervención frente a la necrosis, ambos fenómenos de vital importancia en el pronóstico de la pancreatitis aguda.
3. Los niveles de PCT al ingreso, frente al resto de marcadores de gravedad, pueden usarse como una prueba de laboratorio confiable para predecir: infecciones en general, biliares (colangitis aguda), extrapancreáticas (bacteriemia) e infección de la necrosis pancreática; gravedad clínica de la pancreatitis aguda (fallo orgánico), complicaciones locales como la intervención quirúrgica frente a la necrosis pancreática; y terapias específicas: necesidad de prescripción de antibióticos, así como la necesidad de una CPRE urgente en pacientes con colangitis clínicamente grave concomitante.
4. El valor de corte de PCT > 0.68mg/dL demostró ser un fuerte factor de riesgo y se asoció de forma independiente con complicaciones como las infecciones en general, la colangitis aguda, la intervención frente a la necrosis, necesidad de prescripción de antibióticos, la necesidad urgente de CPRE y al fallo orgánico.



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

12. BECAS, PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES

12.1 BECAS

Fundació Hospital Universitari Vall Hebron Institut de Recerca (VHIR)

Beca Post-Formació Sanitària Especializada (FSE) "Dr. Carles Margarit"

12.2 PUBLICACIONES

Evaluation of the Modified CT Severity Index (MCTSI) and CT Severity Index (CTSI) in predicting Severity and Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis

(Piero ALBERTI, Elizabeth PANDO, Rodrigo MATA, Laura VIDAL, Nuria ROSON, Richard MAST, David ARMARIO, Xavier MERINO, Cristina DOPAZO, Laia BLANCO, Mireia CARALT, Concepción GOMEZ, Joaquim BALSELLS, Ramon CHARCO). *Journal of Digestive Diseases*, 2021 Jan;22(1):41-48. doi: 10.1111/1751-2980.12961. Epub 2020 Dec 22. 2020 Impact Factor: 2,325. Q-4 Gastroenterology & Hepatology (81/92)

The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single Center

(P.ALBERTI, E.PANDO, R.MATA, A.CIRERA, N.FERNANDES, N.HIDALGO, M.GOMEZ-JURADO, L.VIDAL, C.DOPAZO, L.BLANCO, C.GÓMEZ, M.CARALT, J.BALSELLS, R.CHARCO). *HPB Journal (Oxford)* 2021 Nov 1; S1365-182X(21)01670-1. doi: 10.1016/j.hpb.2021.10.016. 2020 Impact Factor: 3,647; Q-1 Surgery 50/211

12.3 COMUNICACIONES

The presence of acute cholangitis defined by Tokyo 2013 Guidelines (TG13) in acute necrotizing pancreatitis is associated with poor outcomes

Oral poster, 12th Biennial E-AHPBA Congress, May 23 – 26, Mainz, Germany

Evaluación del índice de severidad tomográfico modificado por Mortelet (ISCTM) y el índice de severidad tomográfico de Balthazar (ISCT) en las complicaciones locales y gravedad de la pancreatitis aguda

Comunicación oral, XXI Reunión Nacional de Cirugía, 18 al 20 Octubre 2017, Málaga, España

Procalcitonin levels at admission as a predictor of infected pancreatic necrosis in acute pancreatitis


E-poster, 13th IHPBA World Congress, 4 -7 September 2018, Geneva, Switzerland

Are procalcitonin levels on admission related to acute pancreatitis severity and local complications?

E-poster, 13th IHPBA World Congress, 4 -7 September 2018, Geneve, Switzerland

Evaluation of the Modified CT Severity Index (MCTSI) and CT Severity Index (CTSI) in assessing severity and clinical outcomes in acute pancreatitis

E-poster, 13th IHPBA World Congress, 4 -7 September 2018, Geneve, Switzerland



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-1187.e3.
2. Frossard J, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *The Lancet*. 2008;371:143–52.
3. Yadav, Dhiraj; Albert L. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas*. 2006;33(4):323–30.
4. Spanier BWM, Bruno MJ, Dijkgraaf MGW. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: A nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(20):3018–26.
5. Group W, Apa IAP, Pancreatitis A. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 SUPPL. 2):1–15.
6. Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): A prospective international multicenter study. *Annals of Surgery*. 2007;245(5):745–54.
7. Beger HG, Rau B, Isenmann R. Natural History of Necrotizing Pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3(2):93–101.
8. Johnson, CD; Abu-Hilal, M M of the BAPSG. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53:1340–5.
9. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, 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;2013:1–10.
10. Markus, Buchler; Beat, Gloor C.A. M, H., Friess; C.A., Seiler, W. U. Acute necrotizing pancreatitis: Treatment strategy according to the status of infection. *Annals of Surgery*. 2000;232(5):619–22.
11. Wig , JD; Bharathy, KG; Kochhar R. Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis. *JOP*. 2009;10:271–175.
12. 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*. 2011;141(4):1254–63.
13. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2001;88(7):975–9.
14. Banks PA, Freeman ML, Fass R, Baroni DS, Mutlu EA, Bernstein DE, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(10):2379–400.
15. Fagenholz PJ, Castillo CF Del, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States Hospital Admissions for Acute Pancreatitis, 1988-2003. *Annals of Epidemiology*. 2007;17(7):491.e1-491.e8.
16. Fisher JM, Gardner TB. The golden hours of management in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(8):1146–50.
17. Bruno MJ. Improving the Outcome of Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases*. 2016;34(5):540–5.
18. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2002;89(3):298–302.
19. 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. *British Journal of Surgery*. 2006;738–44.
20. Yang CJ, Chen J, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46(5):446–51.
21. Lee KJ, Kim HM, Choi JS, Kim YJ, Kim YS, Cho JH. Comparison of Predictive Systems in Severe Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification. *Pancreas*. 2016;45(1):46–50.
22. Institute A. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;(132):2022–44.
23. Moolla Z, Anderson F, Thomson SR. Use of Amylase and Alanine Transaminase to Predict Acute Gallstone Pancreatitis in a Population with High HIV Prevalence. *World Journal of Surgery*. 2013;37:156–61.


24. Hirano, T; Manabe T. A possible mechanism for gallstone pancreatitis: repeated short-term pancreaticobiliary duct obstruction with exocrine stimulation in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1993;202(2):246–52.
25. Frossard, Jean Louis; Hadengue A. Acute pancreatitis: new physiopathological concepts. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2001;25(Feb):164–76.
26. Frossard JL, Saluja A, Bhagat L, Lee HSIK, Bhatia M, Hofbauer B, et al. The Role of Intercellular Adhesion Molecule 1 and Neutrophils in Acute Pancreatitis and Pancreatitis-Associated Lung Injury. *Gastroenterology*. 1999;694–701.
27. Poch B, Gansauge F, Rau B, Wittel U, Gansauge S, Nu AK, et al. The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis : mediators of local destruction and activators of inflammation. *Federation of European Biochemical Societies*. 1999;461:268–72.
28. Pastor CM, Matthay MA, Frossard J. Pancreatitis-Associated Acute Lung Injury. *Chest*. 2003;124(6):2341–51.
29. Norman J. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *The American Journal of Surgery*. 1998;175:76–83.
30. Rahman SH, Ch MBB, Ammori BJ, Holmfield J, Larvin M, McMahan MJ. Intestinal Hypoperfusion Contributes to Gut Barrier Failure in Severe Acute Pancreatitis. 2003.
31. 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*. 2013 Jan;62(1):102–11.
32. Andersson B, Appelgren B, Sjödin V, Ansari D, Nilsson J, Persson U, et al. Acute pancreatitis - Costs for healthcare and loss of production. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2013;48(12):1459–65.
33. Dick JF, Gardner TB, Merrens EJ. Acute pancreatitis: New developments and strategies for the hospitalist. Vol. 11, *Journal of Hospital Medicine*. John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 724–9.
34. Johnson CD. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Vol. 54, *Gut*. 2005.
35. Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, Watanabe S, Atomi Y. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan. Vol. 8, *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001.
36. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2022–44.
37. Alsfasser G, Rau BM, Klar E. Scoring of human acute pancreatitis: State of the art. Vol. 398, *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2013. p. 789–97.
38. Imrie C W, Benjamin I S, Ferguson J C, McKay A J. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 1978 May;65(5):337–41.
39. de Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases [Internet]. Vol. 37, *Gut*. 1995. Available from: <http://gut.bmj.com/>
40. Park J, Fromkes J, Cooperman M. Acute Pancreatitis in Elderly Patients Pathogenesis and Outcome. *American Journal of Surgery*. 1986;152:642.
41. Browder W, Patterson MD, Thompson JL, Walters DN. Acute Pancreatitis of Unknown Etiology in the Elderly. Vol. 217, *ANNALS OF SURGERY*. 1993.
42. Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. Vol. 22, *Digestive Diseases*. 2004. p. 247–57.
43. Ranson J H, Rifkind K M, Roses D F, Fink S D. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery Gynecology Obstetrics*. 1974;139:69–81.
44. Ranson J. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Southern Surgical Association*. 1978;654–9.
45. Blamey SL, O'neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* [Internet]. 1984;25:1340–6. Available from: <http://gut.bmj.com/>
46. Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, Zimmerman J E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985 Oct;13(10):818–29.
47. Triester SL, Kowdley K v. Clinical Reviews Pancreatic and Biliary Disease Prognostic Factors in Acute Pancreatitis. 2002.

48. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of the different prognostic systems and biological markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2010 Aug;45(7–8):959–70.
49. Windsor ACJ, Kanwar S, Li AGK, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. 1998.
50. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13879–92.
51. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, C Ranson JH, Dlr E, York N. Acute Pancreatitis: Value of CT in Establishing Prognosis. *Radiology*. 1990;331–6.
52. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation. Vol. 223, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2002. p. 603–13.
53. Mortelé KJ, Mergo PJ, Taylor HM, Ernst MD, Ros PR. Renal and perirenal space involvement in acute pancreatitis: Spiral CT findings. *Abdominal Imaging*. 2000 May;25(3):272–8.
54. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. *American Journal of Roentgenology*. 2011 Aug;197(2):386–92.
55. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2012 Apr;107(4):612–9.
56. Mortele KJ, Wiesner W, Intriére L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *American Journal of Radiology* [Internet]. 2004;183:1261–5. Available from: www.ajronline.org
57. Mikó A, Vigh É, Mátrai P, Soós A, Garami A, Balaskó M, et al. Computed tomography severity index vs. Other indices in the prediction of severity and mortality in acute pancreatitis: A predictive accuracy meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2019;10(AUG).
58. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwehoijis VB, van Goor H, Dejong CHC, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2009 Mar;96(3):267–73.
59. Brown LA, Hore TA, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. A systematic review of the extra-pancreatic infectious complications in acute pancreatitis. Vol. 14, *Pancreatology*. Elsevier B.V.; 2014. p. 436–43.
60. Pando E, Alberti P, Hidalgo J, Vidal L, Dopazo C, Caralt M, et al. The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018 Jul 1;18(5):486–93.
61. Vijayan AL, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, Manoj G. Procalcitonin: A promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. Vol. 5, *Journal of Intensive Care*. BioMed Central Ltd.; 2017.
62. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin Increase after Endotoxin Injection in Normal Subjects. Vol. 79. 1994.
63. Zannoni A, Giunti M, Bernardini C, Gentilini F, Zaniboni A, Bacci ML, et al. Procalcitonin gene expression after LPS stimulation in the porcine animal model. *Research in Veterinary Science*. 2012 Oct;93(2):921–7.
64. Mofidi R, Suttie SA, Patil P v., Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery*. 2009 Jul;146(1):72–81.
65. Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): A prospective international multicenter study. *Annals of Surgery*. 2007 May;245(5):745–54.
66. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. 2004. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/>

67. Watkins RR, Lemonovich TL. Serum procalcitonin in the diagnosis and management of intra-abdominal infections. Vol. 10, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2012. p. 197–205.
68. Müller B, Müller M, White JC, Nylé N ES, Snider RH, Becker KL, et al. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis*. Vol. 86, *J Clin Endocrinol Metab*. 2001.
69. Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, Aissa N, Aimone-Gastin I, Namour F, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Predicting Blood Culture Results in Patients with Suspected Bloodstream Infection. *Medicine (United States)*. 2015 Nov 1;94(44):e1774.
70. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infectious Diseases*. 2008 Mar 26;8.
71. Echchannaoui H, Frei K, Schnell C, Leib SL, Zimmerli W, Landmann R. Toll-Like Receptor 2-Deficient Mice Are Highly Susceptible to *Streptococcus pneumoniae* Meningitis because of Reduced Bacterial Clearing and Enhanced Inflammation [Internet]. Vol. 186, *The Journal of Infectious Diseases*. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/>
72. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, et al. Differential Roles of TLR2 and TLR4 in Recognition of Gram-Negative and Gram-Positive Bacterial Cell Wall Components to participate in the antibacterial host defense but not in the antifungal response, indicating that particular pathogens induce specific antimicrobial responses in *Drosophila* through the selective activation of the Toll pathways (Lemaitre et al. Vol. 11, *Technology of Japan Science*. 1999.
73. Cha JK, Kwon KH, Byun SJ, Ryoo SR, Lee JH, Chung JW, et al. Clinical value of procalcitonin for suspected nosocomial bloodstream infection. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2018 Jan 1;33(1):176–84.
74. Woo SM, Noh MH, Kim BG, Hsing C ter, Han JS, Ryu SH, et al. Comparison of serum procalcitonin with Ranson, APACHE-II, Glasgow and Balthazar CT severity index scores in predicting severity of acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol*. 2011;58(1):31–7.
75. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. 1993;341:515–8.
76. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. Vol. 41, *Gut*. 1997.
77. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *European Journal of Internal Medicine*. 2017 Nov 1;45:46–50.
78. van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, Bakker OJ, Gh Besselink M, Boermeester MA, et al. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711] [Internet]. 2013. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/13/161>
79. R C Bone, R A Balk, F B Cerra, R P Dellinger, A M Fein, W A Knaus, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644–55.
80. Schepers NJ, Hallensleben ND, Besselink MG, Anten MP, Bollen TL, da Costa DW, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020 Jul 18;396(10245):167–76.
81. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018 Jan 1;25(1):41–54.
82. Pando E, Alberti P, Hidalgo J, Vidal L, Dopazo C, Caralt M, et al. The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018 Jul 1;18(5):486–93.

83. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018 Jan 1;25(1):31–40.
84. Taylor SL, Morgan DL, Denson KD, Lane MM, Pennington LR. A comparison of the Ranson, Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. *American Journal of Surgery*. 2005;189(2):219–22.
85. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, Oconnell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2010 Feb;105(2):435–41.
86. Zhang W, Hu J, Yao B, Yang X, Song L, Yin T, et al. Evaluation of Early Prognostic Factors of Mortality in Patients with Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017;2017.
87. Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM, et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: A systematic review of the published evidence. Vol. 9, *Pancreatology*. Elsevier B.V.; 2009. p. 601–14.
88. J C Marshall, D J Cook, N V Christou, G R Bernard, C L Sprung, W J Sibbald. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical Care Medicine*. 1995;23(10):1638–52.
89. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Sijbrand Hofker H, Boermeester MA, Dejong H, et al. A Step-up Approach or Open Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis. Vol. 362, *N Engl J Med*. 2010.
90. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Romanos J, Kouroumalis EA. Balthazar Computed Tomography Severity Index Is Superior to Ranson Criteria and APACHE II and III Scoring Systems in Predicting Acute Pancreatitis Outcome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2003;253–60.
91. de Sanctis J, Lee M, Gazelle G, Boland W, Halpern F, Saini S, et al. Prognostic Indicators in Acute Pancreatitis: CT vs APACHE II. *Clinical Radiology*. 1997;52:842–8.
92. Vriens PW, van de Linde P, Slotema ET, Warmerdam PE, Breslau PJ. Computed tomography severity index is an early prognostic tool for acute pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2005 Oct;201(4):497–502.
93. Simchuk EJ, William Traverso L, Nukui Y, Kozarek RA. Computed Tomography Severity Index Is a Predictor of Outcomes for Severe Pancreatitis. 2000.
94. Banday IA, Gattoo I, Khan AM, Javeed J, Gupta G, Latief M. Modified computed tomography severity index for evaluation of acute pancreatitis and its correlation with clinical outcome: A tertiary care hospital based observational study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015 Aug 1;9(8):TC01–5.
95. Busquets J, Fabregat J, Pelaez N, Millan M, Secanella L, Garcia-Borobia F, et al. Factors Influencing Mortality in Patients Undergoing Surgery for Acute Pancreatitis Importance of Peripancreatic Tissue and Fluid Infection. *Pancreas [Internet]*. 2013;42(2):285–92. Available from: www.pancreasjournal.com
96. Balthazar EJ, Freeny P, vanSonnenberg E. Imaging and Intervention in Acute Pancreatitis. *Radiology*. 1994;193:297–306.
97. Siriwardena AK, Jegatheeswaran S, Mason JM, Baltatzis M, Chan A, Sheen AJ, et al. PROCalcitonin-based algorithm for antibiotic use in Acute Pancreatitis (PROCAP): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2019 Jul 29;20(1).
98. Cai Y, Ee J, Liew YX, Lee W, Chlebicki M. A procalcitonin-based guideline promotes shorter duration of antibiotic use safely in acute pancreatitis. *The Journal of Infection*. 2014;69(4):412–5.
99. Huang T, Bass JA, Williams RD. The Significance of Biliary Pressure in Cholangitis. *Archives of Surgery [Internet]*. 1969;98:629–32. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/>
100. Shah T, Zfass A. Predicting Cholangitis with Procalcitonin: Procrastinate or Procedure? Vol. 63, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer New York LLC; 2018. p. 2174–6.
101. Chang L, Lo SK, Stabile BE, Lewis RJ, de Virgilio C. Gallstone Pancreatitis: A Prospective Study on the Incidence of Cholangitis and Clinical Predictors of Retained Common Bile Duct Stones. *American Journal of Gastroenterology*. 1998;93(4):527–31.

102. Neoptolemos JP, Carr-Locket DL, Leese T, James D. Acute cholangitis in association with acute pancreatitis: incidence, clinical features and outcome in relation to ERCP and endoscopic sphincterotomy. *British Journal of Surgery*. 1987;74:3–4.
103. Raraty MGT, Finch M, Neoptolemos JP. Acute cholangitis and pancreatitis secondary to common duct stones: management update. *World J Surg*. 1998;22:1155–61.
104. Lrich U, Ölsch RF, Ainer R, Üdtke L, Ilgers EAH, Erner W, et al. Early ERCP and Papillotomy compared with conservative treatment for Acute Biliary Pancreatitis. *The New England Journal of Medicine* © Copyright. 1997;336(4):237.
105. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS ONE*. 2017 Jul 1;12(7).
106. Umefune G, Kogure H, Hamada T, Isayama H, Ishigaki K, Takagi K, et al. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study. *Journal of Gastroenterology*. 2017 Jun 1;52(6):734–45.
107. Lee YS, Cho KB, Park KS, Lee JY, Lee YJ. Procalcitonin as a Decision-Supporting Marker of Urgent Biliary Decompression in Acute Cholangitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018 Sep 1;63(9):2474–9.
108. Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, Szakács Z, Gódi S, Hágendorn R, et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology*. 2019 Jun 1;19(4):488–99.
109. 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 Dec;57(12):1698–703.
110. Malangoni MA, Martin AS. Outcome of severe acute pancreatitis. In: *American Journal of Surgery*. Elsevier Inc.; 2005. p. 273–7.
111. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal Outcome in Acute Pancreatitis: Its Occurrence and Early Prediction. *Pancreatology*. 2001;1(3):237–41.
112. Hagjer S, Kumar N. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis – A prospective observational study. *International Journal of Surgery*. 2018 Jun 1;54:76–81.
113. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, 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.
114. Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, et al. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2012;12(4):337–43.
115. Seoane L, Pértega S, Galeiras R, Astola I, Bouza T. Procalcitonin in the burn unit and the diagnosis of infection. *Burns*. 2014 Mar;40(2):223–9.
116. Dias BH, Rozario AP, Olakkengil SA, V A. Procalcitonin Strip Test as an Independent Predictor in Acute Pancreatitis. *Indian Journal of Surgery*. 2015 Dec 1;77:1012–7.
117. Kyla M-L, Èa È, Èck È-B, Takala²³ A, Kemppainen E, Puolakkainen P, et al. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis [Internet]. Vol. 88, *British Journal of Surgery*. 2000. Available from: www.bjs.co.uk
118. Ammori B, Becker K, Kite P, Snider R, Nysten E, White J, et al. Calcitonin Precursors: Early Markers of Gut Barrier Dysfunction in Patients With Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2003;27(3):239–43.



LA PROCALCITONINA Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICO MODIFICADO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD Y PRONÓSTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

14. ANEXOS

ARTÍCULO 1:

Evaluation of the Modified CT Severity Index (MCTSI) and CT Severity Index (CTSI) in predicting Severity and Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis

Copyright© 2020 Piero Alberti et al.

Copyright Clearance Center's RightsLink® service, on behalf of John Wiley and Sons, allowed to reuse the content and have provided the author with license for use for this thesis dissertation

RE: Thank you for your order with RightsLink / John Wiley and Sons

← ↶ ↷ →



Wiley Global Permissions <permissions@wiley.com>

Para Piero Alberti; CC: Wiley Global Permissions

martes, 22 de marzo de 2022, 16:58

Dear Piero,

Please kindly note that the email you have forward to us is confirmation that you are allowed to reuse the content you requested. There is nothing further for us to do, you are allowed to reuse the content and will have been provided with a license via the email from the Copyright Clearance Centre.

Kind regards,
Emily



Thank you for your order!

Dear Dr. Piero Alberti Delgado,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Dr. Piero Alberti Delgado
Order Date:	Mar 2, 2022
Order Number:	5260720288565
Publication:	Journal of Digestive Diseases
Title:	Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 EUR

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

ARTÍCULO 2:

The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single Center

This version corresponds to the manuscript sent to Elsevier Editorial for subsequent publication, which was accepted on October 27, 2020. The publication of the manuscript in this version is allowed for use in this doctoral thesis following the regulations of the Elsevier publishing house.

<https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permisio>

Use and share their works for scholarly purposes (with full acknowledgement of the original article): 1. In their own classroom teaching. Electronic and physical distribution of copies is permitted 2. If an author is speaking at a conference, they can present the article and distribute copies to the attendees 3. Distribute the article, including by email, to their students and to research colleagues who they know for their personal use 4. Share and publicize the article via Share Links, which offers 50 days' free access for anyone, without signup or registration 5. Include in a thesis or dissertation (provided this is not published commercially) 6. Share copies of their article privately as part of an invitation-only work group on commercial sites with which the publisher has a hosting agreement	√	√
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis

Piero Alberti¹ | Elizabeth Pando¹  | Rodrigo Mata¹ | Laura Vidal¹ |
Nuria Roson² | Richard Mast² | David Armario² | Xavier Merino² |
Cristina Dopazo¹ | Laia Blanco¹ | Mireia Caralt¹ | Concepción Gomez¹ |
Joaquim Balsells¹ | Ramon Charco

¹Department of Hepato-Pancreato-Biliary and Transplant Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

²Department of Radiodiagnostic, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Correspondence

Elizabeth Pando, Department of Hepato-Pancreato-Biliary and Transplant Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

Email: epando@vhebron.net

Objective: Our main purpose was to compare the modified computed tomography severity index (MCTSI), computed tomography severity index (CTSI), and acute physiological and chronic health evaluation (APACHE)-II predictions regarding severity according to the revised Atlanta classification 2012 and local complications in acute pancreatitis in a consecutive prospective cohort.

Methods: One hundred and forty-nine patients diagnosed with acute pancreatitis were prospectively enrolled. APACHE-II, MCTSI, and CTSI were calculated for all cases. Severity parameters included persistent organ or multiorgan failure, length of hospitalization, the need for intensive care, death, and local complications (intervention against necrosis and infected necrosis). Area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was calculated and the value of scoring systems was compared.

Results: Both CTSI and MCTSI were associated significantly with all the evaluated severity parameters and showed a correlation between imaging severity and the worst clinical outcomes. Persistent organ failure, persistent multiorgan failure, and death were found in 30 (20.1%), 20 (13.4%), and 13 (8.7%) patients, respectively. The most common extrapancreatic finding was pleural effusion in 76 (51.0%) patients. The AUROC for CTSI was higher for predicting persistent organ failure (0.749, 95% confidence interval [CI] 0.640-0.857), death (AUROC 0.793, 95% CI 0.650-0.936), intervention against necrosis (AUROC 0.862, 95% CI 0.779-0.945), and infected necrosis (AUROC 0.883, 95% CI 0.882-0.930).

Conclusions: CT indexes outperformed the classic APACHE-II score for evaluating severity parameters in acute pancreatitis, with a slight advantage of CTSI over MCTSI. CTSI accurately predicted pancreatic infections and the need for intervention.

KEYWORDS

complications, computed tomography severity index, multiple organ failure, pancreatitis, severity

1 | INTRODUCTION

Acute pancreatitis (AP) is a common and challenging disease with a high mortality in cases with severe AP. Its implications not only affect the medical and surgical setting but cause a heavy burden to the healthcare system worldwide as well.¹ Although in many patients AP evolves into a self-limiting mild symptomatic disease, nearly 20% of the cases develop a clinically severe AP. The presence of necrotizing pancreatitis is usually associated with local and systemic complications, including infection of pancreatic necrosis (IPN), which is related to high morbidity and mortality rates of up to 50%.²

Identifying and predicting the clinical course in AP is fundamental for patient prognosis. Several laboratory, clinical, and radiological scoring systems have been developed over decades.³ Plenty of modalities have been designed for imaging the pancreas. Computed tomography (CT) outperforms all other scoring systems not only for its high diagnostic accuracy but also a clear demonstration of the extent of disease,⁴ as well as for its ability to guide interventional procedures. Moreover, contrast-enhanced CT is regarded as the gold standard in the imaging evaluation of patients with AP.⁵

In 1990 Balthazar et al⁶⁻⁸ established the computed tomography severity index (CTSI), which can be used to predict the morbidity and mortality of patients with AP by grading pancreatic inflammation and necrosis and giving a numeric score. However, CTSI has some limitations; it does not incorporate extrapancreatic or vascular complications and has a significant interobserver bias, which might be due to the difficulty in assessing the degree of extension of necrosis and pancreatic inflammation.⁹⁻¹² Given these limitations, Mortelet et al¹³ simplified the CTSI and took into account the extrapancreatic complications. The modified computer tomographic severity index (MCTSI) showed a better correlation than CTSI for clinical outcome and local complications. Other more recent scores, such as the bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) score¹⁴ and Chinese simple scoring system (CSSS),¹⁵ have also been developed with promising outcomes.

Few authors have validated the value of MCTSI.¹⁶⁻¹⁸ To our knowledge, no large cohorts or prospective studies comparing these radiological scoring systems have demonstrated the superiority of one over the other. In one of the few reports on this subject, Bollen et al¹⁹ found no significant difference between using CTSI or MCTSI in evaluating the severity of AP.

The main purpose of this study was to compare the MCTSI and CTSI in predicting local complications and disease severity in AP according to the revised Atlanta classification 2012 in a consecutive prospective cohort.

2 | PATIENTS AND METHODS

2.1 | Study population

Consecutive adult patients aged over 18 years who were admitted to the Emergency Department from December 2015 to January 2018 with a diagnosis of AP were prospectively enrolled. AP was diagnosed according to the revised Atlanta classification in 2012, requiring two or more of the following criteria: (a) typical abdominal pain (acute abdominal pain in epigastrium radiating to the back); (b) at least a threefold increase in serum amylase levels; and (c) indicative findings on CT, magnetic resonance imaging (MRI) or abdominal ultrasound (US) studies.²⁰ The parameters for clinical outcome of the patients were prospectively recorded by the study group on the day CT scan was performed to calculate the acute physiological and chronic health evaluation (APACHE)-II score.

The inclusion criteria of the patients were: (a) diagnosed as having AP according to the Atlanta classification 2012; and (b) CT scan performed between 48 and 72 hours of symptom onset. The exclusion criteria were: (a) patients aged <18 years; (b) chronic pancreatitis complicated with acute pancreatitis in more than four episodes (when chronic conditions are present it is more likely to develop changes such as calcifications, pancreatic duct abnormalities, collections, pseudocysts, etc., which might have affected the course of the disease);²¹ (c) with chronic renal disease (stages III-IV); (d) the duration from the disease onset to patient admission was over 96 hours; (e) patients transferred from other institutions; and (f) patients who were allergic to iodine contrast.

2.2 | Severity of acute pancreatitis and clinical parameters

The AP severity was graded by the revised Atlanta classification in 2012. Mild acute pancreatitis (MAP) requires the absence of both organ failure and local or systemic complications. Moderately severe acute pancreatitis (MSAP) is diagnosed when organ failure resolves within 48 hours (transitory organ failure) and/or the presence of local or systemic complications without persistent organ failure. While severe acute pancreatitis (SAP) is diagnosed when persistent (>48 h) organ failure (either single or multiple) exists.²² Organ failure was diagnosed and graded by using the modified Marshall multiple organ dysfunction scoring system.¹⁶ Peripancreatic fluid collections and acute necrotic collections are typical local complications, whereas exacerbations of underlying comorbidities can be related to systemic complications.

During the course of hospitalization, other parameters of disease severity were also collected, including the length of hospital stay, in-hospital mortality, need for intensive care and mechanical ventilation, presence of persistent intrapancreatic necrosis (such as multiorgan failure, infection [diagnosed based on positive necrotic culture] or suspected infection [persistent systemic inflammatory response syndrome with worsening clinical status in the absence of extrapancreatic origin of infection], or gas in the necrotic tissues detected with CT scan), and invasive procedures performed (either endoscopic, radiological, or surgical).

CT scan was performed between 48 and 72 hours after the onset of symptoms. Pancreatic necrosis was diagnosed when nonsignificant enhancement in pancreatic tissue presented on contrast-enhanced CT scan (as well as for extrapancreatic fat necrosis). The CT protocol for pancreatic evaluation requires at least one portal venous phase at 65 to 75 seconds after intravenous contrast administration.

The morphological severity of AP was evaluated with the MCTSI.⁸ The points for parenchymal pancreatic changes are assigned as follows: 0, normal pancreas; 2, intrinsic pancreatic abnormalities with or without inflammatory changes in peripancreatic fat; 4, pancreatic or peripancreatic fluid collection or per-ipancreatic fat necrosis. While pancreatic necrosis was graded as: 0, none; 2, $\leq 30\%$; 4, $\geq 30\%$.¹⁰ In assessing radiological severity, the MCTSI features five different extrapancreatic findings, including ascites, pleural effusion, gastrointestinal tract involvement, and vascular and parenchymal complications, given 2 points extra if any of these occurred. For the CTSI, the severity of AP was assigned according to the total points: 0-3, mild; 4-6, moderately severe; 7-10, severe. While for the MCTSI, the total points for the severity of AP were: 0-2, mild; 4-6, moderately severe; and 8-10, severe. All the CT parameters included in both scores were reported by three experienced radiologists in abdominal tomography. All data were collected prospectively in the database. The radiologists were not blinded to the severity of the disease, as they participated in our multidisciplinary committee for benign pancreatic diseases. Finally, the APACHE-II score was calculated and compared with the CTSI and MCTSI.

2.3 | Ethics

The present study and the prospective database were approved by our local Ethical Committee following the principles of the Declaration of Helsinki for human investigations. Informed consent was signed by all patients participating in our prospective study.

2.4 | Statistical analysis

Statistical analyses were performed by using the SPSS Statistics version 21.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Descriptive statistics were used for clinical characteristics of patients and for clinical outcomes. Quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation or median and range. Whereas categorical variables were expressed as numbers and percentages. To assess the normality distribution of quantitative variables, the Kolmogorov-Smirnov test was used.

Otherwise, nonparametric tests were used. For the comparison of qualitative variables, both Chi-square and Fisher exact tests were used. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drafted for both CT scoring systems and the APACHE-II score, and the area under the ROC curve (AUROC) was calculated. A comparison of the AUROC between the groups was performed using the Delong test. Statistical significance was considered when a *P* value of <0.05 was achieved.

3 | RESULTS

3.1 | Clinical characteristics

From December 2015 to January 2018, 304 patients with AP were recruited; of these, 149 (49.0%) met the inclusion and exclusion criteria and underwent a contrast-enhanced CT scan (Figure 1). Demographical, clinical, radiological, and laboratory data of these consecutive cases were obtained. Their characteristics were compared

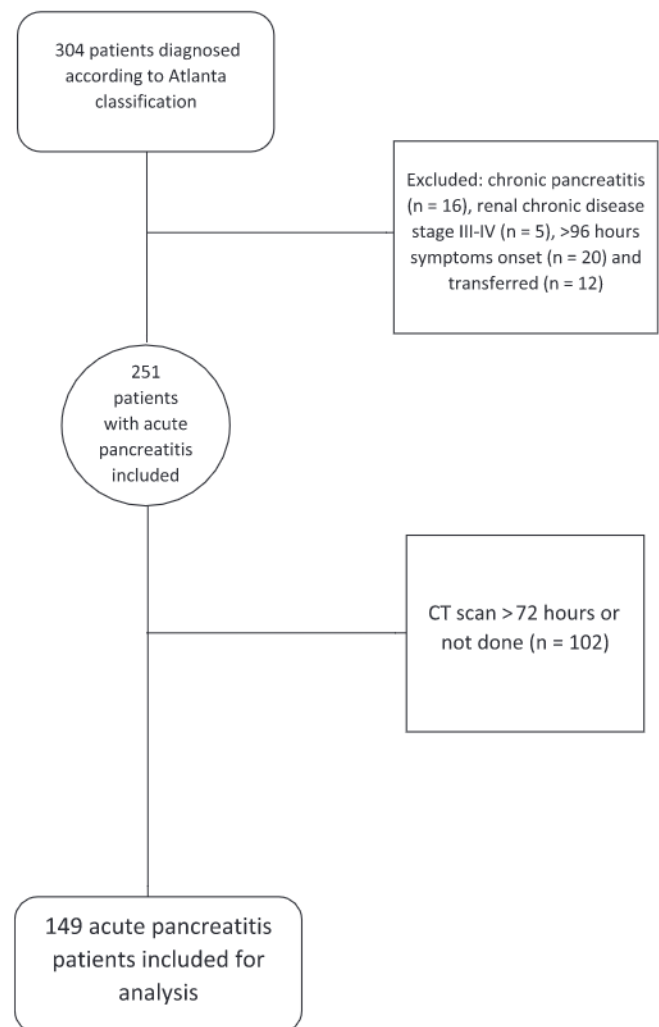


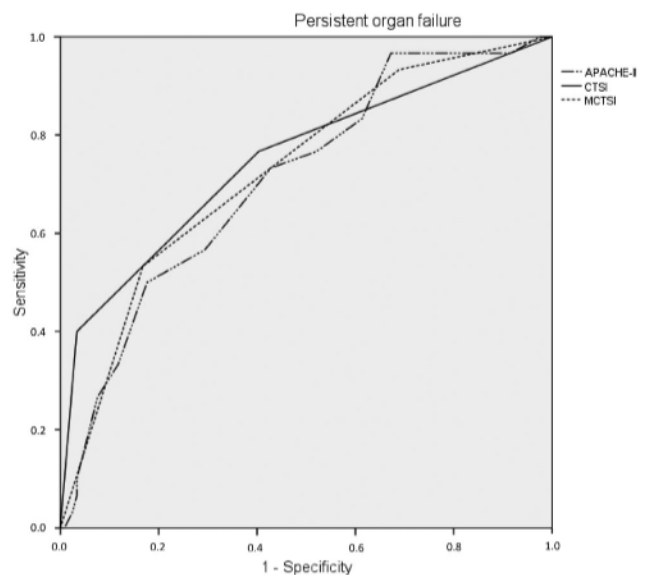
FIGURE 1 Patient enrollment according to inclusion and exclusion criteria

TABLE 1 Baseline characteristic of the study cohort (N = 149)

Variables	
Sex, n (%)	
Male	92 (61.7)
Female	57 (38.3)
BMI, kg/m ² (mean ± SD [range])	28 ± 5.8 (18-46.3)
ASA classification, n (%)	
I	25 (16.8)
II	64 (43.0)
III	58 (38.9)
Comorbidities, n (%)	
Hypertension	86 (57.7)
Cardiopathy	35 (23.5)
Chronic renal disease	14 (9.4)
Dyslipidemia	59 (39.6)
Chronic respiratory disease	24 (16.1)
Etiology, n (%)	
Biliary	75 (50.5)
Alcohol	26 (17.4)
Idiopathic	33 (22.1)
Post-ERCP	6 (4.0)
Other	9 (6.0)
Severity of AP according to CTSI, n (%)	
Mild	78 (52.3)
Moderately severe	55 (36.9)
Severe	16 (10.7)
Severity of AP according to MCTSI, n (%)	
Mild	39 (26.2)
Moderately severe	74 (49.7)
Severe	36 (24.1)
Severity of AP according to the revised Atlanta classification 2012, n (%)	
Mild	55 (36.9)
Moderately severe	67 (45.0)
Severe	27 (18.1)
Variables at admission	
APACHE-II, mean ± SD (range)	7.1 ± 3.8 (0-19)
CRP, mg/L (mean ± SD [range])	6.64 ± 9.20 (0.09-42.54)
CRP ≥15 mg/L, n (%)	23 (15.4)
CTSI, median (range)	3 (0-10)
MCTSI, median (range)	6 (0-10)

Abbreviations: AP, acute pancreatitis; APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; CTSI, computer tomography severity index; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; MCTSI, modified computer tomography severity index; SD, standard deviation.

with those of the entire population, and no significant differences were found when comparing age, sex, etiology of AP, APACHE-II score, C-reactive protein (CRP) level, and CTSI and MCTSI scores at

**FIGURE 2** Receiver operating characteristic (ROC) curve for persistent organ failure. Abbreviations: APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; CTSI, computed tomography severity index; MCTSI, modified computed tomography severity index

admission. Therefore, we could expect that the subgroup of patients underwent CT scan were a representative sample of the total population.

The baseline characteristics of the 149 patients are summarized in Table 1. Ninety-two (61.7%) patients were men. The most frequent etiology of AP was biliary disease in 75 (50.5%) patients. CRP ≥15 mg/L at admission was observed in 23 (15.4%) patients. According to the revised Atlanta classification 2012, MAP, MASP, and SAP were diagnosed in 55 (36.9%), 67 (45.0%) and 27 (18.1%) patients, respectively.

CTSI categorized the morphological severity of AP as mild in 78 (52.3%), moderately severe in 55 (36.9%), and severe in 16 (10.7%), respectively. While by using the MCTSI, the morphological severity was classified as mild in 39 (26.2%), moderately severe in 74 (49.7%), and severe in 36 (24.1%), respectively. Thirty (20.1%) patients presented with persistent organ failure, 20 (13.4%) with persistent multiorgan failure, and 13 (8.7%) patients died.

Extrapancreatic findings were present in 90 (60.4%) patients. The most common extrapancreatic finding was pleural effusion, which was present in 76 (51.0%). Patients who developed pleural effusion did show a higher incidence of persistent organ failure (26/76 [34.2%] vs 4/73 [5.5%], $P < 0.001$) and death (12/76 [15.8%] vs 1/73 [1.4%], $P = 0.002$) compared with patients who did not. The second most frequent extrapancreatic finding was ascites, which was observed in 35 (23.5%) patients. Vascular complication was the most severe extrapancreatic complication which presented in 14 patients. The incidences were the highest in patients with vascular complications as opposed to those with no vascular complications for persistent organ failure (9/14 [64.3%] vs 21/135 [15.6%], $P < 0.001$), persistent multiorgan failure (7/14 [50.0%] vs 13/135 [9.6%], $P < 0.001$), and death (5/14 [35.7%] vs 8/135 [5.9%], $P < 0.001$). The most common vascular complication was venous thrombosis ($n = 14$). Thrombosis of the splenic vein occurred in five patients,

among them four followed conservative treatment, and one ultimately died. The second most common vascular complication was compression of the mesenteric–portal territory due to peri-pancreatic collections and, in one case, hypoperfusion of the transverse colon. In all five of these cases, the underlying diseases were treated by either

conservative therapy or a step-up approach for infected/symptomatic collections.

3.2 | Predicting severity and local complications in acute pancreatitis

As shown in Table 2, the grade of AP severity by using both CTSI and MCTSI exhibited significant association with patients' clinical outcomes and revealed a correlation between the grade of imaging severity and the incidence of worsening clinical outcomes.

3.3 | ROC analysis for CTSI, MCTSI, and APACHE-II score

Both CTSI and MCTSI showed a higher AUROC for disease severity and rate of local complications in respect to APACHE-II score (Table 3). The highest AUROC was achieved by the CTSI for persistent organ failure (AUROC = 0.749; Figure 2) and mortality (AUROC = 0.793; Figure 3), and by the MCTSI for persistent multiorgan failure (AUROC = 0.767).

When addressing local complications, for infected pancreatic necrosis and any intervention against necrosis overall, the CTSI had higher AUROC (0.883 and 0.862, respectively) among all three scoring systems. Finally, for the need of ICU stay and hospitalization length >20 days, the MCTSI had the highest AUROC (0.711 and 0.716, respectively). For a need for mechanical ventilation, CTSI and MCTSI achieved similar results (AUROC: 0.713 vs 0.712).

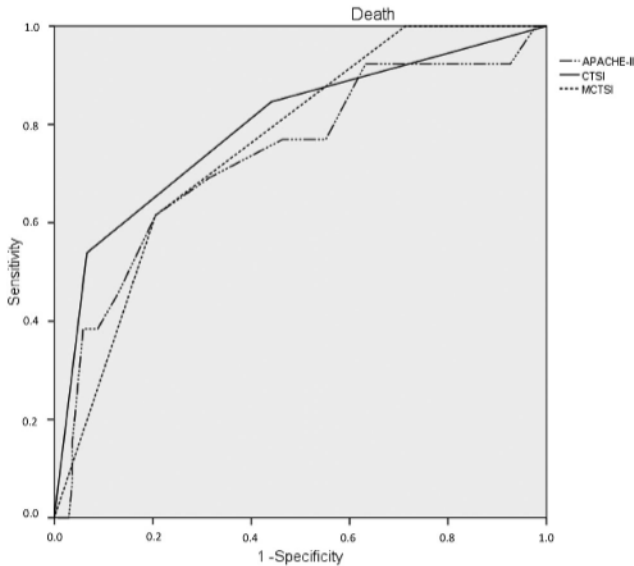


FIGURE 3 Receiver operating characteristic (ROC) curve for patient's death. Abbreviations: APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; CTSI, computed tomography severity index; MCTSI, modified computed tomography severity index

TABLE 2 Parameters of disease severity and local complications in acute pancreatitis according to the computed tomography severity index (CTSI) and modified computed tomography severity index (MCTSI)

	CTSI				MCTSI			
	Mild (n = 78)	Moderately severe (n = 55)	Severe (n = 16)	P value	Mild (n = 39)	Moderately severe (n = 74)	Severe (n = 36)	P value
Parameters of disease severity, n (%)								
Persistent organ failure	7 (9.0)	11 (20.0)	12 (75.0)	0.000	2 (5.1)	12 (16.2)	16 (44.4)	0.000
Persistent multiorgan failure	4 (5.1)	7 (12.7)	9 (56.2)	0.000	0 (0)	8 (10.8)	12 (33.3)	0.000
Length of hospitalization >20 days	16 (20.5)	27 (49.1)	12 (75.0)	0.000	6 (15.4)	24 (32.4)	25 (69.4)	0.000
Need for ICU stay	5 (6.4)	7 (12.7)	7 (43.7)	0.000	1 (2.6)	8 (10.8)	10 (27.8)	0.004
Death	2 (2.6)	4 (7.3)	7 (43.7)	0.000	0 (0)	5 (6.8)	8 (22.2)	0.002
Parameters of local complications, n (%)								
Intervention against necrosis	1 (1.3)	9 (16.4)	11 (68.7)	0.000	0 (0)	5 (6.8)	16 (44.4)	0.000
Endoscopic	0 (0)	4 (7.3)	6 (37.5)	0.000	0 (0)	2 (2.7)	8 (22.2)	0.000
Radiological	1 (1.3)	4 (7.3)	3 (18.7)	0.014	0 (0)	2 (2.7)	6 (16.7)	0.002
Surgical	0 (0)	2 (3.6)	6 (37.5)	0.000	0 (0)	2 (2.7)	6 (16.7)	0.002
Infected necrosis	0 (0)	7 (12.7)	9 (56.2)	0.000	0 (0)	5 (6.8)	11 (30.5)	0.000

Abbreviation: ICU, intensive care unit.

TABLE 3 The receiver operating characteristic curve for computed tomography severity index (CTSI), modified computed tomography severity index (MCTSI) and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE)-II score of disease severity and rate of local complications in acute pancreatitis

	CTSI			MCTSI			APACHE-II		
	AUROC	95% CI	P value	AUROC	95% CI	P value	AUROC	95% CI	P value
Persistent organ failure	0.749	0.641-0.857	0.000	0.727	0.627-0.828	0.000	0.711	0.610-0.811	0.000
Persistent multiorgan failure	0.761	0.636-0.886	0.000	0.767	0.668-0.866	0.000	0.707	0.577-0.837	0.003
Death	0.793	0.650-0.936	0.000	0.760	0.641-0.879	0.002	0.735	0.579-0.891	0.005
Need for ICU stay	0.704	0.568-0.841	0.004	0.711	0.593-0.830	0.003	0.622	0.493-0.752	0.085
Need for mechanical ventilation	0.713	0.544-0.882	0.015	0.712	0.582-0.841	0.015	0.621	0.446-0.796	0.165
Length of hospitalization >20 days	0.706	0.618-0.795	0.000	0.716	0.630-0.802	0.000	0.589	0.495-0.683	0.071
Intervention against necrosis (overall)	0.862	0.779-0.945	0.000	0.839	0.755-0.922	0.000	0.584	0.440-0.728	0.219
Endoscopic	0.876	0.789-0.963	0.000	0.827	0.715-0.939	0.001	0.501	0.320-0.683	0.991
Radiological	0.755	0.590-0.921	0.015	0.803	0.670-0.936	0.004	0.630	0.418-0.842	0.216
Surgical	0.909	0.825-0.993	0.000	0.803	0.670-0.936	0.004	0.677	0.473-0.881	0.093
Infected necrosis	0.883	0.882-0.930	0.030	0.796	0.722-0.857	0.046	0.584	0.501-0.664	0.080

Abbreviations: AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval; ICU, intensive care unit.

3.4 | Comparative study of AUROC

When comparing the AUROC for infected pancreatic necrosis, the CTSI showed superiority over the MCTSI (0.883 vs 0.796, $P = 0.005$) and APACHE-II score (0.883 vs 0.584, $P = 0.000$).

Regarding overall intervention against necrosis, both the CTSI (AUROC: 0.862 vs 0.584, $P = 0.000$) and the MCTSI (AUROC: 0.839 vs 0.584, $P = 0.000$) showed superiority over APACHE-II score. But there was no statistically significant difference between the CTSI and the MCTSI. In the subanalysis of interventional types against necrosis, for the surgical approach, the CTSI outperformed both APACHE-II score (AUROC: 0.909 vs 0.677, $P = 0.026$) and MCTSI (AUROC: 0.909 vs 0.803, $P = 0.000$). By using the endoscopic approach, both radiological scores outperformed APACHE-II (CTSI vs APACHE-II: 0.876 vs 0.501, $P = 0.000$; MCTSI vs APACHE-II: 0.827 vs 0.501, $P = 0.001$), but with no significant statistical difference when comparing CTSI with MCTSI.

Ultimately, for persistent organ failure, persistent multiorgan failure, mortality, need for ICU stay or mechanical ventilation, hospitalization length >20 days, and radiological intervention against necrosis, no significant statistical differences were found among the three scoring systems, despite the abovementioned high AUROC (Table 3).

4 | DISCUSSION

When comparing the CTSI with the MCTSI, both parameters accurately predicted disease severity and local complications, with higher AUROC of CTSI for persistent organ failure, mortality, mechanical ventilation, local complications (the need for intervention against necrosis: surgical and endoscopic; Figure 4), and infected pancreatic

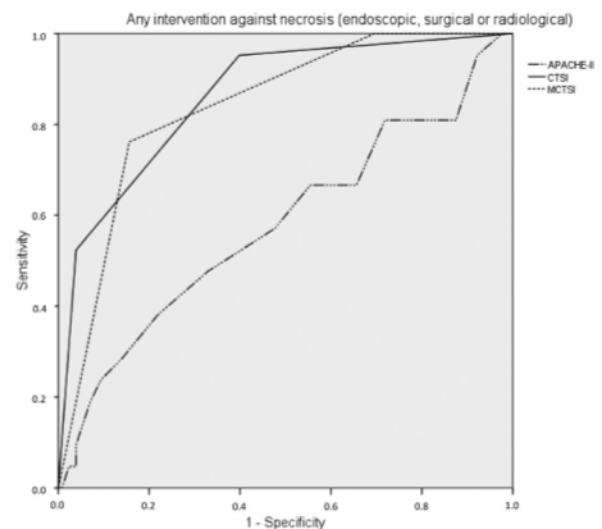


FIGURE 4 Receiver operating characteristic (ROC) curve for any intervention against necrosis (endoscopic, surgical, or radiological). Abbreviations: APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; CTSI, computed tomography severity index; MCTSI, modified computed tomography severity index

necrosis. The MCTSI showed higher AUROC for persistent multiorgan failure, need for ICU admission, length of the hospitalization of over 20 days, and radiological intervention for infected pancreatic necrosis. Most importantly, after performing a comparative study between all scores, the CTSI showed superiority in predicting infected pancreatic necrosis and need for any interventional procedure.

According to the revised Atlanta classification 2012, the presence of organ failure determines the severity of acute pancreatitis. In this respect, the APACHE-II score, since it evaluates physiological

parameters in response to systemic inflammatory response syndrome, should be the most accurate tool to determine clinical severity. In our study, both CT indexes outperformed APACHE-II score when evaluating the presence of persistent organ failure. Nevertheless, MCTSI showed superiority over the classic CTSI for persistent multiorgan failure, whereas CTSI showed superiority for persistent organ failure. In contrary to the study of Bollen et al¹⁹ and previous studies,^{23,24} CT indexes had greater predictive power than APACHE-II score.

Since the introduction of Balthazar's index in the early 1990s, many studies have reported a strong correlation between CTSI and the patient's mortality.^{25,26} Our present study corroborates this association, and found that CTSI correlated better with death over the MCTSI and APACHE-II score. Balthazar's score was primarily designed to predict mortality, whereas the MCTSI and APACHE-II score were intended to predict local complications and clinical severity as well as mortality.

CTSI more accurately predicted severity parameters such as persistent organ failure, death, and the length of hospitalization. Our findings oppose the few reported in the literature such as the study of Banday et al¹⁷ in which he describes a better correlation of MCTSI over CTSI in every severity parameter examined (length of hospitalization, need for intervention, infection, organ failure, and death).

In correlation with what Bollen et al¹⁹ reported, our study revealed that CTSI was the most accurate index over MCTSI and APACHE-II score in assessing local complications in AP. Busquets et al²⁷ have demonstrated that early surgery and sterile necrosis after surgery are factors associated with a worse prognosis in AP. Therefore, recognizing a local infection promptly and timing the need for intervention (either surgical, endoscopic, or radiological) is a determinant.

Extrapancreatic findings were present in more than half of the patients in our study. The presence of ascites, pleural effusion, and vascular complications was significantly associated with organ failure and mortality. Pleural effusion was the most common finding with statistical significance for both persistent organ and multiorgan failure, as well as for death. However, vascular complications were the most fatal. We do not agree with what was stated by Bollen et al¹⁹ that simplifying the MCTSI score by just considering the presence of pleural effusion as sufficient for extrapancreatic complications. We were able to identify that other extrapancreatic complications correlated with clinical severity of AP (as determined by the presence of death and organ failure) for which we do consider that all of Mortelet's extrapancreatic variables should be taken into consideration when evaluating the severity of pancreatitis.

There are few discrepancies with previous studies since there is a limited bibliography related to MCTSI. We believe that the differences in results may be related to the difference in treatment regimens and healthcare practices. However, similar to the studies of Balthazar,⁶⁻⁸ Mortelet,¹³ and Bollen,¹⁹ for comparing imaging scores to clinical parameters for disease severity, a 7-day time interval was allowed. Moreover, internationally updated definitions were used (the revised Atlanta classification and Marshal Score for organ failure).

Our main limitation lies in the fact that contrast-enhanced CT scans were not performed in each patient diagnosed with AP. Imaging

studies in mildly symptomatic patients were not performed, and patients with iodine contrast allergies were not included in our protocol. Therefore, our results may be inclined towards a more acute and severe pancreatitis scenario. Nevertheless, mild symptomatic patients do not require an imaging study for diagnosis and management in AP, so this flaw would be present in most of the published studies.

5 | CONCLUSIONS

Our study revealed that CT indexes had higher AUROC compared to the classic APACHE-II score for evaluating mortality, persistent organ failure, persistent multiorgan failure, and local complications in patients with AP. In the comparative analysis, superiority was achieved by the CTSI over MCTSI for local complications such as pancreatic infections and the need for intervention against necrosis, which is vital for AP prognosis.

FUNDINGS

There were no sources of funding for this paper.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Professor Cesar Gutierrez Villafuerte for his support in reviewing the statistical methodology. This publication has been made as part of the Doctoral Program of Medicine of the Universidad Autonoma de Barcelona, Spain.

ORCID

Elizabeth Pando  <https://orcid.org/0000-0001-6898-5502>

REFERENCES

1. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol*. 2007;17(7):491–497.
2. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2142–2150.
3. Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(4):871–890.
4. Williford ME, Foster WL Jr, Halvorsen RA, Thompson WM. Pancreatic pseudocyst: comparative evaluation by sonography and computed tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;140(1):53–57.
5. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379–2400.
6. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174(2):331–336.
7. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002;223(3):603–613.
8. Balthazar EJ, Freeny PC, van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology*. 1994;193(2):297–306.
9. Lankisch PG, Struckmann K, Assmus C, Lehnich D, Maisonneuve P, Lowenfels A. Do we need a computed tomography examination in all patients with acute pancreatitis within 72 h after admission to hospital for the detection of pancreatic necrosis? *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(4):432–436.
10. Mortelé KJ, Mergo P, Taylor HM, Ernst MD, Ros PR. Renal and perirenal space involvement in acute pancreatitis: spiral CT findings. *Abdom Imaging*. 2000;25(3):272–278.

11. Mortelé KJ, Mergo PJ, Taylor HM, et al. Peripancreatic vascular abnormalities complicating acute pancreatitis: contrast-enhanced helical CT findings. *Eur J Radiol.* 2004;52(1):67-72.
12. Wiesner W, Studler U, Kocher T, Degen L, Buitrago-Tellez CH, Steinbrich W. Colonic involvement in non-necrotizing acute pancreatitis: correlation of CT findings with the clinical course of affected patients. *Eur Radiol.* 2003;13(4):897-902.
13. Mortele KJ, Wiesner W, Intriore L, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(5):1261-1265.
14. Wu B, 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(12):1698-1703.
15. Wang L, Zeng YB, Chen JY, et al. A simple new scoring system for predicting the mortality of severe acute pancreatitis: A retrospective clinical study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(23):e20646. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020646>.
16. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995;23(10):1638-1652.
17. Banday IA, Gattoo I, Kahn AM, Javeed J, Gupta G, Latief M. Modified computed tomography severity index for evaluation of acute pancreatitis and its correlation with clinical outcome: a tertiary care hospital based observational study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(8):TC01-TC05.
18. Raghuvanshi S, Gupta R, Vyas MM, Sharma R. CT evaluation of acute pancreatitis and its prognostic correlation with CT severity index. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):TC06-TC11.
19. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, et al. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(2):386-392.
20. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology.* 2012;262(3):751-764.
21. van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:161. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-161>.
22. Banks P, Bollen T, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-111.
23. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vardas E, Romanos J, Kouroumalis EA. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(3):253-260.
24. De Sanctis JT, Lee MJ, Gazelle GS, et al. Prognostic indicators in acute pancreatitis: CT vs APACHE II. *Clin Radiol.* 1997;52(11):842-848.
25. Vriens PW, van de Linde P, Slotema ET, Warmerdam PE, Breslau PJ. Computed tomography severity index is an early prognostic tool for acute pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2005;201(4):497-502.
26. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg.* 2000;179(5):352-355.
27. Busquets J, Fabregat J, Pelaez N, et al. Factors influencing mortality in patients undergoing surgery for acute pancreatitis. Importance of peripancreatic tissue and fluid infection. *Pancreas.* 2013;42(2):285-292.

How to cite this article: Alberti P, Pando E, Mata R, et al. Evaluation of the modified computed tomography severity index (MCTSI) and computed tomography severity index (CTSI) in predicting severity and clinical outcomes in acute pancreatitis. *J Dig Dis.* 2021;22:41–48. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12961>

ORIGINAL ARTICLE

The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single center

Piero Alberti, Elizabeth Pando, Rodrigo Mata, Arturo Cirera, Nair Fernandes, Nils Hidalgo, María J. Gomez-Jurado, Laura Vidal, Cristina Dopazo, Laia Blanco, Concepción Gómez, Mireia Caralt, Joaquim Balsells & Ramón Charco

Hepato-Pancreato-Biliary and Transplantation Department, Hospital Val D'Hebron, Barcelona, Spain

Abstract

Background: Infection in acute pancreatitis will worsen the disease prognosis. The aim of our study was to analyze the role of procalcitonin as a prognostic biomarker for infections and clinical severity.

Method: A prospective single-cohort observational study of patients diagnosed of acute pancreatitis ($n = 152$) was designed. PCT determination was tested on admission (first 72 h). Infections (biliary, extrapancreatic and infected pancreatic necrosis), need for antibiotics, urgent ERCP and severity scores for acute pancreatitis was assessed. ROC curves were designed and the area under the curve was calculated. Logistic regression for multivariate analysis was performed to evaluate the association between procalcitonin optimal cut-off level and major complications.

Results: PCT >0.68 mg/dL had higher incidence of global infection, acute cholangitis, bacteraemia, infected pancreatic necrosis, use of antibiotics in general, and need for urgent ERCP. In the multivariate regressions analysis, PCT >0.68 mg/dL at admission demonstrated to be a strong risk factor for complications in acute pancreatitis.

Discussion: PCT levels can be used as a reliable laboratory test to predict infections and the clinical severity of acute pancreatitis. High levels of PCT predict antibiotics prescription as well as the need for urgent ERCP in patients with concomitant clinically severe cholangitis.

Received 16 June 2021; accepted 27 October 2021

Correspondence

Elizabeth Pando Rau, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Department of Hepato-Pancreato-Biliary and Transplant Surgery, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035, Barcelona, Spain. E-mail: epando@vhebron.net

Background

Infections in acute pancreatitis (AP) are present in 25%^{1,2} and the most frequent are acute cholangitis (AC), bacteremia, lung infection, urinary infection and catheter line related infections.³ From these, cholangitis has relevance due to the fact that it requires prompt and specific treatment. It is demonstrated that both AC and AP could coexist.⁴⁻⁸ Regarding the other type of infections in AP, it has been largely assumed and recently confirmed in the literature, that its presence will worsen the disease prognosis, increasing the risk for organ failure and sepsis, or even developing a secondary infection of pancreatic necrosis.³

In AP, antibiotics are only indicated in case of a proven infection or in case of a very strong clinical suspicion of either infected necrosis, extrapancreatic infection, and cholecystitis or associated cholangitis. In the latter case, biliary drainage is mandatory.⁹ It is therefore imperative to identify patients with AP in whom AC is also present, who require broad spectrum antibiotics and emergent biliary drainage for acute cholangitis at an early stage of disease onset.¹⁰ Therefore, to find a test to diagnose early infections and AC in the context of AP is crucial.

Serum procalcitonin (PCT) has recently been proposed as an effective biomarker for infections that offers high specificity and positive predictive value differentiating systemic

inflammatory response syndrome (SIRS) versus sepsis.¹¹ When tested in other clinical scenarios, and compared to C-reactive protein (CRP), PCT is more sensitive and specific in discriminating bacterial from non-infectious causes of inflammation.¹² The increased serum PCT correlates narrowly with the inflammatory response of a host to microbial infections.^{12,13} In addition, serum PCT levels can decrease with clinical improvement.¹⁴

The aim of our study was to analyze the role of procalcitonin as a prognostic biomarker for infections in AP, including: acute cholangitis, cholecystitis, extrapancreatic infections and infected pancreatic necrosis in patients with AP.

Methods

Study design

A prospective single-cohort observational study of adult patients diagnosed of acute pancreatitis in a third level referral center was designed in order to evaluate the role of PCT.

Inclusion criteria

Patients with acute pancreatitis and PCT determination on admission (first 72 h) were included.

AP was defined according to the revised Atlanta Classification in 2012, requiring two or more criteria: (a) typical abdominal pain (epigastralgia radiating to the back), (b) at least a threefold increase in serum amylase levels, (c) indicative findings on computed tomography scans (CT), magnetic resonance imaging (MRI), or abdominal ultrasound (US) studies.

To diminish the risk of including pure cholangitis patients in our study cohort, a radiological confirmation of acute pancreatitis was mandatory.

Exclusion criteria

We exclude patients with no pancreatitis on imaging test. Renal chronic disease stage V and ERCP as cause of AP were also excluded.

PTC analysis/determination and cut-offs

Procalcitonin was tested using electrochemiluminescence immunoassay. Additionally, based on previous studies we are considering healthy individual levels <0.5 ng/mL (low risk for progression to sepsis). Levels between 0.5 ng/mL and 2 ng/mL are considered positive with an intermediate risk for progression to sepsis whilst levels >2 ng/mL are considered the cut-off value for predicting severe sepsis.^{15–17} Additionally, we analyze the best cut-off value of PCT in predicting overall infections (biliary infections, extrapancreatic infection and infected pancreatic necrosis) in our cohort, in order to compare it with the classical cut-offs explained above. This calculation was made using Youden's index of the ROC curve.

Variables and outcomes

Infection

It was considered when one of the following infections was present: A. Biliary infection, B. Extrapancreatic infection, C. Infected pancreatic necrosis.

A. - Biliary infection could either be AC or cholecystitis. Acute cholangitis was defined according to previous reports due to TG13 has not been validated in the context of AP¹⁸ ([supplementary image 1](#)). Cholecystitis was defined according to Tokyo Guidelines 2013¹⁹ and/or a demonstrated gallbladder infection after drainage (positive bile culture) or surgery.

B. - Extrapancreatic infection was considered when a culture for bacteria or yeast was detected. The following extrapancreatic infections were analyzed: bacteremia, urinary tract infection, pneumoniae and catheter line infection. For bacteremia, blood samples were drawn when temperature reached ≥ 38 °C (for coagulase negative cocci at least 2 samples have to be positive). For pneumoniae, a positive sputum culture plus coughing, dyspnea, infiltrates on X-ray and low arterial blood gas was required. When intubated, a positive endotracheal secretion culture was mandatory.

C. - Infected pancreatic necrosis (IPN) was defined as a positive culture for microorganisms after necrosectomy or interventional (radiological or endoscopic) drainage. A suspicion of IPN was thought when persistent sepsis without extrapancreatic origin despite negative fine needle puncture; patients with pancreatic necrosis and gas with clinical deterioration unresponsive to intensive care support irrespective of fine needle puncture.³ However, IPN usually occurs after 2 weeks so this event was rarely seen during admission.

Need for antibiotics

Broad spectrum antibiotics were initiated after clinical suspicion and/or after positive culture. We divided the use in two groups: early (first 72 h) or late (>72 h) after admission. Therapy regime, starting day and reason to initiate were registered in all cases.

Antibiotics were initiated after clinical suspicion or diagnostic of cholecystitis according to TG13 guidelines, and according to APEC trial definition ([supplementary image 1](#)) for acute cholangitis due to the lack of validation of TG13 guidelines for acute cholangitis in AP patients. For IPN we started antibiotics when suspected or confirmed IPN after a positive culture. In case of bacteremia, catheter line infection, urinary tract infection, antibiotics were started when a positive culture was found (positive of gram staining or culture). For respiratory infections, antibiotics were started when confirmed infection after positive culture or suspected respiratory infection (definitions of suspected pneumonia was based on clinical deterioration of basal respiratory vital signs (respiratory rate, oxygen saturation, and radiological findings) in a patient with inflammatory markers CRP or elevated WBC). No prophylactic antibiotics were used.

Antibiotics were stopped when there were no signs of sepsis, normalization of leukocytes, and/or significant reduction (less than 3 cm) in size of infected collections or necrosis. In case of cholangitis, it was mandatory to resolve the cause of CBD obstruction to stop antibiotics. In case of cholecystitis if clinically remission of gallbladder inflammation, fever and normalization of WBC, antibiotics were continued after completed 14 days. In urinary tract infection, a regimen of 10 days of antibiotics was prescribed. In bacteraemia cases, a minimum of 5 days of antibiotics by intravenous route was needed, and negativization of blood culture was mandatory.”

Need for urgent ERCP

The criteria to perform urgent ERCP was suspected severe cholangitis²⁰ or bile duct stones confirmed on MRI or US with clinical deterioration.

Severity AP scores

AP severity was defined according to Atlanta Classification²¹: mild acute pancreatitis requires no organ failure neither local or systemic complications, moderately severe acute pancreatitis requires the presence of transient organ failure (<48 h) and/or local or systemic complications, severe acute pancreatitis requires the present of persistent (>48 h) of single or multiple organ failure. Organ failure was defined according to Marshall scoring system (cardiovascular, respiratory or renal failure). Finally, local complications included fluid and acute necrotic collections, while systemic complications relate to comorbidity exacerbation.

Severity classical scoring systems include the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II), Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP), and C-reactive protein (CRP). Other severity parameters collected were: need for intensive care unit (ICU), need for mechanical ventilation, persistent SIRS and mortality.

Risk factors for severe AP

For the multivariate analysis, we evaluate potential risk factors previously described in the literature, such: age, diabetes disease (insulin or non-insulin-dependent), high blood pressure, and C-reactive protein ≥ 15 mg/dL. Risk factors at admission evaluated were: C-reactive protein ≥ 15 mg/dL, APACHE-II ≥ 8 points, BISAP ≥ 3 points.^{22–25}

Management of AP

Management of AP patients was done according to international guidelines: initial fluid-therapy was installed according to patient characteristics (ringer lactate, sodium physiological solution) for a urinary output of ≥ 0.5 ml/kg/h. No empirical use of ATB. When severe AP was suspected, the patient was referred to the ICU team for management and counselling. Moreover, this study did not influence the physician decision to indicate an early ERCP or prescribe antibiotics.

CT scan was ordered when moderate/severe or severe AP was suspected, when persistent SIRS was present, as well as differential diagnostic for suspected cholecystitis, bowel perforation, gastric ulcer, among others causes of abdominal pain in the emergency setting. For non-biliary AP, a CT scan was done in order to discard a different aetiology. For mild AP cases with biliary aetiology on the ultrasound, a CT scan was not done by routine.

Ethics

The present study and the prospective database was approved by our local Ethical Committee (PR (AG)02/2017) following the principles of the Declaration of Helsinki for human investigations. Informed consent was signed by all patients participating in our prospective study.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used for baseline patients' characteristics and clinical parameters outcomes. Chi-square or Fisher's exact tests were used to compare qualitative variables. For quantitative variables, t-student test was used. To test the predicting accuracy of procalcitonin levels during admission, the receiver operating characteristic (ROC) curves was designed and the area under the curve (AUC) was calculated. The optimal cutoff values for procalcitonin in the ROC curves were determined on the basis of the Youden index. The AUC were compared using the Delongs test. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) analysis was made according the best cut-off value. Logistic regression for multivariate analysis was performed to evaluate the association between procalcitonin optimal cut-off level and major complications. A p-value of <0.05 was considered to be statistically significant. Statistical analysis was performed using commercial software SPSS version 21 (Licenced by Universidad Autonoma de Barcelona).

Results

From December 2015 to January 2020, 233 patients meet the inclusion criteria. Eighty one were excluded so 152 patients were prospectively enrolled ([Supplementary image 2](#)). There were no statistical differences between the initial cohort and after applying exclusion criteria on main basal characteristics (sex, age) and main outcomes (severity, mortality and length of hospitalization). Main clinical basal, laboratory and radiological characteristics are shown in [Table 1](#).

After de ROC analysis and calculation of Youden's index, a value of PCT >0.68 mg/dL has the best power in predicting overall infections.

Severity parameters and local complications in acute pancreatitis

The incidence of clinical severity parameters was higher in the PCT >0.5 mg/dL group, compared to the PCT <0.5 mg/dL group

for: severe AP, organ failure, multiorgan failure, persistent organ failure, persistent multiorgan failure, persistent SIRS, need of ICU, and mortality (see Table 2).

Local complications such as the need to intervention against necrosis was not statistical significant between groups.

Similar results were obtained after calculating PCT's optimal cut-off value according to Youden's Index (PCT>0.68 mg/dL group versus PCT<0.68 mg/dL group) (see Table 2).

Early infection, need for antibiotics and ERCP

Fifty-four patients developed an infection during hospital stay. The most common was acute cholangitis in 20 patients (37%) followed by infected pancreatic necrosis in 13 (24.1%) and bacteraemia in 12 (22.2%). A detail of type of infection, and pathogen according to PCT value is shown in Supplementary image 3.

The following infections occurred later on during the disease: IPN 39.8 ± 35 days, urinary tract infections $11,55 \pm 10$ days, catheter line infections 23.4 ± 15 days, respiratory infections 25.3 ± 53 days, while acute cholangitis, cholecystitis and bacteraemia occurred mainly early at the admission (0.9 ± 1.97 days, 2.5 ± 3.1 days, 1.8 ± 3.4 days, respectively).

When analysing the patients by group of PCT >0.5 mg/dL or PCT >0.68 mg/dL, both had higher incidence of global infection, acute cholangitis, bacteraemia, and infected pancreatic necrosis (Table 2). In the subgroup population analysis of patients who developed pancreatic necrosis (n = 38), the median of PCT was higher in the infected necrosis group than in the sterile necrosis group (PCT median: 2.64 mg/dL vs 0.34 mg/dL, p = 0.01, respectively).

Regarding the use of antibiotics, both groups (PCT >0.5 mg/dL and PCT >0.68 mg/dL) had higher incidence of use of antibiotics in general although both did not show more incidence of use of early antibiotics (first 72 h) compared with inferior levels of PCT (Table 2).

Urgent ERCP was higher in patients with PCT >0.68 mg/dL (22.2% vs. 8.2% p = 0.015, OR: 3.179 CI95%:1.20–8.35) compared with PCT<0.68 mg/dL, but no statistical significance was found in cases with PCT>0.5 mg/dL versus PCT<0.5 mg/dL (Table 2).

ROC analysis for laboratory tests and scoring systems

Both PCT at admission and BISAP showed a higher area under curve (AUC) for all disease severity parameters and local complications (see Table 3). Interestingly the value of AUC for AC was higher for PCT (AUC: 0.738) than the scores compared (Fig. 1).

In the comparative study of AUC performed by Delong's test, there was no statistical significant difference between PCT and BISAP for global infection, acute cholangitis, need for antibiotics, urgent ERCP, mortality and intervention against necrosis. There was a significant statistical difference in benefit of BISAP

against PCT for persistent organ failure (p = 0.010), persistent multiorgan failure (p = 0.002) and need for ICU (p = 0.04).

When comparing PCT and CRP at admission after performing DeLong's test, PCT showed superiority over CRP for cholangitis

Table 1 Patient, laboratory and radiological characteristics and pathological background

Number of patients	152
Age (mean \pm SD)	65.95 (\pm 17.92)
Sex (Male/Female)	84/68 (55.3%/44.7%)
BMI (kg/m ²) \pm SD	28.42 (\pm 4.57)
Co-morbidity	
Arterial hypertension	89 (58.6%)
Diabetes Mellitus	38 (25%)
Cardiovascular disease	35 (23%)
Respiratory disease	25 (16.4%)
Chronic renal disease	6 (3.9%)
Dyslipemia	54 (35.5%)
Clinical, laboratory and radiological characteristics	
<i>Pancreatitis etiology</i>	
Biliary	130 (85.5%)
Alcoholism	10 (6.6%)
Other	12 (8.1%)
Laboratory	
Amylase U/L, mean \pm SD	1309.97 \pm 1939.4
Hematocrit %, mean \pm SD	42.25 \pm 5.95
Leukocytes 103/mL, mean \pm SD	13,787.78 \pm 5556.46
Platelets 103/mL, mean \pm SD	244.12 \pm 84.19
PCT mg/dL, mean \pm SD	3.51 \pm 8.69
CRP mg/dL, mean \pm SD	6.07 \pm 8.97
Bilirubin mg/dL, mean \pm SD	2.04 \pm 1.88
ALT U/L, mean \pm SD	217.54 \pm 260.32
Alkaline phosphatase U/L, mean \pm SD	146.75 \pm 102.81
GGTP mg/dL, mean \pm SD	315.97 \pm 376.87
Creatinine mg/dL, mean \pm SD	1.04 \pm 0.53
Clinical Score	
APACHE II	7.02 \pm 3.54
BISAP	1.74 \pm 1.31
Radiological Score	
CTSI	3.93 \pm 2.80
MCTSI	5.62 \pm 3.03

CRP: C-reactive protein; ALT: alanine aminotransferase; GGTP: gamma-glutamyl transpeptidase; BISAP: Bedside Index Severity in Acute Pancreatitis.

PCT: procalcitonin; APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CTSI: CT severity Index; MCTSI: Modified CT severity index.

Table 2 Outcomes according to PCT values

2.1 Severity parameters and local complications								
Clinical severity parameters	PCT <0.5 mg/dL	PCT ≥0.5 mg/dL	<i>p</i>	OR (95% CI)	PCT<0,68 mg/dL	PCT >0,68 mg/dL	<i>p</i>	OR (95% CI)
Atlanta Classification (SAP)	5 (5,7%)	16 (32,7%)	0,001	5350 (1847–15,530)	7 (7,2%)	14 (25,9%)	0,001	4500 (1688–11,999)
Organ failure	7 (8%)	30 (46,2%)	0	9796 (3929–24,243)	9 (9,3%)	28 (51,9%)	0	10,530 (4415–25,113)
Multiorgan failure	5 (5,7%)	15 (23,1%)	0,002	4920 (1685–14,365)	7 (7,2%)	13 (24,1%)	0,003	4077 (1514–10,974)
Persistent organ failure	5 (5,7%)	18 (78,3%)	0	6281 (2190–18,015)	7 (7,2%)	16 (29,6%)	0	5414 (2061–14,220)
Persistent multiorgan failure	5 (5,7%)	12 (18,5%)	0,014	3713 (1237–11,144)	7 (7,2%)	10 (18,5%)	0,035	2922 (1042–8193)
Persistent SIRS	8 (9,2%)	18 (27,7%)	0,003	3782 (1526–9374)	10 (10,3%)	16 (29,6%)	0,003	3663 (1524–8807)
Need of ICU	4 (4,6%)	14 (21,5%)	0,001	5696 (1777–18,254)	5 (5,2%)	13 (24,1%)	0,001	5834 (1952–17,441)
Need of mechanical ventilation	1 (1,1%)	5 (7,7%)	0,084*	7167 (0,816–62,906)	2 (2,1%)	4 (7,4%)	0,188*	3800 (0,673–21,468)
Mortality	3 (3,4%)	10 (15,9%)	0,009	5091 (1341–19,331)	5 (5,2%)	8 (14,8%)	0,066*	3200 (0,991–10,322)
Local Complications								
Intervention against infected necrosis								
a. Radiological	2 (2,3%)	5 (7,7%)	0,138*	3542 (0,665–18,867)	2 (2,1%)	5 (9,3%)	0,098*	4874 (0,907–25,894)
b. Endoscopic	2 (2,3%)	4 (6,2%)	0,403*	2787 (0,495–15,703)	2 (2,1%)	4 (7,4%)	0,188*	3800 (0,673–21,468)
c. Surgical	0 (0%)	4 (6,2%)	0,032*	0,412 (0,340–0,500)	1 (1%)	3 (5,6%)	0,131*	5647 (0,573–55,681)
SAP: Severe Acute Pancreatitis; ICU: intensive care unit; *: Fisher's exact test								
2.2 Infections	22 (25,3%)	32 (49,2%)	0,002	2865 (1443–5687)	25 (25,8%)	29 (53,7%)	0,001	3341 (1655–6743)
Biliary								
Acute cholangitis	4 (4,6%)	16 (24,6%)	0	6776 (2143–21,423)	5 (5,2%)	15 (27,8%)	0	7077 (2405–20,822)
Acute cholecystitis	2 (2,3%)	3 (4,6%)	0,652*	2056 (0,334–12,678)	2 (2,1%)	3 (5,6%)	0,349*	2794 (0,452–17,267)
Extrapancreatic								
Bacteremia	3 (3,4%)	9 (13,8%)	0,019	4500 (1167–17,353)	4 (4,1%)	8 (14,8%)	0,028*	4043 (1157–14,129)
Urinary tract	5 (5,7%)	5 (7,7%)	0,745*	1367 (0,379–4933)	6 (6,2%)	4 (7,4%)	0,746*	1213 (0,327–4503)
Pneumoniae	3 (3,4%)	7 (10,7%)	0,099*	3379 (0,839–13,612)	5 (5,2%)	5 (9,6%)	0,331*	1878 (0,518–6801)
CVC infection	2 (2,3%)	6 (9,2%)	0,074*	4322 (0,843–22,156)	3 (3,1%)	5 (9,6%)	0,135*	3197 (0,733–13,940)
Infected pancreatic necrosis	3 (3,4%)	10 (15,9%)	0,009	5091 (1341–19,331)	4 (4,1%)	9 (16,7%)	0,014*	4650 (1359–15,915)
CVC: central venous catheter; *: Fisher's exact test								
2.3 Use of (early) antibiotics								
Prescription of antibiotics	22 (25,3%)	40 (61,5%)	0	4727 (2359–9475)	26 (26,8%)	36 (66,7%)	0	5462 (2652–11,248)
Early prescription (<72 h)	13 (14,9%)	11 (16,9%)	0,74	1160 (0,483–2785)	15 (15,5%)	9 (16,7%)	0,846	1093 (0,443–2697)
2.4 Need of urgent (<72 h) ERCP								
Early ERCP	8 (9,2%)	12 (18,5%)	0,095	2236 (0,856–5839)	8 (8,2%)	12 (22,2%)	0,015	3179 (1209–8359)

ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

Bold was used to highlight when statistical significance was achieved.

(AUC: 0.738 vs 0.501, $p = 0.0387$), need for antibiotics (AUC: 0.698 vs 0.576, $p = 0.0394$) and the presence of persisting organ failure (AUC: 0.717 vs 0.426, $p = 0.0451$). For the rest of severity parameters and clinical complications analysed, there was no statistical significance difference between PCT and CRP.

Sensitivity (S), specificity (E), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) analysis

Similarly to AUC, the best S/E/PPV and NPV values of PCT correspond to acute cholangitis (S: 75.0% (CI 53.1%–88.8%)/E: 70.2% (CI 61.9–77.4)/PPV: 27.8% (CI 17.6–40.9)/NPV: 94.8% (CI 88.5–97.8%) and infected pancreatic necrosis (S: 76.9% (CI 49.7–91.8)/E: 68.4% (CI 60.2–75.6)/PPV: 18.9% (CI 10.6–31.4)/NPV: 96.9% (CI 91.2–98.9).

Multivariate regressions of risk factors for complications in acute pancreatitis

Multivariate regressions analysis demonstrated that PCT >0.68 mg/dL at admission was a strong risk factor for

complications in acute pancreatitis. Procalcitonin >0.68 mg/dL was independently associated with: global infections (OR: 2.878, CI 95%: 1.33–6.21), acute cholangitis (OR: 6.206, CI 95%: 1.92–19.99), intervention against necrosis (OR: 5.826, CI 95%: 1.40–24.14), antibiotic prescription (OR: 4.357, CI 95%: 1.98–9.58), urgent ERCP (OR: 3.480, CI 95%: 1.16–10.43) and organ failure (OR: 7.627, CI 95%: 3.00–19.33) as shown in Table 4. For PCT >0.5 mg/dL the results were similar but with less power regarding the OR values in comparison with PCT >0.68 mg/dL.

Discussion

The results of our prospective study showed that a PCT value > 0.68 mg/dL at admission was a risk factor for infections in acute pancreatitis (acute cholangitis, bacteraemia and infected pancreatic necrosis). Additionally, patients with PCT >0.68 mg/dL, exhibited higher need of antibiotics, urgent ERCP and developed a clinically severe AP. This new cut-off (PCT

Table 3 ROC curve and area under the curve (AUC) for laboratory tests and scoring systems

Severity parameters and clinical complications	PCT			CRP			Leukocytes			APACHE II			BISAP		
	AUC	<i>p</i>	CI	AUC	<i>p</i>	CI	AUC	<i>p</i>	CI	AUC	<i>p</i>	CI	AUC	<i>p</i>	CI
Global infection	0,642	0026	0,522 –0762	0,602	0109	0,477 –0727	0,528	0663	0,402 –0654	0,654	0016	0,534 –0773	0,676	0006	0,561 –0791
Acute cholangitis	0,738	0,02	0,555 –0920	0,501	0988	0,305 –0698	0,489	0914	0,288 –0690	0,678	0083	0,514 –0842	0,685	0071	0,550 –0820
Need for antibiotics	0,698	0002	0,584 –0812	0,576	0232	0,452 –0700	0,531	0625	0,406 –0656	0,663	0,01	0,545 –0781	0,719	0001	0,610 –0829
Need for early use of antibiotics	0,581	0275	0,444 –0718	0,552	0488	0,395 –0708	0,576	0306	0,424 –0729	0,668	0024	0,529 –0806	0,606	0153	0,467 –0745
Urgent ERCP	0,722	0071	0,475 –0970	0,573	0555	0,332 –0814	0,519	0876	0,312 –0726	0,607	0385	0,448 –0766	0,671	0165	0,463 –0879
Persistent organ failure	0,717	0003	0,596 –0837	0,426	0309	0,273 –0579	0,664	0025	0,544 –0785	0,729	0002	0,604 –0854	0,807	0	0,715 –0898
Persistent multiorgan failure	0,646	0,07	0,507 –0785	0,341	0049	0,176 –0506	0,634	0096	0,498 –0770	0,699	0014	0,554 –0844	0,778	0001	0,674 –0881
Need for ICU	0,711	0006	0,585 –0837	0,384	0134	0,232 –0537	0,489	0877	0,346 –0633	0,592	0235	0,446 –0737	0,768	0001	0,660 –0875
Mortality	0,692	0034	0,562 –0822	0,429	0436	0,243 –0615	0,654	0089	0,521 –0756	0,725	0013	0,589 –0861	0,766	0003	0,646 –0887
Local complications															
Intervention against infected necrosis	0,68	0,04	0,530 –0827	0,625	0153	0,463 –0787	0,534	0697	0,367 –0701	0,663	0064	0,480 –0845	0,695	0026	0,541 –0849

ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ICU: intensive care unit; PCT: procalcitonin, CRP: C-reactive protein, APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BISAP: Bedside Index Severity in Acute Pancreatitis.

Bold was used to highlight PCT and BISAP values.

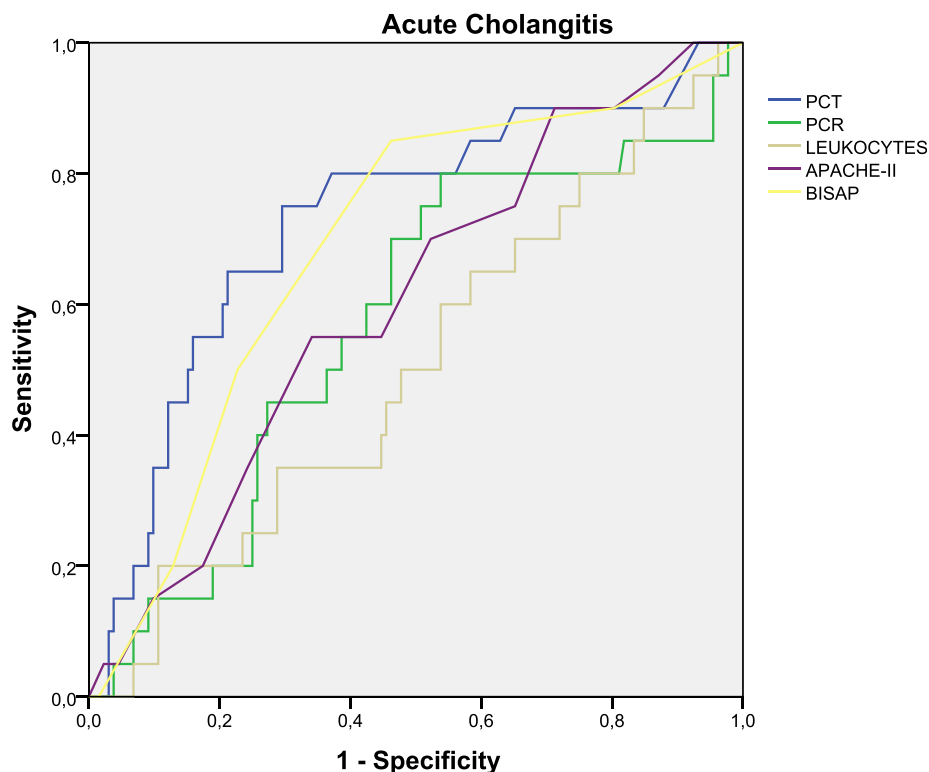


Figure 1 Receiver operating characteristic (ROC) and area under the curve (AUC) of laboratory tests and scoring systems for Acute Cholangitis

Table 4 Multivariate binary regressions of risk factors for complications in acute pancreatitis

	Global infection		Acute cholangitis		Intervention against infected necrosis	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Age	1004 (0,981–1029)	0,72	1009 (0,971–1049)	0,633	0950 (0,907–0,996)	0,032
HTA	1160 (0,493–2729)	0,733	1020 (0,267–3901)	0,977	1873 (0,337–10,396)	0,473
DM	0,767 (0,333–1767)	0,533	0638 (0,199–2050)	0,45	2371 (0,636–8835)	0,198
CRP >15 mg/dL (48 h)	1935 (0,922–4059)	0,81	1917 (0,609–6041)	0,266	1740 (0,457–6621)	0,416
PCT > 0,68 mg/dL at admission	2878 (1333–6210)	0,007	6206 (1926–19,991)	0,002	5826 (1406–24,141)	0,015
	ATB used global		Urgent ERCP		Organ Failure	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Age	0,993 (0,968–1018)	0,565	1022 (0,988–1057)	0,201	1016 (0,984–1049)	0,342
HTA	1991 (0,824–4814)	0,126	0340 (0,105–1105)	0,073	1116 (0,374–3332)	0,844
DM	1075 (0,461–2509)	0,867	1502 (0,510–4424)	0,46	1619 (0,631–4156)	0,317
CRP >15 mg/dL (48 h)	2398 (1128–5097)	0,023	1120 (0,400–3137)	0,829	3209 (1208–8525)	0,019
PCT > 0,68 mg/dL at admission	4357 (1981–9583)	0	3480 (1161–10,438)	0,026	7627 (3009–19,337)	0

HTA: Arterial hypertension; DM: diabetes mellitus; CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin. Bold was used to highlight PCT and BISAP values.

>0.68 mg/dL) outperformed the classical value of PCT>0.5 mg/dL in our cohort.

Our study gives new data regarding the relation of elevated serum values of PCT in acute pancreatitis patients and its relation

with infections and complications. Additionally, we analyzed every type of infection and its relation with PCT values.

Few studies in the literature have investigated the role of PCT in patients with acute pancreatitis, and its role in predicting the

most prevalent infections related to AP (biliary tract infections, extrapancreatic infections) has not well elucidated, or has been made in the pre-era of the new Atlanta classification.²⁶

In relation with our hypothesis, high levels of PCT at admission (>0.68 mg/dL) was an independent risk factor for use of antibiotics in general (OR: 4.357). However, higher levels of procalcitonin were not associated with the early prescription of antibiotics due to that most of infections usually happen after admission and not readily occur during the first 72 h. In consequence, if we consider the relation with the occurrence of overall infections with the presence of higher levels of PCT, we can hypothesize, that patients with higher levels of PCT could have had benefited from early ATB regimens. This hypothesis is in agreement to the PROCAP protocol study,²⁷ where a procalcitonin guided-algorithm according to a PCT level (during admission) will help support on the use of antibiotics during AP course and will serve as a follow-up test to deescalate and stop antibiotics. Additionally, Cai et al.²⁸ demonstrated that serum PCT is valuable to monitor clinical response and have a role in deescalating antibiotic therapy in AP.

In consequence, our results puts into relevance the role of procalcitonin in differentiating whether AP is related with infections in early phases. This dilemma has been thought for many years and has gained interest recently, especially when acute cholangitis is suspected. It is difficult to differentiate whether AP is associated with AC, due to the same variations in lab test are seen in most cases (cholestasis, increased bilirubin levels, leukocytosis, etc). In acute biliary AP, impacted stone in common bile duct motivates biliary stasis, inhibiting the flushing activity of bile and bacteriostatic effect of bile salts, which preserve bile sterility. In AC, elevated intraductal pressure favors bacterial translocation and toxins out of the ducts and into the systemic circulation, which can result in sepsis, shock, and death without timely intervention.²⁹ Without biliary decompression and antibiotics, the mortality rate of severe AC associated with septic shock approaches 100%.³⁰ Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) with sphincterotomy (ES) is mandatory for patients with gallstone pancreatitis associated with acute cholangitis.^{4,6,31–33}

There are few reports reporting the coexistence of AC and AP, and there are no studies on the role of PCT in differentiating both entities. Previous literature suggests that PCT levels >0.5 mg/dL³⁴ are associated with higher incidence of acute cholangitis (not in AP settings), bacteremia³⁵ and infected pancreatic necrosis.^{14,26} Our study is the first prospective study in the literature showing the relation with procalcitonin and acute cholangitis in a scenario of AP and its capacity to predict the occurrence of AC (AUC: 0.738).

Regarding the need of ERCP in AP context, there is little evidence on the role of PCT as a prognostic factor for the need of urgent biliary decompression. Our study is one of the few in the literature, showing that PCT >0.68 mg/dL is an independent risk factor for urgent ERCP in acute pancreatitis scenario. Previous

reports were based on pure cholangitis patients, where PCT seems to predict severe acute cholangitis better than other biomarkers¹⁰ and identify high-risk patients who will not respond to initial medical therapy.³⁶ It is of vital importance to discriminate between both AC and AP and start a prompt and specific treatment, even if invasive procedures such as ERCP are needed.

For the occurrence of IPN, using the cut-off level of PCT >0.68 mg/dL, we found a positive relation between PCT and IPN (OR: 5826). The Hungarian pancreatic study group found similar results, concluding that low PCT levels appear to be strong negative predictor of IPN with acceptable sensitivity and specificity.³⁷ Furthermore, our results are in accordance to Rau et al.²⁶ on the matter than PCT was superior than C-reactive protein on predicting major complications such as infected pancreatic necrosis and mortality.

Likewise, PCT was compared to other biochemical markers (CRP and leukocytes) and classical scoring systems (APACHE-II and BISAP) at admission for prediction of infections, and others systemic complications as well of severity of AP. Procalcitonin and BISAP achieved the best AUC when plotting ROC curves for infections in general, as well as for every severity parameter, clinical complication and local complication. For infections in general PCT, APACHE-II and BISAP score showed higher AUC values, with little superiority between them, but all scores outperformed CRP and Leukocytes values. Regarding AC prediction and need for urgent ERCP, procalcitonin showed the best value of the AUC (0.738 and 0.722 respectively) compared to the other scores, however, no significant differences when comparing with BISAP and APACHE-II.

The performance of BISAP score in predicting severe AP has been confirmed in many studies^{38–40} and our results corroborate this affirmation. Besides, our results are in agreement with Hagjer et al.⁴¹ as we show that PCT is a promising test with prediction rates similar to BISAP. Finally, PCT >0.68 mg/dL on admission after multivariate analysis proved to be the most important independent risk factor for the presence organ failure in agreement with Khanna et al.⁴² who found a 100% sensitivity of PCT for predicting organ failure and mortality.

For the past decades, serum PCT has gained attention as an effective biomarker for AP that offers high specificity and positive predictive values for SIRS, systemic infections,^{11,43,44} developing infected pancreatic necrosis^{34,45} and organ failure within 24 h of symptoms onset or hospital admission.^{46,47} Our study seems to be the first that evaluates the role of PCT in pure AP patients, exploring the most important infections: acute cholangitis, IPN and extrapancreatic infections, and the need for specific treatment such as antibiotics use and early ERCP.

One of the strengths of this study is the fact that this study it was designed according the 2012 Atlanta classification, while others were based in outdated definitions of AP severity. Moreover, we analyzed in detailed the most frequent types of infections complications in AP, and our data was obtained from a prospective cohort designed specifically for this purpose.

Our study has some limitations. PCT levels were only measured upon admission. Changes in PCT concentrations were not taken into consideration and no further analysis could be made (i.e. response to targeted therapies such as urgent ERCP or antibiotics prescription). Second, most infection phenomena usually occurs late during AP hospitalization, especially infected pancreatic necrosis, so consecutive PCT determinations would have helped to support our outcomes more strongly. Thirdly, the fact that PCT screening could not be extended for all the AP patients, due to our exclusion criteria of patients with well-known end stage renal disease. Additionally, in our cohort, the development of AKI, as a complication of AP, could increase the rate of PCT false positives. Moreover, only patients with a radiological confirmation of acute pancreatitis were taken into consideration for analysis. This was thought to avoid the bias of including pure cholangitis patients. It is evident that mild symptomatic patients with AP do not require an imaging study, so our results may tend to be inclined towards a more severe scenario. Finally, regarding survival sepsis guidelines, in which PCT value of 0.5 or above are the cut-off in patients with sepsis in ICU and 0.25 in ward, we didn't validate this result in our cohort, but have higher values of the cut-off point (0.68). One explanation is the fact that, elevation of PCT early stages of AP is a phenomena explained in most cases due to increased permeability of the intestinal barrier by itself⁴⁸ having or not a well-defined source of infection. This mechanism could explain the increase in the PCT cut-off in these patients.

In conclusion, our prospective study revealed that PCT levels on admission can be used as a reliable laboratory test to predict infections and the clinical severity of acute pancreatitis. Moreover, high levels of PCT predict antibiotics prescription as well as the need for urgent ERCP in patients with concomitant clinically severe cholangitis.

Acknowledgment

This publication has been made as part of the Doctoral Program in Surgery and Morphological Sciences of the Universidad Autònoma de Barcelona, Spain. Departments of Surgery and Morphological Science at the Universitat Autònoma.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interest

None declared.

References

- Besselink MG, Van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwehoijns VB, Van Goor H, Dejong CHC *et al.* (2009) Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 96:267–273.
- Brown LA, Hore TA, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. (2014) A systematic review of the extra-pancreatic infectious complications in acute pancreatitis. *Pancreatology* 14:436–443. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.09.010>. Disponible en:
- Pando E, Alberti P, Hidalgo J, Vidal L, Dopazo C, Caralt M *et al.* (2018) The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatology* 18:486–493.
- Chang L, Lo SK, Stabile BE, Lewis RJ, De Virgilio C. (1998) Gallstone pancreatitis: a prospective study on the incidence of cholangitis and clinical predictors of retained common bile duct stones. *Am J Gastroenterol* 93:527–531.
- Kelly T. (1984) Gallstone pancreatitis: local predisposing factors. *Ann Surg* 200:479–485.
- Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, Leese T, James D. (1987) Acute cholangitis in association with acute pancreatitis: incidence, clinical features and outcome in relation to ERCP and endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* 74:1103–1106.
- Shimizu Shuji Chijiwa, Yamaguchi Kazuo, Koji Tanaka M. (1997) Gallstone pancreatitis: sixteen years of clinical management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 4:436–440.
- Nowak A, Dulawa-Nowakowska E, Marek TRJ. (1995) Final results of the prospective, randomized controlled study on endoscopic sphincterotomy versus conventional management in acute biliary pancreatitis. *Gastroenterology* 108:A380. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(18\)33125-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(18)33125-1). Disponible en:
- Bruno MJ. (2016) Improving the outcome of acute pancreatitis. *Dig Dis* 34:540–545.
- Umefune G, Kogure H, Hamada T, Isayama H, Ishigaki K, Takagi K *et al.* (2017) Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study. *J Gastroenterol* 52:734–745.
- Su Woo, Mi, Noh Myung, Hwan, Kim Byung, Geun *et al.* (2011) Comparison of serum procalcitonin with Ranson, Apache-II, Glasgow and Balthazar CT severity index scores in predicting severity of acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 58.
- Simon Liliana, Gauvin France, Amre D. (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein level as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39:206–217.
- Assicot Marcel, Gendrel Dominique, Carsin Hervé, Raymond Josette, Guilbaud Jean, Bohuon C. (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341:515–518.
- Steinbach G, Grunert A, Beger HG, Rau B, Mayer JM, Gansauge F. (1997) The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 41:832–840.
- Regez K, Mueller B, Widmer I, Schoenenberger R, Wolbers M, Christ-Crain M *et al.* (2009) Effect of procalcitonin-based guidelines compared with standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the randomized-controlled multicenter ProHOSP trial. *Crit Care* 13(Suppl 1):P386.
- Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 177:498–505.
- Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C *et al.* (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375:463–474. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61879-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61879-1). Disponible en:
- Schepers NJ, Hallensleben ND, Besselink MG, Anten MPGF, Bollen TL, da Costa DW *et al.* (2020) Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative

- treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 396:167–176. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30539-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30539-0). Disponible en:
19. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G *et al.* (2018) Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 25:41–54.
 20. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA *et al.* (2018) Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 25:31–40.
 21. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG *et al.* (2013) Classification of acute pancreatitis – 2012 : revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 102–111.
 22. Taylor SL, Morgan DL, Denson KD, Lane MM, Pennington LR. (2005) A comparison of the Ranson , Glasgow, and Apache II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. *Am J Surg* 189:219–222.
 23. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, Oconnell M, Sanders MK, Slivka A *et al.* (2010) Comparison of BISAP, Ranson’s, Apache-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 105:435–441.
 24. Zhang W, Hu J, Yao B, Yang X, Song L, Yin T *et al.* (2017) Evaluation of early prognostic factors of mortality in patients with acute pancreatitis: a retrospective study. *Gastroenterol Res Pract* 2017 [Apache II].
 25. Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM *et al.* (2009) Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *Pancreatology* 9:601–614. <https://doi.org/10.1159/000212097>. Disponible en:
 26. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C *et al.* (2007) Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 245: 745–754.
 27. Siriwardena AK, Jegatheeswaran S, Mason JM, Baltatzis M, Chan A, Sheen AJ *et al.* (2019) PROCalcitonin-based algorithm for antibiotic use in Acute Pancreatitis (PROCAP): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 20:1–11.
 28. Cai Y, Ee J, Liew YX, Lee W, Chlebicki MP, Goh YC *et al.* (2014) A procalcitonin-based guideline promotes shorter duration of antibiotic use safely in acute pancreatitis. *J Infect* 69:412–415.
 29. Huang Ted, Bass Joseph, Williams Roger, Tex G. (1969) The significance of intrabiliary pressure in acute cholangitis. *Arch Surg* 98:629–632.
 30. Shah T, Zfass A. (2018) Predicting cholangitis with procalcitonin: procrastinate or procedure? *Dig Dis Sci* 63:2174–2176. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5098-0>. Disponible en:
 31. Isogai M, Yamaguchi A, Harada T, Kaneoka Y, Suzuki M. (2002) Cholangitis score: a scoring system to predict severe cholangitis in gallstone pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9:98–104.
 32. Raraty MG, Finch M, Neoptolemos J. (1998) Acute cholangitis and pancreatitis secondary to common duct stones: management update. *World J Surg* 22:1155–1161.
 33. Fölsch Ulrich, Nitsche Rolf, Lüdke Rainer Hilgers Reinhard, & Creutzfeldt WGSG on ABP. (1997) Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med* 336: 237–242.
 34. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S. (2009) The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis : systematic review. *Surgery* 146:72–81. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.02.013>. Disponible en:
 35. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. (2017) Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* 12:1–17.
 36. Lee YS, Cho KB, Park KS, Lee JY, Lee YJ. (2018) Procalcitonin as a decision-supporting marker of urgent biliary decompression in acute cholangitis. *Dig Dis Sci* 63:2474–2479. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-4963-1>. Disponible en:
 37. Pámiczky A, Lantos T, Tóth EM, Szakács Z, Gódi S, Hágendorn R *et al.* (2019) Antibiotic therapy in acute pancreatitis: from global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology* 19:488–499.
 38. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. (2008) The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 57:1698–1703.
 39. Malangoni MA, Martin AS. (2005) Outcome of severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 189:273–277.
 40. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. (2001) Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology* 1:237–241. <https://doi.org/10.1159/000055817>. Disponible en:
 41. Hagjer S, Kumar N. (2018) Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis – a prospective observational study. *Int J Surg* 54:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.026>. Disponible en:
 42. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A *et al.* (2013) 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 Surg* 2013:1–10.
 43. Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N *et al.* (2012) Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatology* 12:337–343. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.05.007>. Disponible en:
 44. Seoane L, Pértega S, Galeiras R, Astola I, Bouza T. (2014) Procalcitonin in the burn unit and the diagnosis of infection. *Burns* 40:223–229.
 45. Riché FC, Cholley BP, Laisné MC, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ *et al.* (2003) Inflammatory cytokines , C reactive protein , and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 133:257–262.
 46. Dias BH, Rozario AP, Olakkengil SA, V A. (2015) Procalcitonin strip test as an independent predictor in acute pancreatitis. *Indian J Surg* 77: 1012–1017.
 47. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. (2001) Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 88:222–227.
 48. Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nylén ES, White JC *et al.* (2003) Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 27:239–243.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.10.016>.