

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, OBSERVACIONAL,
PROSPECTIVO PARA EVALUAR LA UTILIDAD
PRONÓSTICA DE LA ANTITROMBINA III
Y EL DÍMERO D EN EL DESARROLLO DE
PANCREATITIS AGUDA MODERADA O GRAVE

TESIS DOCTORAL:

Roser Flores Clotet

DIRECTORES:

Francisco Javier García Borobia

Natalia Bejarano González

Salvador Navarro Soto

TUTOR:

Salvador Navarro Soto

Departamento de Cirugía – Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

2022



Universitat Autònoma de Barcelona

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, OBSERVACIONAL,
PROSPECTIVO PARA EVALUAR LA UTILIDAD
PRONÓSTICA DE LA ANTITROMBINA III
Y EL DÍMERO D EN EL DESARROLLO DE
PANCREATITIS AGUDA MODERADA O GRAVE

TESIS DOCTORAL:

Roser Flores Clotet

DIRECTORES:

Francisco Javier García Borobia

Natalia Bejarano González

Salvador Navarro Soto

TUTOR:

Salvador Navarro Soto

Departamento de Cirugía – Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

2022

“Puedo aceptar el fracaso; todos fracasan en algo. Pero no puedo aceptar el no intentarlo.”

Michael Jordan

AGRADECIMIENTOS

La present tesi és el resultat del treball al llarg de molts anys, amb els seus alts i baixos, però de la qual em sento molt orgullosa i agraïda per tot el que m'ha ensenyat.

Estic molt agraïda a totes les persones que, més directament o menys, han ajudat a que arribés fins aquí.

En primer lloc vull donar les gràcies al Dr. Francisco Garcia Borobia, per la seva confiança i la seva paciència, per creure en mi per dur a terme aquest treball, per tots els seus consells i tota la seva ajuda al llarg de tots aquests anys.

A la Dra. Natàlia Bejarano, per ajudar-me també a fer realitat aquest treball, per ser-hi sempre amb les teves paraules optimistes i motivadores, per tot el temps dedicat.

Al Dr. Salvador Navarro, per orientar-me ja des que era estudiant, amb les seves classes que mai cap alumne ens volíem perdre, i després com a jefe durant tota la residència. És un honor haver pogut formar part de l'equip de cirurgia de l'Hospital Parc Taulí.

Gràcies a tots tres per ajudar-me a desenvolupar un treball tan important com és aquesta tesi.

A la Dra. Neus Garcia Monforte i al Dr. Romaguera, per la vostra col·laboració també en la tesi i per tot el que em va ensenyar durant la residència i tots els moments compartits en el mini-despatx de l'equip d'HBP.

Al Dr. Pere Rebas, per la seva ajuda en la tesi i pels seus comentaris per intentar que l'estadística sigui una mica més fàcil per tots.

No puc evitar donar les gràcies a tots els adjunts que em van formar durant tots els anys de residència a l'Hospital Parc Taulí. Moltes gràcies per tot el que em va ensenyar i també per tots els moments que vam passar junts.

A tots els que va ser també residents durant els meus anys de residència, gràcies per ser els millors companys i amics. I també gràcies per ajudar-me a recollir els pacients de l'estudi.

A la Maria José, per ser-hi sempre que la necessitava, per ajudar-me tant en temes relacionats amb la cirurgia com en els que no, per cuidar-me quan ho vaig necessitar.

Al Dr. Sergio González Martínez i a la resta de membres de l'equip de cirurgia de l'Hospital Moisès Broggi, per col·laborar amb nosaltres en aquest estudi. A les Dres. Carolina González i Sandra González, per la seva ajuda en la recollida de dades dels pacients de l'Hospital Moisès Broggi.

Als membres del laboratori de l'Hospital Parc Taulí i també de l'Hospital Moisès Broggi.

A l'Albert Cobos per la seva contribució en el disseny i l'anàlisi dels resultats de l'estudi. Els seus amplis coneixements en estadística ens han ajudat molt a poder analitzar i entendre tots els resultats obtinguts.

Gràcies al Dr. Pablo Collera, per confiar en mi per treballar a l'equip de cirurgia de l'Hospital Althaia. Gràcies per permetre'm trobar temps per poder acabar aquesta tesi. I gràcies a tot el meu nou equip, per la bona acollida que he rebut. Gràcies per fer tan fàcil la meva adaptació i per fer que segueixi gaudint de fer aquesta feina tan meravellosa. Treballar al vostre costat és un plaer.

A la meva família, pel seu suport. Al meu pare, per tot el que m'ha ensenyat, per creure en mi i per sempre intentar que donés el millor de mi. I a la meva mare, per tot l'esforç i l'amor incondicional. Li hagués encantat poder compartir aquest moment amb mi, com tants altres moments importants de la vida que ja no hem pogut compartir juntes. Perquè bona part del que soc és gràcies a tu.

I per acabar, al Sergi, la millor persona que hagués pogut trobar per compartir la vida. Gràcies per ser com ets, per ajudar-me sempre, per la teva paciència i el teu bon humor. Gràcies per fer-ho tot sempre més fàcil. I sobretot gràcies per decidir formar una família amb mi i per acompanyar-me en aquest meravellós i intens viatge que és la maternitat. Gràcies al Pau i l'Ona per ser com sou, per ensenyar-me a ser millor mare i millor persona cada dia.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	13
ÍNDICE DE TABLAS	15
ABREVIACIONES	17
INTRODUCCIÓN	19
1. Estratificación de gravedad	24
1.1. Escalas	24
1.2. Biomarcadores	29
1.2.1. Hematocrito	29
1.2.2. Nitrógeno ureico en sangre.....	30
1.2.3. Creatinina	30
1.2.4. Procalcitonina	31
1.2.5. Citoquinas	31
1.2.6. Melatonina	32
1.2.7. Copeptina	32
1.2.8. Péptido de activación del tripsinógeno	33
1.2.9. Parámetros de la coagulación	33
1.3. Antitrombina III	34
1.4. Dímero D	35
2. Justificación del estudio	37
HIPÓTESIS	39
OBJETIVOS	41
MATERIAL Y MÉTODOS	43
1. Diseño del estudio	43
2. Pacientes	43
2.1. Criterios de inclusión	43
2.2. Criterios de exclusión	43

3. Recogida de datos	44
3.1. Variables del estudio	44
3.2. Determinación de las variables de laboratorio objeto a estudio	45
4. Cálculo de la muestra	45
5. Procesamiento de datos y análisis estadístico	45
5.1. Disposición de pacientes	46
5.2. Análisis descriptivo	46
5.3. Análisis inferencial	46
5.3.1. Análisis del objetivo principal	46
5.3.2. Análisis de los objetivos secundarios	48
5.4. Nivel de significación	48
6. Aspectos éticos	48
6.1. Hoja de información y consentimiento informado	48
6.2. Conflicto de intereses	48
RESULTADOS	49
1. Análisis descriptivo	49
1.1. Características de los pacientes	49
1.2. Resultados de laboratorio	49
1.3. Evolución de la pancreatitis	52
1.4. Datos de seguimiento a 1 mes	52
2. Análisis del objetivo principal	53
2.1. Análisis de las variables principales al ingreso	53
2.2. Análisis de las variables principales a las 24 horas	53
2.3. Análisis de las variables principales a los 7 días	58
3. Análisis de los objetivos secundarios	58
3.1. Relación de los valores de ATIII y dímero D con la presencia de necrosis	58
3.2. Relación de los valores de ATIII y dímero D con la presencia de necrosis infectada	63
3.3. Relación de los valores de ATIII y dímero D con la presencia de fallo orgánico y mortalidad	68
DISCUSIÓN	73

CONCLUSIONES	79
RESUMEN	81
ANEXOS	83
Anexo 1: Variables recogidas	83
Anexo 2: Hoja de información al paciente	86
Anexo 3: Consentimiento informado	88
BIBLIOGRAFÍA	89

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de la población a estudio.	50
Figura 2. Precisión de la AT-III para discriminar PAMG.	53
Figura 3. Precisión del dímero D para discriminar PAMG.	54
Figura 4. Precisión de la PCR para discriminar PAMG.	54
Figura 5. Precisión de la creatinina (A), los leucocitos (B) el hematocrito (C) y el calcio (D) para discriminar PAMG.	55
Figura 6. Curvas ROC para la discriminación de PAMG.	56
Figura 7. Curvas ROC de las combinaciones de marcadores para la discriminación de la PAMG.	57
Figura 8. Precisión de la AT-III para la discriminación de necrosis pancreática y peripancreática.	58
Figura 9. Precisión del dímero D para la discriminación de necrosis pancreática y peripancreática.	59
Figura 10. Precisión de la PCR para la discriminación de necrosis pancreática y peripancreática.	59
Figura 11. Precisión de la creatinina (A), los leucocitos (B) el hematocrito (C) y el calcio (D) para discriminar necrosis pancreática y peripancreática.	60
Figura 12. Curvas ROC para la discriminación de la necrosis pancreática y peripancreática.	61
Figura 13. Curvas ROC de las combinaciones de marcadores para la discriminación de la necrosis pancreática y peripancreática.	62
Figura 14. Precisión de la AT-III para la discriminación de infección.	63
Figura 15. Precisión del dímero D para la discriminación de infección.	64
Figura 16. Precisión de la PCR para la discriminación de infección.	64
Figura 17. Precisión de la creatinina (A), los leucocitos (B) el hematocrito (C) y el calcio (D) para discriminar infección.	65

Figura 18. Curvas ROC para la discriminación de infección.	66
Figura 19. Curvas ROC de las combinaciones de marcadores para la discriminación de la infección.	67
Figura 20. Precisión de la AT-III para la discriminación de FO/muerte.	68
Figura 21. Precisión del dímero D para la discriminación de FO/muerte.	69
Figura 22. Precisión de la PCR para la discriminación de FO/muerte.	69
Figura 23. Precisión de la creatinina (A), los leucocitos (B) el hematocrito (C) y el calcio (D) para discriminar FO/muerte.	70
Figura 24. Curvas ROC de las combinaciones de marcadores para la discriminación del FO/muerte.	72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Causas de pancreatitis aguda.	20
Tabla 2. Escala de Marshall modificada.	22
Tabla 3. Clasificación de Atlanta revisada.	23
Tabla 4. Determinant-Based Classification.	23
Tabla 5. Criterios de Ranson.	25
Tabla 6. Criterios de Glasgow.	25
Tabla 7. Escala APACHE II.	26
Tabla 8. Clasificación CSTI.	27
Tabla 9. Escala BISAP.	28
Tabla 10. Escala HAPS.	28
Tabla 11. Datos demográficos y clínicos.	51
Tabla 12. Resultados de los parámetros de laboratorio al ingreso, 24 horas y 7 días (media y desviación estándar).	51
Tabla 13. Datos sobre la evolución de la PA.	52
Tabla 14. Discriminación de la PAMG por cada marcador individual.	56
Tabla 15. Discriminación de la PAMG por las combinaciones de marcadores.	57
Tabla 16. Discriminación de necrosis para cada marcador individual.	61
Tabla 17. Discriminación de la necrosis por las combinaciones de marcadores.	62
Tabla 18. Discriminación de necrosis infectada para cada marcador individual.	66
Tabla 19. Discriminación de la infección por las combinaciones de marcadores.	67
Tabla 20. Discriminación de FO/muerte para cada marcador individual.	71
Tabla 21. Discriminación del FO/muerte por las combinaciones de marcadores.	71

ABREVIACIONES

PA: pancreatitis aguda

TC: tomografía computarizada

RM: resonancia magnética

IMC: índice de masa corporal

FMO: fallo multiorgánico

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

FO: fallo orgánico

FOP: fallo orgánico persistente

NPI: necrosis pancreática infectada

DBC: Determinant-Based Classification

BUN: nitrógeno ureico en sangre

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

CSTI: Computed Tomography Severity Index

BISAP: Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

HAPS: Harmless Acute Pancreatic-Score

AUC: área bajo la curva

PAMG: pancreatitis aguda moderada-grave

VPP: valor predictivo positivo

PCT: procalcitonina

VPN: valor predictivo negativo

IL-6: interleucina 6

IL-8: interleucina 8

TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa

PCR: proteína C reactiva

TAP: péptido de activación del tripsinógeno

AT-III: antitrombina III

PAL: pancreatitis aguda leve

RL: regresión logística

EVA: escala visual analógica

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes en todo el mundo y está asociada a una importante morbilidad y mortalidad (1,2). La incidencia y etiología son variables en función del país o región. En los últimos años, la incidencia global de PA ha aumentado en la mayoría de países de Europa y Norte América (3,4). La incidencia anual de PA en Estados Unidos oscila entre 13 y 45 casos por 100000 habitantes/año (5). En Europa se estima de entre 22 y 42 casos por 100000 habitantes/año, con una mayor incidencia en los países del Norte y Este (6). La mayoría de los estudios demuestran también que tanto la incidencia como la mortalidad aumentan con la edad (3-6).

Las causas más frecuentes de PA son la litiasis biliar y el consumo crónico de alcohol (60-75%) por lo que son las primeras que hay que descartar (6-8). La colecistectomía y la abstinencia en el consumo de alcohol previenen la recurrencia de la PA en estos pacientes. Se han descrito muchas otras causas más infrecuentes de PA que se resumen en la **Tabla 1**.

La etiología se encuentra en el 70-90% de los pacientes después de una evaluación inicial, que incluye una historia clínica completa, un examen físico, pruebas de laboratorio de rutina y pruebas de imagen (ecografía, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM)). En el 10-30% de los pacientes, la evaluación inicial no logra encontrar una causa, hablando entonces de PA idiopáticas (9).

Tabla 1. *Causas de pancreatitis aguda.*

Colelitiasis
Alcohol
Fármacos: esteroides, furosemida, azatioprina, opioides, estrógenos, mesalazina
Hipertrigliceridemia
Hipercalcemia
Trauma abdominal
Shock hemorrágico
Iatrogenia: CPRE, angiografía, cirugía, bypass cardiopulmonar
Obstrucción del conducto pancreático: barro biliar, disfunción del esfínter de Oddi, páncreas divisum, neoplasia pancreática/ampular, quiste de colédoco, divertículo duodenal
Genética: mutaciones en PRSS1, SPINK, CFTR
Infecciones:
Vírica: Ebstein-Barr, coxsackie, citomegalovirus
Bacteriana: micoplasma, salmonella
Parasitaria: toxoplasma
Enfermedad autoinmune: lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjogren, poliarteritis nodosa
Idiopática

CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; PRSS1, serin-proteasa 1; SPINK1, inhibidor de la serin-proteasa kazal tipo 1 (SPINK1); CFTR, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

Entre los factores de riesgo de desarrollar una PA destacan: la edad (≥ 60 años), ciertas comorbilidades (cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal o hepática crónica), historia de enolismo crónico, tabaquismo, obesidad (índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m²) y algunos polimorfismos genéticos (10-12).

Su curso clínico es variable. La mayoría de los casos son leves con una baja morbimortalidad y se resuelven en un plazo de 2-3 días. Algunos pacientes incluso pueden quedar asintomáticos en pocas horas. Aproximadamente el 20% progresan a una forma grave. La

mortalidad está asociada a la gravedad de la PA, siendo de aproximadamente el 1-3% en los pacientes con formas leves y de hasta un 15-20% en las graves (2,8,11-13), aunque hay estudios que demuestran una tasa de mortalidad de hasta el 40% (14-17).

La patogenia de la PA se relaciona con una activación inapropiada del tripsinógeno a tripsina y una falta de eliminación de tripsina activada dentro del páncreas, originando la activación de enzimas pancreáticos (amilasa y lipasa) y su liberación al torrente sanguíneo, pudiendo causar una importante respuesta inflamatoria aguda que derivaría en daño tisular local, o incluso necrosis y/o infección. Si este proceso se extiende más allá del páncreas, puede llevar a una inflamación sistémica, fallo multiorgánico (FMO) y muerte (2,7).

Su diagnóstico requiere de dos de los tres parámetros siguientes: 1) dolor abdominal compatible con PA (inicio agudo de dolor a nivel epigástrico, intenso, persistente y con irradiación frecuente a la espalda en cinturón), 2) niveles de amilasa o lipasa séricas 3 o más veces por encima de la normalidad, y 3) hallazgos característicos en prueba de imagen, siendo la más utilizada la TC) con contraste y, con menos frecuencia, la resonancia magnética RM y la ecografía abdominal (2,7).

La PA suele presentar un reto para los médicos asistenciales por su variabilidad en presentación y curso clínico. La evolución durante las primeras 12-24 horas tras el ingreso puede ser crítica puesto que hay un pico de incidencia de FMO derivado de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) (hasta el 17%) que puede causar la muerte temprana. Se ha descrito también un segundo pico de mortalidad a partir de la segunda semana causado por la complicación de la necrosis asociada al proceso y por un FMO secundario (10).

Para definir fallo orgánico (FO) se tienen en cuenta los sistemas respiratorio, cardiovascular y renal. Se define FO como una puntuación de 2 o más para uno de los tres sistemas utilizando la escala de Marshall modificada (**Tabla 2**) (13-15,18,19).

Tabla 2. Escala de Marshall modificada.

Sistema	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO^2/FiO^2)	>400	301-400	201-300	101-200	<101
Renal (creatinina sérica, $\mu\text{mol/L}$)	<134	134-169	170-310	311-439	>439
Cardiovascular (presión arterial sistólica, mmHg)	>90	<90 Respuesta a la reposición hídrica	<90 Falta de respuesta a la reposición hídrica	<90, pH<7.3	<90, pH<7.2

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

Tomada de Banks et al. (18)

Para minimizar la morbimortalidad de estos pacientes es necesario iniciar una adecuada resucitación de forma precoz (11). Por tanto, la identificación en el momento de ingreso o en las primeras horas de los pacientes con riesgo de desarrollar un cuadro clínico grave será uno de los principales objetivos ante un paciente con PA.

La revisión de la Clasificación de Atlanta publicada en 2012 por Banks (18) destaca la importancia de identificar a los pacientes con una potencial PA grave al ingreso. En ella, se clasifica la PA en leve, moderada o grave en función de dos parámetros principales: la presencia o no de FO y la presencia o no de complicaciones locales o sistémicas (**Tabla 3**). Se considera FO transitorio cuando dura menos de 48 horas y FO persistente (FOP) cuando dura más.

Son consideradas complicaciones locales las colecciones agudas peripancreáticas, la necrosis pancreática y peripancreática, los pseudoquistes y la necrosis capsulada. Otras complicaciones descritas en el trabajo de Banks son la disfunción en el vaciado gástrico, la trombosis de la vena esplénica o porta y la necrosis del colon (18).

Tabla 3. Clasificación de Atlanta revisada.

PA leve	PA moderada	PA grave
No FO y No complicaciones locales o sistémicas	FO transitorio y/o Complicaciones locales o sistémicas	FO persistente

PA: pancreatitis aguda; FO: fallo orgánico

Tomada de Banks et al. (18)

La presencia de necrosis pancreática infectada (NPI) se sospecha por el curso clínico del paciente, que puede presentar sepsis con fiebre y/o leucocitosis sin otro foco de la sepsis. El diagnóstico se confirma con un cultivo positivo del líquido pancreático o por la presencia de gas en el lecho pancreático en la TC con contraste (18).

En el mismo año, se introdujo también la Determinant-Based classification (DBS) (20), que clasifica la gravedad de la PA en 4 categorías (leve, moderada, grave y crítica) según la presencia o ausencia de determinantes locales y sistémicos y su interacción. Lo principal fortaleza de esta clasificación es la identificación de un subgrupo de pacientes con la combinación de FOP y NPI, definida como PA crítica, con una mortalidad muy elevada (Tabla 4).

Tabla 4. Determinant-Based Classification.

PA leve	PA moderada	PA grave	PA crítica
No FO y No necrosis (peri)pancreática	FO transitorio y/o Necrosis (peri)pancreática estéril	FO persistente o Necrosis (peri)pancreática infectada	FO persistente y Necrosis (peri)pancreática infectada

PA: pancreatitis aguda; FO: fallo orgánico

Tomada de Dellinger et al. (20)

1. Estratificación de gravedad

Como ya se ha introducido, una de las claves para la mejora en el manejo de la PA es el desarrollo de métodos cuantitativos estandarizados para predecir la gravedad de la enfermedad y también para estratificar el riesgo de desarrollo de PA grave y FO al ingreso. Se han desarrollado distintas escalas de evaluación de la PA, pero ninguna de ellas se utiliza actualmente en la práctica clínica diaria (11,21,22).

1.1. Escalas

Los criterios de Ranson (23) fueron descritos en 1974. Representaron un gran avance en la evaluación de la gravedad de la PA, siendo la primera clasificación pronóstica conocida y habiendo sido usados clínicamente durante más de 3 décadas. Se trata de 11 variables recogidas al ingreso y a las 48 horas. Estas variables se detallan en la **Tabla 5**. Una puntuación de 3 o superior se utiliza habitualmente para clasificar la PA como grave. Su mayor desventaja es que precisa 48 horas para completarse, dejando pasar una potencial ventana terapéutica temprana. Además, contiene datos que no se obtienen de forma rutinaria en la práctica clínica habitual.

Posteriormente, el grupo de Imrie establece los criterios de Glasgow (24), que recogen 8 variables al ingreso y las mismas 8 variables a las 48 horas. Las variables recogidas se detallan en la **Tabla 6**. Esta clasificación permitió realizar una mejor predicción de FO en el momento del ingreso, junto con los niveles de creatinina y nitrógeno ureico en sangre (BUN) (22). Aun así, requiere 48 horas para completar la estadificación.

La escala Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) (25), publicada en 1985, ha sido la más ampliamente validada. Se aplica en las 24 horas posteriores al ingreso y recoge 12 variables fisiológicas y analíticas que se detallan en la **Tabla 7**. Su puntuación va de 0 a 71, correspondiendo las puntuaciones altas a más severidad y mayor riesgo de muerte. Su mayor inconveniente es el arduo trabajo que supone su aplicación debido a que fue diseñada originalmente para predecir supervivencia en las unidades de cuidados intensivos por lo que requiere la recogida de un gran número de parámetros. Otro gran problema es que no incluye otras variables importantes como el daño pancreático y las complicaciones locales (22,25-28).

Tabla 5. Criterios de Ranson.

Al ingreso:	
Edad	> 55 años
Leucocitos	> 16x10 ⁹ /L
Glucosa	> 200mg/dL
LDH	> 350UI/L
AST	> 250UI/L
A las 48 horas:	
Descenso del hematocrito	>10%
Elevación del BUN	> 5mg/dL
Calcio	< 8mg/dL
PaO ₂	< 60mmHg
Déficit de bases	> 4mEq/L
Pérdida de líquidos	> 6L

LDH: lactato deshidrogenasa; AST: aspartato aminotransferasa;
BUN: nitrógeno ureico en sangre; PaO₂: presión arterial de oxígeno

Adaptada de Ranson et al. (23)

Tabla 6. Criterios de Glasgow.

Edad	> 55 años
PaO₂	< 60 mmHg
Albúmina	< 3.2g/dL
Calcio	< 8mg/dL
Leucocitos	> 15x10 ⁹ /L
LDH	> 600UI/L
Glucosa	> 180mg/dL
Urea	> 45mg/dL

PaO₂: presión arterial de oxígeno; LDH: lactato deshidrogenasa

Adaptada de Blamey et al. (24)

Tabla 7. Escala APACHE II.

APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal (°C)	>40.9	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<30
Presión arterial media (mmHg)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
Frecuencia cardíaca (lpm)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40
Oxigenación: Si $FiO_2 \geq 0.5$ (AaDO ²)	>499	350-499	200-349		<200				
Si $FiO_2 \leq 0.5$ (PaO ²)					>70	61-70		56-60	<56
pH arterial	>7.69	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Sodio plasmático (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
Potasio plasmático (mmol/L)	>6.9	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3.0-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina (mg/dL)	>3.4	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrito (%)	>59.9		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (x1000)	>39.9		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Edad	Puntuación	Enfermedad crónica				Puntuación	Puntos GCS		
≤44	0	Postoperatorio programado				2	15-GCS		
45-54	2	Postoperatorio urgente o médico				5			
55-64	3								
65-74	5								
≥75	6								

APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; T^a: temperatura; FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; AaDO²: gradiente alveolo-arterial de O₂; paO²: presión arterial de oxígeno; APS: acute physiology score; GCS: Glasgow coma scale

Puntuación total APACHE II: puntos APS + puntos GCS + puntos edad + puntos enfermedad previa

Adaptada de Knaus et al. (25)

En 1994, Balthazar et al. (29) describieron una clasificación basada en los hallazgos del TC abdominal con contraste, el Computed Tomography Severity Index (CSTI). Esta clasificación utiliza los hallazgos de PA y necrosis pancreática para calcular un índice de gravedad. Las variables recogidas se detallan en la **Tabla 8**. Se clasifican los pacientes en 3 niveles de gravedad (baja, media y alta). Según su estudio, los pacientes con un CSTI > 7 tienen un 92% de morbilidad y 17% de mortalidad, mientras que en los que tienen un CSTI 0, la morbilidad es del 2%, sin mortalidad. La mayor desventaja de esta clasificación es que tiene en cuenta las complicaciones locales de la PA pero no las complicaciones sistémicas (22,29,30).

Tabla 8. Clasificación CSTI.

Grado	Hallazgos en la TC	Puntuación
A	Páncreas normal	0
B	Aumento de tamaño focal o difuso	1
C	Inflamación pancreática y/o de la grasa peripancreática	2
D	1 colección intra o extrapancreática	3
E	2 o más colecciones y/o gas retroperitoneal	4
	Necrosis (%)	Puntuación
	0	0
	<30	2
	30-50	4
	>50	6

TC: tomografía computarizada.

Adaptada de Balthazar et al. (29)

La escala Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) (31) recoge 5 parámetros, cada uno de los cuáles contribuye con 1 punto; un valor > 2 en las primeras 24 horas se asocia con mayor incidencia de FO y mortalidad. Los parámetros recogidos se detallan en la **Tabla 9**. La mayor ventaja de esta escala frente a las anteriores es su simplicidad por contener solo cinco variables clínicas y de laboratorio de fácil obtención (22,31,32).

Tabla 9. Escala BISAP.

BUN	BUN > 25mg/dL
Deterioro del estado mental	GCS < 15
SIRS	
Edad	>60 años
Derrame pleural	Presencia de derrame pleural en Rx torácica

Adaptada de Wu et al. (31)

El Harmless Acute Pancreatic-Score (HAPS) (33) pretende identificar en el momento del ingreso a los pacientes que no sufrirán complicaciones derivadas de la PA. Incluye 3 parámetros tal como se muestra en la **Tabla 10**. Si el paciente presenta los 3 parámetros, esta escala presenta una precisión del 98% para descartar PA grave.

Tabla 10. Escala HAPS.

No signos de peritonitis
Creatinina sérica normal
Hematocrito normal

Adaptada de Lankisch et al. (33)

Todas las clasificaciones descritas presentan buena capacidad predictiva de gravedad a las 48 horas del ingreso pero su principal dificultad es la incomodidad para su uso diario, por requerir un número demasiado amplio de datos, la realización de cálculos extensos o la imposibilidad de obtener de forma sistemática algunos parámetros.

En los últimos años, la presencia de FOP ha pasado a ser el indicador clínico de gravedad más relevante y se ha demostrado su relación directa con el riesgo de complicaciones locales y muerte (21,22,34). En el estudio publicado por Mounzier et al. en 2012 (22) se calculó la gravedad de la PA en función de distintas clasificaciones pronósticas con el objetivo de compararlas entre ellas. Las clasificaciones presentan una precisión modesta, con área bajo la curva (AUC) de 0.62-0.84 en el momento de la admisión de los pacientes en urgencias. Destacaron la clasificación de Glasgow como el mejor valor predictivo de gravedad en el momento de la admisión y dos valores individuales de laboratorio (creatinina y BUN) por

presentar una precisión similar a las clasificaciones más complejas. Las combinaciones de las distintas clasificaciones no lograron mejorar la precisión de las mismas. Este grupo concluyó que las clasificaciones habían llegado a su máxima eficacia en la predicción de gravedad en la PA (22).

1.2. Biomarcadores

Tras el insulto pancreático inicial, se produce un daño de las células acinares que puede acabar con la muerte celular. Este daño causa la activación de células inflamatorias como los macrófagos y los granulocitos que secretarán citoquinas proinflamatorias y otras moléculas esenciales para la respuesta inmunitaria. Por eso, los factores que participan en la regulación de la vida celular (factores inductores de apoptosis, necrosis o supervivencia de la célula) tendrán un papel importante en la determinación de la gravedad de la PA. Existe además una correlación entre la lesión local a nivel pancreático y la activación del sistema inmune innato, que es la primera línea de defensa y que parece ser clave en la activación de la cascada inflamatoria (10).

Los parámetros analíticos diagnósticos de PA son los niveles de amilasa y lipasa en sangre. Un aumento de como mínimo tres veces el valor normal junto con la clínica y/o los hallazgos radiológicos son suficientes para hacer el diagnóstico. Sin embargo, tal y como se ha visto en diferentes estudios, los niveles de amilasa y lipasa no discriminan entre una PA leve, moderada o grave y por tanto no son útiles en el seguimiento de la PA.

A lo largo de la historia se han estudiado numerosos biomarcadores como posibles predictores de gravedad de la PA. Los marcadores más estudiados son los siguientes:

1.2.1. Hematocrito

La hemoconcentración parece ser un factor de riesgo y un marcador temprano para necrosis pancreática. Algunos estudios concluyen que un hematocrito elevado al ingreso (> 44%) y, especialmente, que no disminuye en las siguientes 24 horas a pesar de una correcta hidratación, representa un factor de riesgo para el desarrollo de necrosis pancreática (35,36). No se ha visto una clara correlación con FO y muerte (36,37). Hay una gran discrepancia en la sensibilidad y especificidad del hematocrito como marcador pronóstico entre los diferentes estudios lo que hace que su uso de forma aislada no esté extendido.

El hematocrito forma parte de algunas de las clasificaciones de gravedad más conocidas. Uno de los criterios de Ranson es la caída del hematocrito de un 10% o superior y en la escala APACHE II se establece una puntuación diferente según los valores de hematocrito (23,25).

1.2.2. Nitrógeno ureico en sangre

El BUN se ha relacionado con mortalidad en la PA. Un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico liderado por Wu (38) propone las determinaciones seriadas de BUN como el parámetro de laboratorio aislado más preciso en la predicción de mortalidad en pacientes con PA, independientemente del valor de BUN al ingreso. Este mismo estudio reconoce un valor de BUN elevado al ingreso y los cambios en el BUN en las primeras 24 horas como predictores independientes de mortalidad. Además, un descenso en el valor del BUN se asocia a un aumento de la supervivencia.

En un estudio posterior, de cohortes prospectivo, este mismo grupo compara la precisión del BUN con los niveles de creatinina y el score APACHE II (39). Un nivel de BUN ≥ 20 mg/dL se asocia con una OR de 4.6 de mortalidad (95% IC, 2.5-8.3) y cualquier incremento de BUN en una determinación a las 24 horas de la primera presenta una OR de 4.3 de mortalidad (95% IC, 2.3-7.9). Su determinación seriada presenta además una precisión en la predicción de mortalidad comparable a APACHE II.

El BUN también se incluye en algunas escalas pronósticas como los criterios de Ranson (aumento del BUN >5 mg/dL) y de los criterios BISAP (aumento BUN >25 mg/dL) (23,31).

1.2.3. Creatinina

Los resultados sobre la creatinina sérica como valor predictivo en la PA son dispares. No está claro que una creatinina elevada sea un marcador de PA moderada-grave (PAMG) pero sí que puede tener cierta utilidad para predecir necrosis pancreática con un valor predictivo positivo (VPP) del 93% para valores de creatinina $>1,8$ mg/dL en las primeras 48 horas (40,41).

El aumento de creatinina sérica indica deterioro de la función renal y posible insuficiencia renal posterior, lo que nos hace pensar que podría tener relación con el desarrollo de FO, aunque no hay estudios en este sentido.

1.2.4. Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es un propéptido inactivo de la hormona calcitonina, sintetizado por hepatocitos, monocitos periféricos y células C tiroideas. Sus niveles se ven incrementados en condiciones de inflamación, siendo actualmente uno de los reactantes de fase aguda más utilizados sobre todo ante la presencia de infección. La PCT ha sido valorada como predictora de PA grave y necrosis pancreática en algunos estudios (42,43). En uno de ellos se ha demostrado que una PCT >0.5 ng/mL tiene una sensibilidad del 92% y un valor predictivo negativo (VPN) del 97% para predecir FO (44).

Algunos grupos han demostrado que valores elevados de PCT más allá de las 72 horas son predictores de necrosis pancreática infectada, aunque esta conclusión no está ampliamente aceptada. También se han asociado valores altos de PCT con predicción de mortalidad, con un punto de corte de 5.7 ng/mL, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92% (45-47).

La PCT es la prueba de laboratorio más sensible para la detección de infección pancreática y suero bajo valores parecen ser fuertes predictores negativos de necrosis infectada. Un valor de procalcitonina de 3.8 ng/ml o superior dentro de las 96 horas posteriores al inicio de los síntomas indicó una necrosis pancreática con una sensibilidad y especificidad del 93% y 79% (43).

1.2.5. Citoquinas

La PA es una enfermedad inflamatoria que puede producir complicaciones locales y sistémicas. Las citoquinas son proteínas que se liberan de forma precoz al inicio de la cascada inflamatoria y se cree que juegan un papel importante en la patogenia de la PA formando parte de la respuesta infamatoria que conduce al daño tisular y al FO. Las más utilizadas son las interleucinas 6 (IL-6) y 8 (IL-8), el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y la Proteína C Reactiva (PCR), que han demostrado ser buenos predictores de gravedad.

De todas las citoquinas, la más utilizada en la actualidad es la PCR por su precisión, precio y amplia disponibilidad (48,49). Es un reactante de fase aguda sintetizado por los hepatocitos en respuesta inmediata a un estímulo inflamatorio. Los niveles de PCR generalmente alcanzan su pico a las 48-72 horas del inicio del cuadro (50,51). El valor de corte óptimo más recomendado es de 150 mg/L. La PCR tiene una sensibilidad del 80%, especificidad del

84% y una AUC de 0.84 para predecir gravedad a las 48 horas del inicio de los síntomas en la PA con un punto de corte de 150 mg/L (52). Por esta razón, la PCR es considerada el marcador biológico de referencia como predictor de gravedad a las 48 horas del ingreso en la práctica clínica diaria (52-55).

Un estudio realizado para evaluar el valor predictivo de varias citoquinas en el desarrollo de complicaciones sistémicas por la PA concluye que los dos mejores marcadores son la IL-6 al primer día con una AUC 0.71 y la elastasa al tercer día con una AUC 0.70. Los pacientes con concentraciones de IL-6 >37.9pg/mL al primer día y de elastasa >1.5ng/mL al tercer día se pueden considerar de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones sistémicas. Otros estudios también relacionan niveles altos de IL-6 con desarrollo de PA grave y necrosis pancreática (56-58). El papel de la IL-8 parece menos importante aunque también alcanza la significación estadística, sobre todo para predicción de FO. En un estudio se demostró que valores de IL-8 >140pg/ml fueron predictivos de FO con una sensibilidad y especificidad del 79% y 81%, respectivamente (46,59). Las concentraciones séricas de TNF-alfa aumentan de forma rápida en la PA pero también se eliminan muy precozmente por lo que su uso no está muy extendido. Los receptores de TNF-alfa duran más tiempo en sangre y también se han asociado con la gravedad de la PA pero los resultados de los estudios son muy poco uniformes (57,60,61).

1.2.6. Melatonina

En 2013, un grupo japonés publica un estudio de cohortes prospectivo en el que miden los niveles de melatonina a las 6:00 horas del día siguiente a la admisión en urgencias de los pacientes con PA. Los pacientes con PA grave presentan unos niveles de melatonina significativamente más bajos que el grupo de PA leve (según la clasificación APACHE II) y el grupo control. Así exponen que los pacientes con unos niveles de melatonina ≤ 28.74 ng/L tienen mayor riesgo de padecer una PA grave y concluyen que los niveles séricos de melatonina pueden ser utilizados para predecir la gravedad de la PA (62).

1.2.7. Copeptina

La copeptina es un glicopéptido que refleja el nivel de estrés individual. Se ha demostrado su asociación con la mortalidad en pacientes con diagnóstico de ictus, infarto agudo de miocardio, daño cerebral traumático y neumonía adquirida en la comunidad. En algunos estudios recientes se intenta evaluar su relación con la gravedad, aparición de

complicaciones locales y mortalidad en los pacientes con PA. Sang et al. (63) definen la coceptina como un predictor independiente de complicaciones locales, FO y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con PA, con una precisión similar a los predictores tradicionales.

1.2.8. Péptido de activación del tripsinógeno

El péptido de activación del tripsinógeno (TAP) se genera durante la activación intrapancreática patológica del tripsinógeno, de modo que la activación de una molécula de tripsinógeno da lugar a una molécula de tripsina y una molécula de TAP. Este se libera a la cavidad peritoneal y a la circulación sistémica, siendo eliminado por vía renal y excretado por la orina, donde puede ser cuantificado. Se ha observado que valores elevados de TAP en orina aparecen de forma temprana en pacientes con PA grave. En un estudio multicéntrico, la concentración urinaria de TAP superior a 35 nmol/l identificó PA grave con una sensibilidad del 58%, una especificidad del 73%, un VPP del 39% y un VPN del 86% a las 24 h del ingreso. Pasado este tiempo, su capacidad predictiva disminuye (64). Estudios previos coincidían en demostrar una buena capacidad predictiva del TAP a las 12-24 horas pero con puntos de corte muy dispares entre ellos (65,66).

1.2.9. Parámetros de la coagulación

La activación del sistema de la hemostasia tiene un papel fisiopatológico importante en la PA donde se produce un trastorno de la coagulación caracterizado por la formación difusa de microtrombos y la activación de la fibrinólisis. Se ha visto que en pacientes con PA grave, en comparación con los pacientes con PA leve, se produce un trastorno de la coagulación más grave asociado con alteraciones de la microcirculación, especialmente en el tejido pancreático, que podría conducir al desarrollo de una mayor necrosis pancreática y podría aumentar el riesgo de infección secundaria (67).

En los últimos 30 años se han estudiado varios parámetros de la coagulación que han demostrado ser predictores potenciales de gravedad (68-71).

1.3. Antitrombina III

La antitrombina III (AT-III) es una glicoproteína presente en forma natural en la circulación sanguínea, que funciona como el principal inhibidor fisiológico de la trombina y otras proteasas de la cascada de la coagulación, con un papel muy importante en la modulación de la hemostasia, pero también tiene una potente actividad antiinflamatoria. Esta actividad se ha estudiado en diferentes modelos animales de lesión, inflamación y sepsis (48,49,72).

El déficit de AT-III puede conducir a una alteración de la coagulación y se valora midiendo la cantidad de antígeno de antitrombina y su actividad (función) en sangre periférica. Estos valores son imprescindibles para el diagnóstico de déficit de antitrombina congénito o adquirido. La actividad de la AT-III en sangre periférica también disminuye en procesos inflamatorios como la PA, síndromes coronarios agudos, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica o enfermedad inflamatoria intestinal, y también en otras patologías como trauma, quemaduras, preeclampsia, sepsis y FO (72).

Varios estudios experimentales han demostrado que la AT-III juega un papel clave en la PA. Hagiwara et al. (73) encontraron que la AT-III inhibía mediadores inflamatorios sistémicos como las citoquinas (IL-6 y TNF- α), el óxido nítrico y la proteína box 1 del grupo de alta movilidad, y prevenía la PA inducida por ceruleína, en un modelo animal en ratas. De manera similar, se ha demostrado que la AT-III tiene un efecto protector cuando se administra de forma temprana después de la inducción de PA inducida por taurocolato de forma experimental (74), y que el tratamiento combinado con inhibidor de la C1 esterasa y AT-III mejora la supervivencia en la PA grave (75).

En estudios clínicos se han hallado resultados similares para la AT-III (69-71,76). En el estudio observacional prospectivo realizado en nuestro entorno en 1992 por Las Heras et al. (69), se observaron diferencias en los valores de AT-III y en la evolución de la enfermedad durante los 10 primeros días de ingreso, entre pacientes que fallecieron y pacientes que sobrevivieron a la PA. Los pacientes que evolucionaron a PA grave tenían valores de AT-III < 80% con un índice predictivo de evolución grave del 67.9% en las primeras 48 horas ($p < 0.05$). Sin embargo, el estudio se realizó con un número limitado de pacientes ($n = 28$) y no evaluó la capacidad predictiva de la AT-III al ingreso.

En 2006, Maeda et al. (70) publicaron un estudio observacional prospectivo donde constataron que el valor de AT-III al ingreso es el mejor predictor de gravedad y mortalidad

en la PA (AUC 0,926), mucho mejor que la PCR (AUC 0.715). Según los autores, una actividad de AT-III $\geq 69\%$ al ingreso es el mejor punto de corte para predecir mortalidad con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 86%. Este estudio incluye un número superior de pacientes (n=139), sin embargo, se utilizaron criterios diagnósticos y de gravedad de la PA distintos de los propuestos en la actualidad.

En el estudio observacional prospectivo de Radenkovic et al. (76) se demuestra que los niveles de AT-III a las 24 horas del ingreso son predictores de desarrollo de FO en pacientes con PA, con una AUC 0.770 y un valor de corte de 75.5%.

Posteriormente, Badhal et al. (71) llevaron a cabo un estudio observacional prospectivo donde describieron que, en pacientes con PA, los niveles séricos de Dímero D y de PCR son más elevados, mientras que los de AT-III son más reducidos que en controles sanos (p=0.001). Asimismo, un análisis multivariante reveló que niveles de AT-III $< 71\%$ al ingreso se asociaban con una mayor mortalidad (OR 16,6, AUC 0,82). El análisis de la AUC reveló que una actividad de AT-III $< 71\%$ puede predecir mortalidad (sensibilidad 70.83% y especificidad 81.82%, AUC 0.83) y FO (sensibilidad 66.67% y especificidad 78.57%, AUC 0.748). Los autores de este estudio sugirieron que estos hallazgos podían ser útiles para evaluar la gravedad, y predecir el desenlace en los pacientes con PA, sin embargo, el tamaño muestral fue muy limitado (n=38).

1.4. Dímero D

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina. Su aumento denota activación del sistema de coagulación y fibrinólisis. Está ampliamente usado para diagnosticar y excluir algunas enfermedades tromboticas como la coagulación intravascular diseminada, la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. Su elevación está descrita también en la PA y se ha visto que tiene un buen valor predictivo en una fase temprana de la PA (69,70,76,77).

En 2003, Salomone et al. (68) encontraron que los niveles plasmáticos de dímero D eran significativamente diferentes entre pacientes con PA que presentaban complicaciones.

Poco después, Maeda et al. (70) constataron que el valor de dímero D era discretamente mejor predictor de gravedad y mortalidad en la PA que la PCR (AUC 0.783 y AUC 0.715 respectivamente) pero peor que la AT-III (AUC 0.926).

Radenkovic et al. (76) sugirieron que la medición de los niveles plasmáticos de dímero D, independientemente de si las concentraciones se midieron durante la primera hora de ingreso o 24 horas más tarde, era una buena herramienta para la identificación de pacientes que desarrollarían FO en el curso de la PA con una AUC 0.908 y 0.916 respectivamente. Los valores de dímero D de 414 μ g/L al ingreso y de 551 μ g/L a las 24 horas fueron los mejores valor de corte para predecir el desarrollo de FO.

En el estudio de Badhal et al. (71) publicado en 2012, se constató que los niveles séricos de dímero D son más elevados en pacientes con PA que en controles sanos ($p=0.001$). Asimismo, un análisis multivariante reveló que niveles de dímero D $> 400 - 800$ ng/mL al ingreso se asociaban con una mayor mortalidad (OR 11.2, AUC 0.70).

El mismo año, Ke et al. (78) analizaron el valor del dímero D para el desarrollo de NPI y FMO objetivando valores más altos del mismo en estos pacientes ($p<0.001$). En la predicción del desarrollo de FMO, las AUC para los niveles plasmáticos medio y máximo de dímero D fueron de 0.899 y 0.885 respectivamente, con un valor de corte de 812 y 975 μ g/L respectivamente. En la predicción de necrosis infectada, la AUC fue de 0.968 y 0.935 respectivamente, con un valor de corte de 762 y 975 μ g/L respectivamente. En este estudio, el valor predictivo del dímero D se mostró superior que el de la PCR para FMO y infección, y mejor que la escala APACHE II para infección per inferior para FMO.

Este mismo grupo publicó otro estudio relacionando el dímero D con PA crítica según la clasificación DBS y mortalidad. Un dímero D superior a 194.5mg/L y una PCR superior a 0.67mg/L se asociaron a mayor desarrollo de PA crítica y muerte. Cada aumento de 0.1 mg/L en la concentración de dímero D por encima del punto de corte óptimo se asoció con más de un 10% de aumento de la mortalidad (OR 1.12; IC 95% 1.03-1.22; $P=0.01$). Cada aumento de 10 mg/L en la concentración de PCR por encima del punto de corte óptimo se asoció con un aumento de aproximadamente el 4 % en la mortalidad (OR 1.04; IC 95% 0.983-1.102; $P=0.17$). No se encontró una precisión suficientemente buena del dímero D y la PCR para ser utilizados como predictores únicos de PA crítica (79).

2. Justificación del estudio

Es fácil clasificar a un paciente una vez transcurrido el curso clínico. Sin embargo, al inicio de la enfermedad es difícil predecir qué pacientes progresarán de una PA leve a una moderada o grave. La estratificación y la predicción del pronóstico en una etapa temprana de la PA son cruciales para reducir las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a la misma, pudiendo así elegir los pacientes que serán candidatos a un seguimiento y tratamiento más agresivo desde el inicio.

Los estudios presentados en los anteriores apartados insinúan que la AT-III y el dímero D podrían ser buenos factores predictores de evolución de la PA pero son estudios con pocos pacientes por lo que sus resultados son orientativos pero no concluyentes. Un estudio con mayor número de pacientes podría mejorar la evidencia actual en relación al valor predictivo de la AT-III y el dímero D en la PA.

HIPÓTESIS

La determinación de los valores de actividad de la ATIII y el Dímero D en los pacientes diagnosticados de PAL son útiles para predecir la evolución de este proceso a una forma moderada o grave.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

- Determinar si los niveles de AT-III y dímero D al ingreso o en su evolución durante las primeras 24 horas son útiles para predecir el desarrollo de PAMG en los pacientes que ingresan con pancreatitis aguda leve (PAL).

2. Objetivos secundarios

- Determinar si los niveles de AT-III y dímero D al ingreso y durante las primeras 24 horas son predictores de necrosis en los pacientes que ingresan en el hospital por PAL.
- Determinar si los niveles de AT-III y dímero D al ingreso y durante las primeras 24 horas son predictores de necrosis infectada en los pacientes que ingresan en el hospital por PAL.
- Determinar si los niveles de AT-III y dímero D al ingreso y durante las primeras 24 horas son predictores de fallo orgánico en los pacientes que ingresan en el hospital por PAL.
- Determinar si los niveles de AT-III y dímero D al ingreso y durante las primeras 24 horas son predictores de mortalidad en los pacientes que ingresan en el hospital por PAL.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Estudio epidemiológico observacional, prospectivo y bicéntrico en el que se estudia la utilidad pronóstica de la AT-III y el dímero D en el desarrollo de PAMG a partir de una PAL.

El presente estudio se ha realizado en pacientes procedentes de los servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo de los hospitales Parc Taulí Hospital Universitari (Sabadell) y Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi (Consorci Sanitari Integral).

Han sido incluidos de forma consecutiva todos los pacientes con diagnóstico de PAL atendidos en urgencias de los dos hospitales desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2017.

El desarrollo del protocolo no alteró en modo alguno el tratamiento habitual de los pacientes incluidos.

2. Pacientes

El diagnóstico de PA se hizo según los criterios habituales, con la presencia de 2 de los siguientes 3 criterios: 1) dolor epigástrico irradiado en cinturón; 2) niveles de lipasa o amilasa sérica mayor de tres veces el valor de la normalidad; 3) prueba de imagen con hallazgos típicos de PA.

2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de PAL, según los criterios de Atlanta modificados (18).
- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes que hayan dado su consentimiento informado por escrito.

2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con pancreatitis crónicas agudizadas.
- Pacientes con coagulopatías (déficit de antitrombina congénito y adquirido).
- Pacientes con cirrosis hepática.
- Pacientes embarazadas.
- Rechazo o desistimiento a participar en el estudio.

3. Recogida de datos

Se ha realizado de forma consecutiva y prospectiva, incluyendo las variables en una base de datos online en formato protegido para evitar la entrada de valores fuera de rango o anómalos en la medida de lo posible, específicamente diseñada para el estudio.

3.1. Variables del estudio

Las variables se han evaluado al ingreso, a las 24 horas, a los 7 días del ingreso (siempre y cuando el paciente siguiera ingresado) y al alta (Anexo 1).

Las muestras de las 24 horas se han obtenido con un margen de +/- 3 horas para facilitar la extracción de las mismas y evitar la realización de analíticas durante la noche. Las muestras a los 7 días se han obtenido con un margen de + 2 días para evitar fines de semana.

Al ingreso, se han registrado los datos demográficos y antropométricos del paciente, comorbilidades, etiología de la PA, signos vitales y criterios de SIRS. Se han realizado determinaciones sanguíneas de hematocrito, leucocitos, glucemia, creatinina, calcio, PCR, dímero D y ATIII. Se cuantifica el riesgo de FO mediante las escalas de Marshall modificada (**Tabla 2**) y APACHE II (**Tabla 7**).

A las 24 horas y a los 7 días del ingreso, se han registrado los signos vitales y realizado las mismas pruebas analíticas que al ingreso. Se ha recogido la presencia de FO mediante las escalas de Marshall modificada y APACHE II. Además, se ha registrado la presencia de alguna complicación local (coleciones agudas peripancreáticas, pseudoquiste pancreático, colección necrótica aguda y necrosis capsulada, disfunción en el vaciado gástrico, trombosis de la vena esplénica o porta y necrosis del colon) y/o la presencia de alguna complicación sistémica. Se realizan pruebas de imagen en los casos necesarios para determinar la presencia y tipo de complicaciones locales y/o sistémicas y la presencia de NPI. Se han clasificado los pacientes en PA leve, moderada o grave según los criterios de la clasificación de Atlanta revisada (**Tabla 3**).

Además, se han recogido los datos sobre estancia hospitalaria y mortalidad.

Los pacientes con alta hospitalaria fueron valorados al mes del ingreso mediante visita presencial o telefónica para registrar los datos de seguimiento, incluyendo reingresos, presencia de dolor abdominal, mediante escala analógica visual validada, y mortalidad.

3.2. Determinación de las variables de laboratorio objeto a estudio

Los laboratorios de análisis clínico de cada centro realizaron las determinaciones de todos los parámetros estudiados.

Los niveles de dímero D se midieron con un inmunoensayo turbidimétrico mejorado con látex. Reactivo: D Dimer HS 500 (Laboratorio de Análisis Clínicos, Werfen, Barcelona, España).

Los niveles de actividad de la AT-III se midieron a través del método cromogénico. Reactante: Antitrombina líquida (Laboratorio de Análisis Clínicos, Werfen, Orangeburg NY, USA). El equipo de coagulación utilizado es el ACL-TOP 500 y ACL-TOP 300 (Laboratorio de Análisis Clínicos, Werfen, Orangeburg, NY, USA).

4. Cálculo de la muestra

El objetivo principal del estudio es determinar el valor predictivo de dos variables para identificar pacientes con PAMG de manera precoz. El porcentaje de pacientes que presentan PAMG se estima en el 20%.

El modelado de la regresión logística (RL) se basará en dos variables dependientes, que son AT-III y dímero D, y se trabajará con las variables actualmente conocidas como posibles predictores de PA grave. Estimamos que introduciremos 6 variables de interacción y confusión en la ecuación. Para ello se precisan entre 60 y 70 eventos para un correcto análisis. Con esta estimación se necesitan entre 300 y 350 pacientes para tener el número de eventos necesarios y evitar las colinealidades.

5. Procesamiento de datos y análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se han realizado usando el paquete estadístico R para Windows versión 4.0.4.

5.1. Disposición de pacientes

Los análisis se han realizado con la totalidad de los casos válidos. Hemos considerado que un caso es válido si cumplía todos los criterios de selección y disponía de los datos necesarios para evaluar el objetivo principal, es decir, determinaciones de AT-III y dímero D al ingreso y a las 24 horas.

5.2. Análisis descriptivo

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables del estudio para la totalidad del conjunto de pacientes válidos.

La evolución de los valores de AT-III y dímero D son meramente descriptivos, y su análisis consiste en el cálculo de medidas de tendencia central y dispersión para resumir las distribuciones de dichas variables en los distintos puntos temporales de evaluación.

Las variables recogidas durante el estudio se resumen de la siguiente forma:

- Variables categóricas: frecuencias absolutas y porcentajes.
- Variables continuas: media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico y valores extremos.

5.3. Análisis inferencial

5.3.1. Análisis del objetivo principal

Dado que pretendemos obtener una ecuación con un propósito predictivo, se trata de obtener un modelo de RL múltiple que permita predecir la respuesta de nuevos sujetos con el mínimo error posible. Por tanto, el uso de este modelo comporta seleccionar el subconjunto de variables que minimiza la varianza residual.

Para escoger el modelo máximo a partir del cual trabajar, en la fase previa se hallaron los valores máximos y mínimos de cada variable, para detectar posibles errores en la matriz de datos que hubieran pasado los filtros anteriores, así como la presencia o ausencia de valores excepcionales.

Hosmer y Lemeshow (80) sugieren un proceso de preselección de las variables en base a los resultados de regresiones logísticas con una sola variable independiente, seleccionando

como potenciales variables aquellas que en dicho análisis obtienen valores $p > 0.25$. Sin embargo, y siguiendo directrices de Domènech (81), hemos decidido no utilizarlo porque en situaciones de mucha confusión se puede enmascarar alguna importante contribución de variables relevantes.

El modelado se realizó según la técnica descrita por Domènech (81). Se ha seguido en todo momento la norma jerárquica (82). A partir del modelo máximo, mediante inclusión secuencial, exclusión secuencial y regresión paso a paso, se obtienen diversos modelos más parsimoniosos. En una segunda etapa, se fijan en el modelo las variables que los anteriores análisis han detectado como más importantes y se van añadiendo de forma controlada las restantes variables con objeto de mejorar el ajuste. Es importante insistir en que la decisión de incluir o excluir variables no se basa en el valor p como único criterio, sino que se ha priorizado la inclusión de las variables que se han considerado más útiles a nivel de la práctica clínica habitual. Cada vez que se incluye o excluye una variable se revisan los cambios producidos en los coeficientes de las otras variables que están en el modelo (con especial atención a las variables teóricamente relevantes). Toda variable que producía un cambio relevante en algunos coeficientes era dejada en el modelo por motivos de ajuste, aunque su coeficiente de regresión no fuera significativo. En una tercera etapa se incluían términos de interacción, en este caso siempre basados en su significación estadística (81). Las variables que han sido utilizadas en todo este proceso son el dímero D y la AT-III como dependientes, y variables demográficas, clínicas y analíticas (edad, obesidad, comorbilidades de riesgo, enolismo, APACHE II, PCR, creatinina, hematocrito, leucocitos y calcio) como independientes.

Una vez obtenido el modelo final definitivo, se analizan las condiciones de aplicación del modelo, especialmente el supuesto de linealidad. En la práctica, se analiza a partir de los residuales, según metodología descrita por Domènech (81).

Durante la construcción del modelo se ha utilizado siempre la prueba de razón de verosimilitud en lugar de la prueba de Wald, ya que es más potente cuando el valor del parámetro B se aleja de cero (83).

El resultado obtenido por la ecuación final predictiva se analizará mediante curva ROC y AUC. Las AUC se han comparado utilizando bootstrap estratificado implementado por la función `roc.test` del paquete `pROC` R.

5.3.2. Análisis de los objetivos secundarios

Para los objetivos secundarios se han utilizado las mismas técnicas que para el objetivo principal, pero cambiando la variable predictora, según proceda.

5.4. Nivel de significación

En todas las pruebas estadísticas, se adoptará un nivel de significación de $\alpha = 0,05$.

No se realizan correcciones por comparaciones múltiples.

6. Aspectos éticos

Este estudio se ha realizado de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la última versión de la Declaración de Helsinki aceptada por las autoridades locales y que están en consonancia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos de las normativas españolas vigentes, así como la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999 (BOE-A-1999-23750).

El estudio se ha realizado según el protocolo revisado y aprobado por los dos comités éticos de investigación clínica de los centros participantes y clasificado por las autoridades regulatorias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS).

6.1. Hoja de información y consentimiento informado

Antes de incluir un paciente en el estudio, el investigador informó al paciente de las características del estudio, la naturaleza del mismo, sus propósitos, procedimientos y duración estimada, explicando de forma clara en qué consistía la participación en el mismo (Anexo 2).

Tras asegurarse de que el paciente comprendió la información recibida, el investigador solicitó el consentimiento informado y voluntario del paciente (Anexo 3).

6.2. Conflicto de intereses

Este estudio fue financiado parcialmente por Grífols (Barcelona, España), una compañía farmacéutica que desarrolla medicamentos hemoderivados.

RESULTADOS

Entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2017 se incluyeron en nuestro estudio un total de 393 pacientes con el diagnóstico de PAL al ingreso. Todos ellos cumplían los criterios de inclusión del estudio.

En 47 casos, no se pudo determinar el valor de la AT-III o el dímero D al ingreso o a las 24 horas, motivo por el que se consideraron casos no válidos.

De los 346 pacientes considerados válidos (88% del total), 44 pacientes (12.7%) evolucionaron a PAMG (36 moderada y 9 grave). De los pacientes con PA moderada, 29 presentaron necrosis y de éstos, 7 presentaron infección. De los pacientes con PA grave, 7 presentaron necrosis y 3 infección. Nueve pacientes fallecieron, todos con PA grave, tal y como se muestra en el algoritmo de flujo de pacientes de la **Figura 1**.

1. Análisis descriptivo

1.1. Características de los pacientes

De los 346 pacientes incluidos, 154 eran hombres (44.5 %) y 192 mujeres (55.5 %), con una edad media de 63.5 años (rango 18-94 años) y un IMC medio de 27.3 kg/m². La etiología principal de la PA fue la biliar (72.2%), seguida de la idiopática y la alcohólica. Estos datos están representados en la **Tabla 11** además de otros datos clínicos.

1.2. Resultados de laboratorio

Los resultados de laboratorio al ingreso, a las 24 horas y a los 7 días se incluyen en la **Tabla 12**. Los niveles de AT-III permanecieron estables durante los primeros 7 días desde el ingreso del paciente, con tendencia a disminuir, pasando del 96.9% en el momento del ingreso al 89.3% a los 7 días. Una evolución similar se observó con la creatinina, el calcio y el hematocrito. Por el contrario, los niveles de PCR aumentaron gradualmente y los de dímero D tuvieron tendencia a disminuir para volver a aumentar a los 7 días.

Figura 1. Diagrama de flujo de la población a estudio.

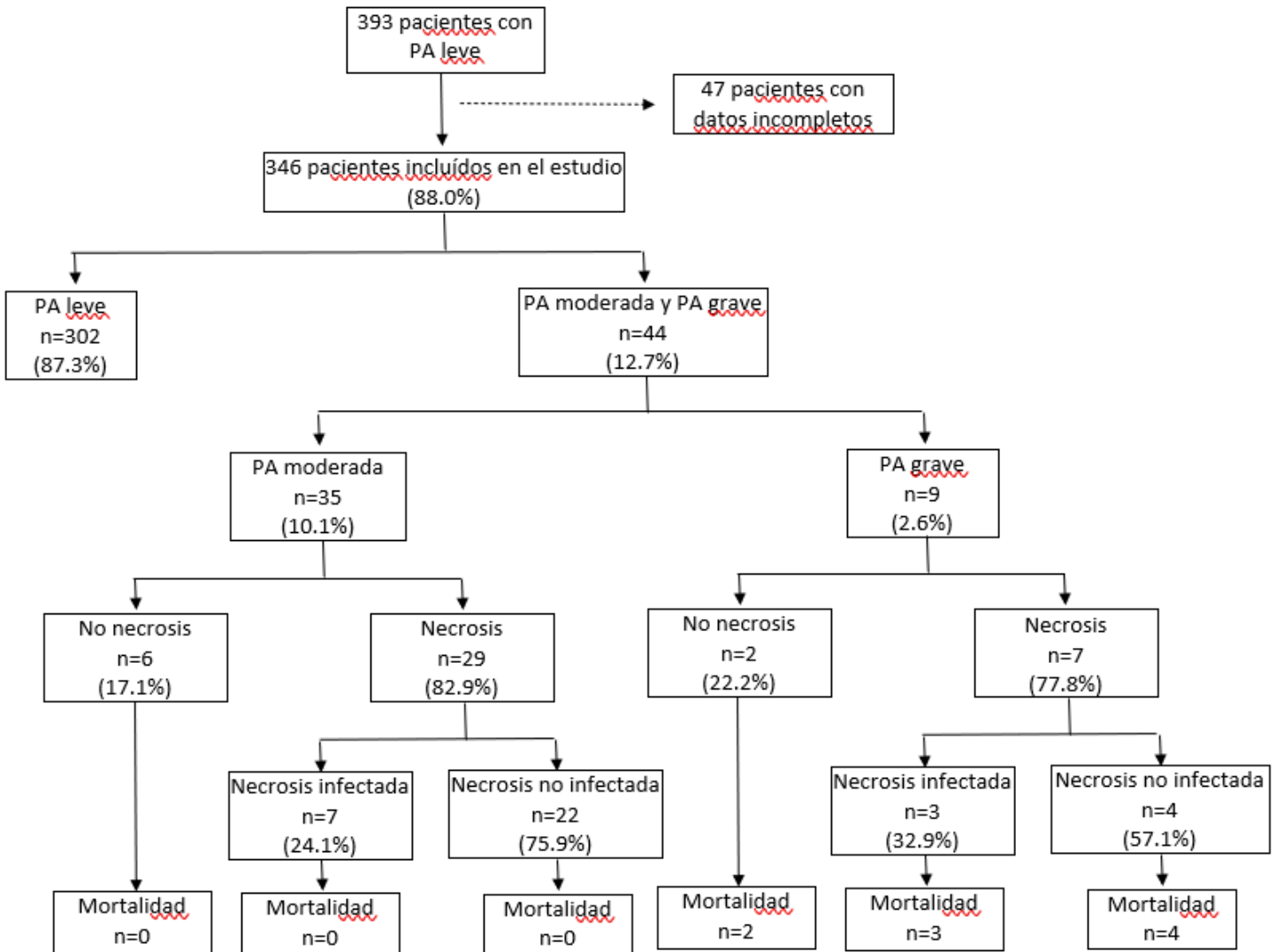


Tabla 11. Datos demográficos y clínicos.

Variable	n=346
Sexo, n (%)	
Hombre	154 (44.5)
Mujer	192 (55.5)
Edad (años), media (DS)	63.5 (\pm 17.7)
IMC (kg/m ²), media (DS)	27.3 (\pm 4.6)
Comorbilidades principales, n (%)	
Neoplasia maligna	36 (10.4)
Insuficiencia cardíaca	29 (8.4)
Enfermedad renal	16 (4.6)
Enfermedad hepática crónica	11 (3.2)
Enolismo crónico	32 (9.2)
Etiología de la PA, n (%)	
Biliar	251 (72.5)
Alcohólica	29 (8.4)
Idiopática	47 (13.6)
Otros	19 (5.5)

DS: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal;

PA: pancreatitis aguda

Tabla 12. Resultados de los parámetros de laboratorio al ingreso, 24 horas y 7 días (media y desviación estándar).

Variable	Ingreso (n = 346)	24 horas (n = 346)	7 días (n = 37)
AT-III (%)	96.9 \pm 16.2	91.4 \pm 18.4	89.3 \pm 21.7
PCR (mg/dL)	3.7 \pm 5.7	10.9 \pm 9.9	19.2 \pm 11.8
Dímero D (ng/mL)	2194 \pm 3154	2065 \pm 1965	3946 \pm 2627
Hematocrito (%)	41.4 \pm 4.6	38.6 \pm 4.8	35.8 \pm 4.9
Leucocitos (10 ⁹ /L)	12.2 \pm 4.3	10.2 \pm 4.4	13.9 \pm 7.2
Creatinina (mg/dL)	0.9 \pm 0.3	0.9 \pm 0.5	0.8 \pm 0.4
Calcio (mg/dL)	9.0 \pm 0.8	8.6 \pm 1.1	8.6 \pm 1.0

AT-III: antitrombina III; PCR: proteína C reactiva

1.3. Evolución de la pancreatitis

De todos los pacientes incluidos en el estudio, 44 (12.7%) evolucionaron a PAMG. Treinta y seis pacientes lo hicieron a moderada y nueve evolucionaron a grave tal como se puede ver en la **Figura 1**.

Se detectaron complicaciones locales en 41 pacientes (11.8%) y complicaciones sistémicas en 14 (4.0%). Treinta y seis pacientes (10.4%) presentaron necrosis pancreática y/o peripancreática, 10 de ellos (2.9%) se infectaron (7 pacientes en el grupo PA moderada y 3 pacientes en el grupo PA grave).

Nueve pacientes fallecieron (2.6%), todos debido a complicaciones de su PA.

Los datos de evolución de la PA se recogen en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Datos evolutivos de la PA.

Variable	n=346
Complicaciones locales	41 (11.8%)
Necrosis pancreática o peripancreática	36 (10.4%)
Necrosis infectada	10 (2.9%)
Complicaciones sistémicas	14 (4.0%)
FO	9 (2.6%)
Mortalidad	9 (2.6%)

FO: fallo orgánico

1.4. Datos de seguimiento a 1 mes

De los 337 pacientes vivos al alta, 27 reingresaron (8%), fundamentalmente por problemas relacionados con la PA. El dolor abdominal evaluado mediante Escala Visual Analógica (EVA) fue nulo (223 casos con EVA = 0) o infrecuente en la mayoría de los pacientes. No hubo ningún exitus documentado en el seguimiento.

2. Análisis del objetivo principal

2.1. Análisis de las variables principales al ingreso

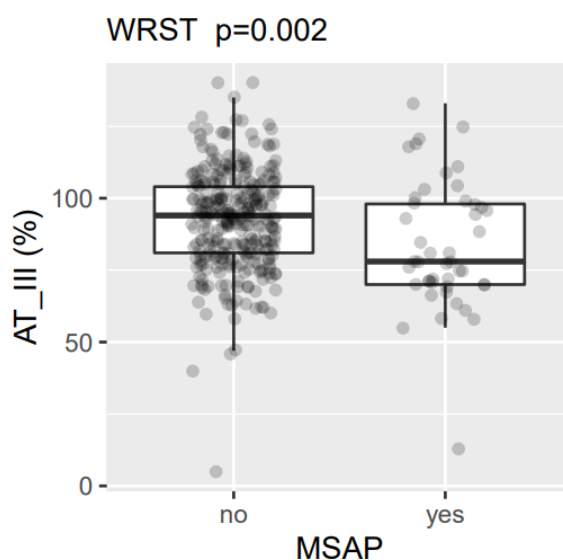
En el análisis estadístico de RL de la progresión a PAMG de los valores de AT-III y dímero D, no se observa un efecto significativo de dichas variables al ingreso, ni tampoco aportan significación al añadirlos a los valores de AT-III y dímero D a las 24 horas.

2.2. Análisis de las variables principales a las 24 horas

Los niveles de AT-III disminuyeron en los pacientes que evolucionaron de PA leve a PAMG comparado con los pacientes que no lo hicieron (**Figura 2**). Contrariamente, los niveles de dímero D aumentaron en los pacientes que evolucionaron de PA leve a PAMG comparado con los pacientes que no lo hicieron (**Figura 3**). El cambio más destacable se observó en los niveles de PCR que aumentaron bruscamente en los pacientes con PAMG (**Figura 4**). Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

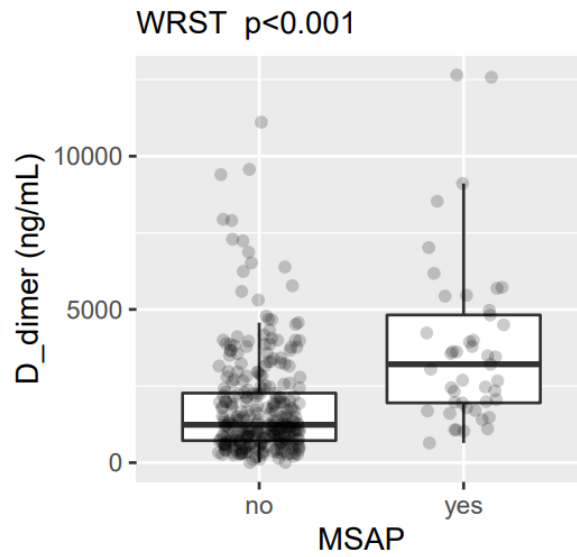
En cuanto al resto de variables, la creatinina, los leucocitos y el hematocrito aumentaron en los pacientes que progresaron a PAMG y el calcio disminuyó (**Figura 5**). Todas estas diferencias fueron igualmente estadísticamente significativas.

Figura 2. Precisión de la AT-III para discriminar PAMG.



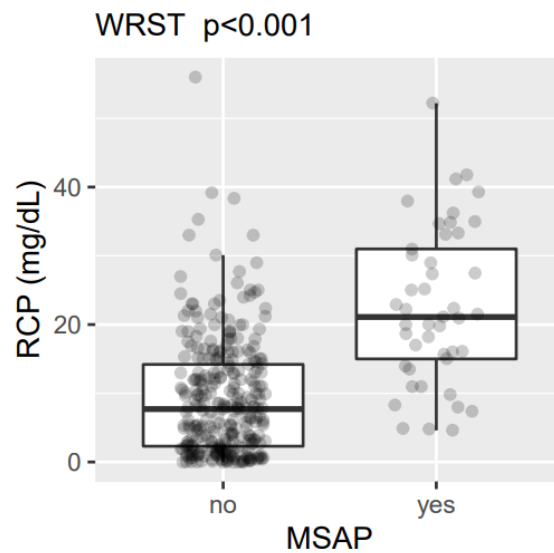
AT-III: antitrombina III; WRST: Wilcoxon rank sum test; MSAP: pancreatitis aguda moderada-grave

Figura 3. Precisión del dímero D para discriminar PAMG.



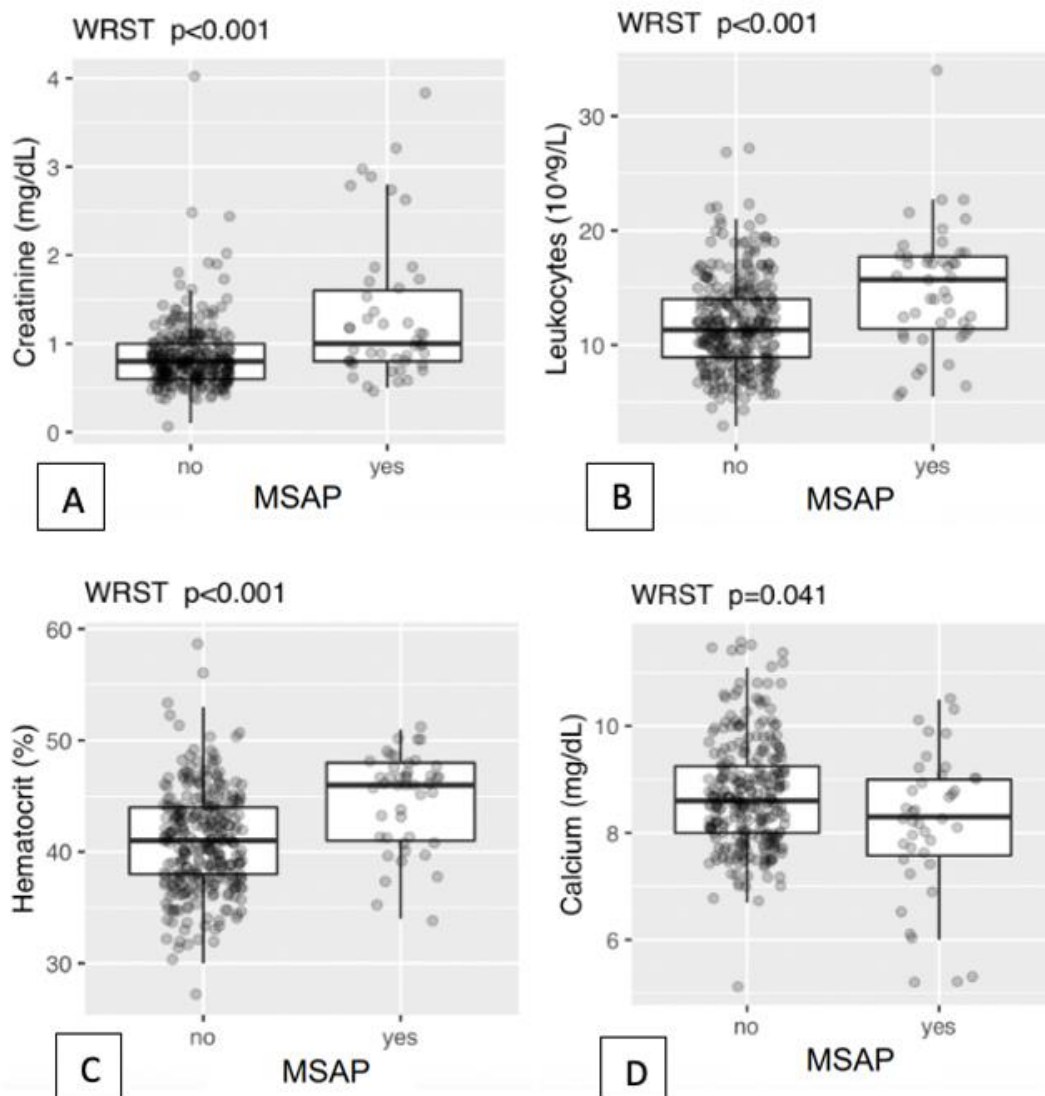
WRST: Wilcoxon rank sum test; MSAP: pancreatitis aguda moderada-grave

Figura 4. Precisión de la PCR para discriminar PAMG.



RCP: proteína C reactiva; WRST: Wilcoxon rank sum test; MSAP: pancreatitis aguda moderada-grave

Figura 5. Precisión de la creatinina (A), los leucocitos (B) el hematocrito (C) y el calcio (D) para discriminar PAMG.



WRST: Wilcoxon rank sum test; MSAP: pancreatitis aguda moderada-grave

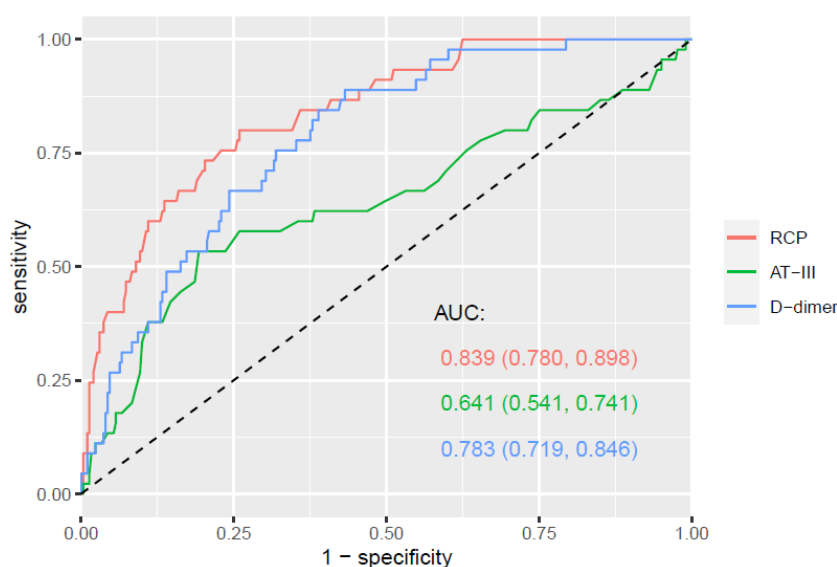
La precisión de cada marcador individual para la discriminación de PAMG a las 24 horas se muestra en la **Tabla 14**. Dicha tabla resume los valores de AUC y muestra umbrales óptimos y medidas de precisión.

Tabla 14. Discriminación de la PAMG por cada marcador individual.

Variable	AUC (95% IC)	Límite	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PCR (mg/dL)	0.839 (0.780, 0.898)	13.5	0.800	0.741	0.316	0.961
AT-III (%)	0.641 (0.541, 0.741)	79.0	0.807	0.533	0.205	0.949
Dímero D (ng/mL)	0.783 (0.719, 0.846)	1405.0	0.889	0.568	0.235	0.972
Creatinina (mg/dL)	0.709 (0.623, 0.796)	1.2	0.422	0.884	0.352	0.911
Leucocitos ($10^9/L$)	0.695 (0.605, 0.786)	15.7	0.511	0.831	0.311	0.919
Hematocrito (%)	0.747 (0.665, 0.830)	46.0	0.600	0.850	0.375	0.934
Calcio (mg/dL)	0.600 (0.499, 0.701)	7.5	0.942	0.225	0.150	0.964

AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PCR: proteína C reactiva; AT-III: antitrombina III

En resumen, tal y como se muestra en la **Tabla 14** y en la **Figura 6**, el mejor marcador individual es la PCR con una AUC 0.839 (0.780, 0.898). Los valores de la AUC de la AT-III y el dímero D fueron 0.641 (0.541, 0.741) y 0.783 (0.719, 0.846), respectivamente.

Figura 6. Curvas ROC para la discriminación de PAMG.

AUC: área bajo la curva; RCP: proteína C reactiva; AT-III: antitrombina III

Dado el número de pacientes obtenidos para el objetivo principal, no se han podido incluir todas las variables inicialmente establecidas en el diseño del estudio en el análisis de RL multivariante. Los datos demográficos y clínicos no han contribuido a un mejor ajuste del modelo. Este hecho, junto a la mayor utilidad clínica de los valores analíticos es la razón por la cual se ha decidido analizar finalmente solo estas variables.

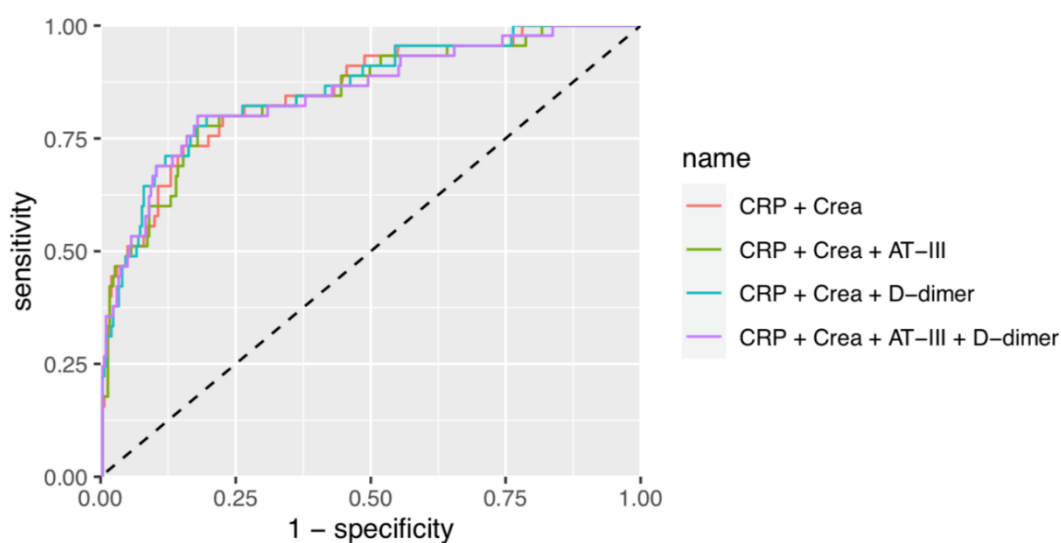
La precisión de las combinaciones de marcadores para predecir progresión a PAMG se muestra en la **Tabla 15** y en la **Figura 7**. Ajustando el modelo de RL, las determinaciones de AT-III, dímero D y creatinina no agregaron ningún beneficio para predecir la progresión a PAMG en comparación con el valor de la PCR por sí misma. Todas las combinaciones de marcadores mostraron una curva ROC y medidas de precisión diagnóstica muy similares. Ninguna de las cuatro combinaciones de marcadores mejoró la AUC de la PCR como único marcador (PCR + creatinina: $p = 0.294$; PCR + creatinina + AT-III: $p = 0.628$; PCR + creatinina + dímero D: $p = 0.190$; PCR + creatinina + dímero D + AT-III: $p = 0.467$).

Tabla 15. Discriminación de la PAMG para las diferentes combinaciones de marcadores.

Variable	AUC (95% IC)	Límite	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PCR + creatinina	0.852 (0.790, 0.915)	0.16	0.733	0.847	0.418	0.955
PCR + creatinina + AT-III	0.845 (0.780, 0.911)	0.14	0.778	0.821	0.393	0.961
PCR + creatinina + dímero D	0.856 (0.793, 0.919)	0.12	0.800	0.804	0.379	0.964
PCR + creatinina + dímero D + AT-III	0.849 (0.782, 0.916)	0.13	0.800	0.821	0.400	0.965

AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PCR: proteína C reactiva; AT-III: antitrombina III

Figura 7. Curvas ROC de las combinaciones de marcadores para la discriminación de la PAMG.



CRP: proteína C reactiva; crea: creatinina; AT-III: antitrombina III

2.3. Análisis de las variables principales a los 7 días

Solo 37 pacientes permanecieron ingresados a los 7 días, presentando todos una PAMG. Consideramos que el valor predictivo a los 7 días carece de utilidad para la práctica clínica y por este motivo no se ha realizado este análisis.

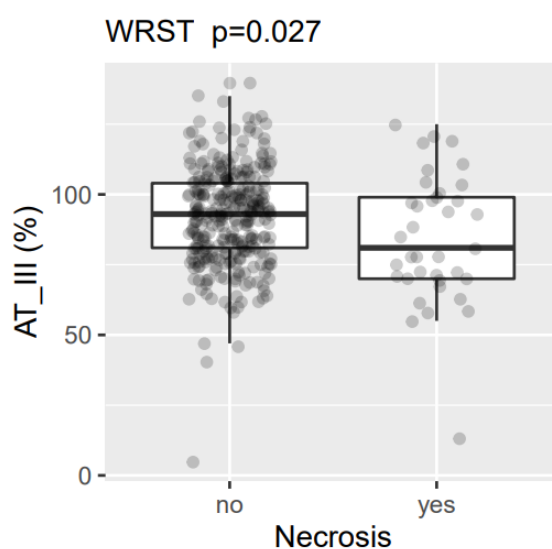
3. Análisis de los objetivos secundarios

3.1. Relación de los valores de ATIII y dímero D con la presencia de necrosis

Los niveles de AT-III fueron más bajos en los pacientes que presentaron necrosis pancreática o peripancreática que en los que no la desarrollaron (**Figura 8**). Por el contrario, los valores de dímero D y PCR fueron más altos en estas circunstancias, particularmente los valores de PCR (**Figuras 9 i 10**). Estos resultados fueron estadísticamente significativos.

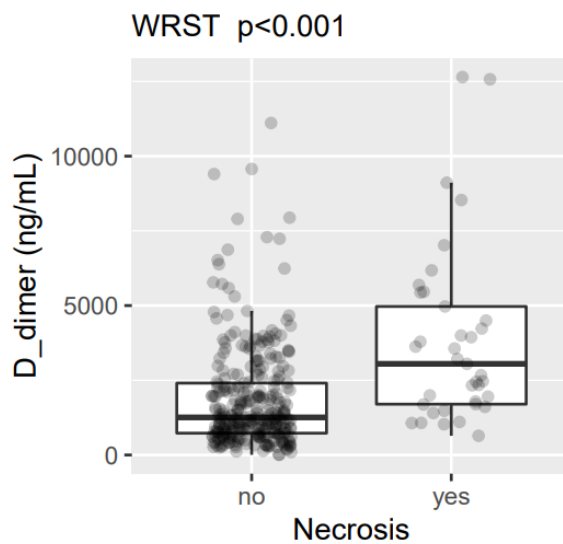
En cuanto al resto de variables, la creatinina, los leucocitos y el hematocrito aumentaron en los pacientes que progresaron a PAMG y el calcio disminuyó (**Figura 11**). Todas estas diferencias fueron igualmente estadísticamente significativas.

Figura 8. *Precisión de la AT-III para la discriminación de necrosis pancreática y peripancreática.*



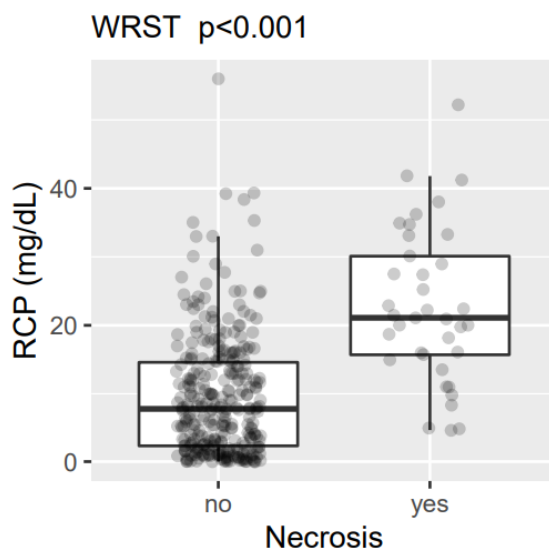
AT-III: antitrombina III; WRST: Wilcoxon rank sum test

Figura 9. Precisión del dímero D para la discriminación de necrosis pancreática y peripancreática.



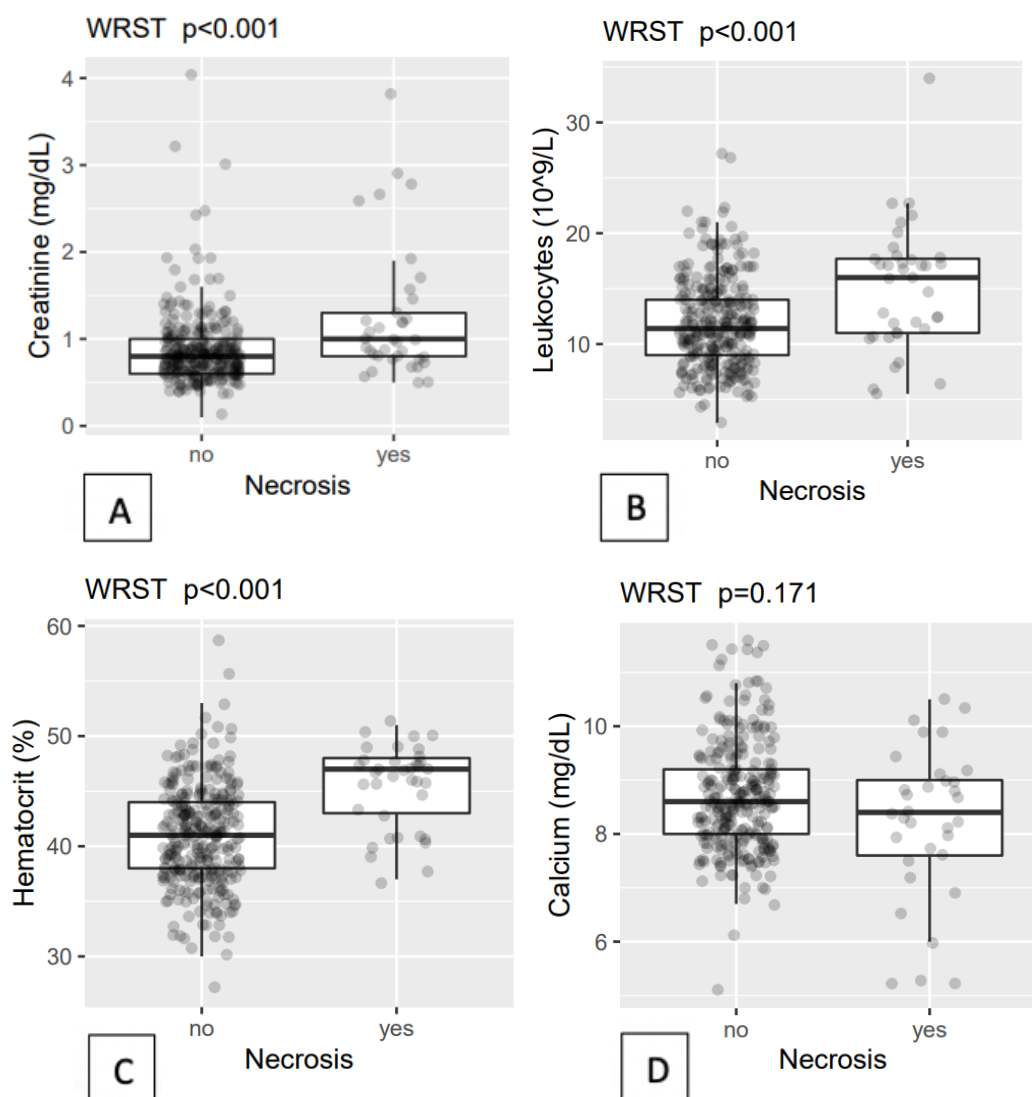
WRST: Wilcoxon rank sum test

Figura 10. Precisión de la PCR para la discriminación de necrosis pancreática y peripancreática.



RCP: proteína C reactiva; WRST: Wilcoxon rank sum test

Figura 11. Precisión de la creatinina (A), los leucocitos (B) el hematocrito (C) y el calcio (D) para discriminar necrosis pancreática y peripancreática.



WRST: Wilcoxon rank sum test

La precisión de cada marcador individual para la discriminación de PAMG a las 24 horas se muestra en la **Tabla 16**. Dicha tabla resume los valores de AUC y muestra umbrales óptimos y medidas de precisión.

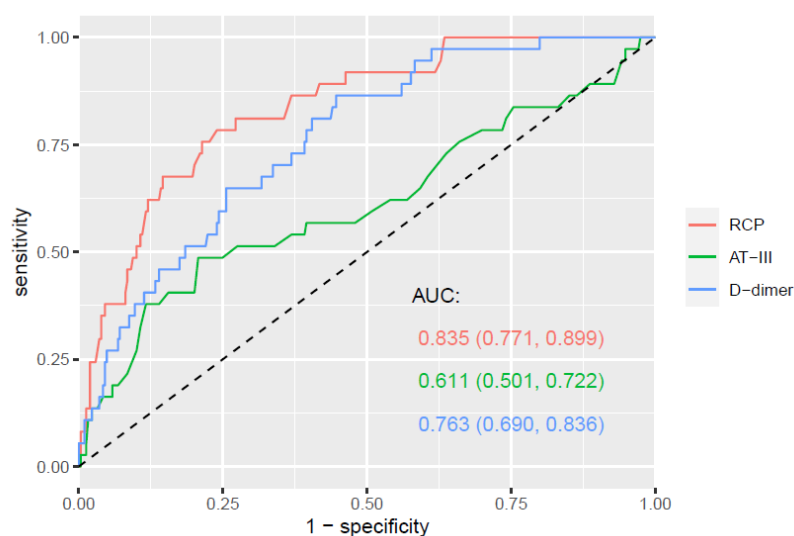
Tabla 16. Discriminación de necrosis pancreática y peripancreática para cada marcador individual.

Variable	AUC (95% IC)	Límite	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PCR (mg/dL)	0.835 (0.771, 0.899)	15	0.784	0.761	0.282	0.967
AT-III (%)	0.611 (0.501, 0.722)	79	0.793	0.486	0.156	0.951
Dímero D (ng/mL)	0.763 (0.690, 0.836)	1405	0.865	0.553	0.188	0.972
Creatinina (mg/dL)	0.684 (0.590, 0.779)	1.0	0.541	0.738	0.198	0.931
Leucocitos ($10^9/L$)	0.686 (0.584, 0.789)	15.9	0.541	0.835	0.282	0.938
Hematocrito (%)	0.785 (0.706, 0.864)	46.0	0.676	0.848	0.347	0.956
Calcio (mg/dL)	0.573 (0.460, 0.686)	7.0	0.986	0.182	0.124	0.991

AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PCR: proteína C reactiva; AT-III: antitrombina III

En resumen, tal y como se muestra en la **Tabla 16** y en la **Figura 12**, el mejor marcador individual es la PCR con una AUC 0.835 (0.771, 0.899).

Figura 12. Curvas ROC para la discriminación de la necrosis pancreática y peripancreática.



AUC: área bajo la curva; RCP: proteína C reactiva; AT-III: antitrombina III

Tras evaluar la precisión pronóstica de presentar necrosis para las diferentes combinaciones de marcadores, se observó una AUC muy similar (**Tabla 17** y **Figura 13**). Ninguna de las combinaciones de marcadores mejoró la AUC de PCR como único marcador (PCR +

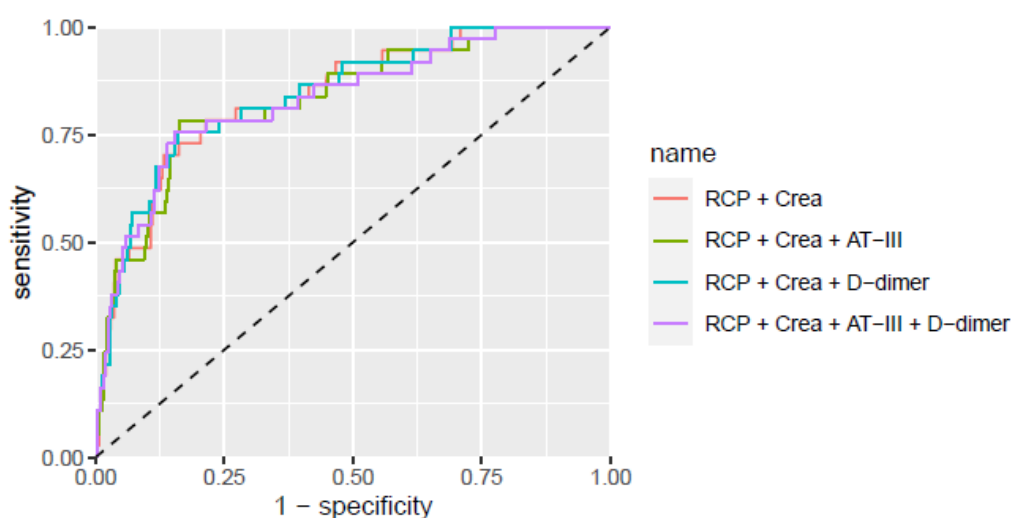
creatinina: $p = 0,420$; PCR + creatinina + AT-III: $p = 0,866$; PCR + creatinina + dímero D: $p = 0,349$; y PCR + creatinina + dímero D + AT-III: $p = 0,837$).

Tabla 17. Discriminación de la necrosis pancreática y peripancreática para las diferentes combinaciones de marcadores.

Variable	AUC (95% IC)	Límite	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PCR + creatinina	0.841 (0.774, 0.908)	0.11	0.784	0.786	0.305	0.968
PCR + creatinina + AT-III	0.834 (0.762, 0.905)	0.13	0.784	0.838	0.367	0.970
PCR + creatinina + dímero D	0.843 (0.775, 0.911)	0.12	0.757	0.841	0.364	0.967
PCR + creatinina + dímero D + AT-III	0.833 (0.759, 0.907)	0.13	0.757	0.848	0.373	0.967

AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PCR: proteína C reactiva; AT-III: antitrombina III

Figura 13. Curvas ROC de las combinaciones de marcadores para la discriminación de la necrosis pancreática y peripancreática.



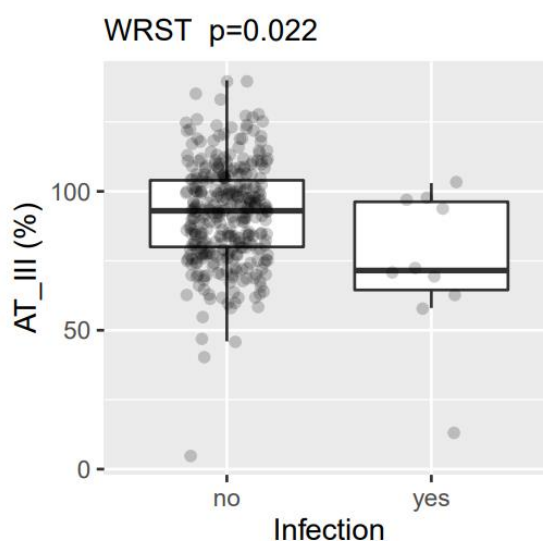
CRP: proteína C reactiva; crea: creatinina; AT-III: antitrombina III

3.2. Relación de los valores de AT-III y dímero D con la presencia de necrosis infectada

Los niveles de AT-III fueron más bajos en los pacientes que desarrollaron una necrosis infectada que en los que no la desarrollaron (**Figura 14**). Por el contrario, los valores de dímero D y PCR fueron más altos en estas circunstancias, particularmente los valores de PCR (**Figuras 15 y 16**). Estos resultados fueron estadísticamente significativos.

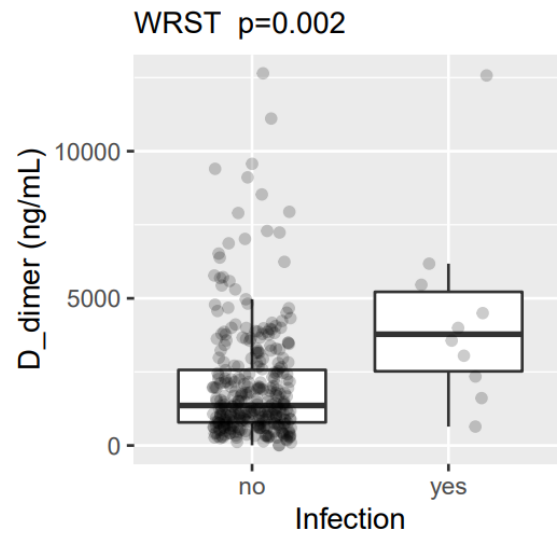
En cuanto al resto de variables, la creatinina, los leucocitos y el hematocrito aumentaron en los pacientes que progresaron a PAMG y el calcio disminuyó (**Figura 17**). Todas estas diferencias fueron igualmente estadísticamente significativas.

Figura 14. Precisión de la AT-III para la discriminación de necrosis infectada.



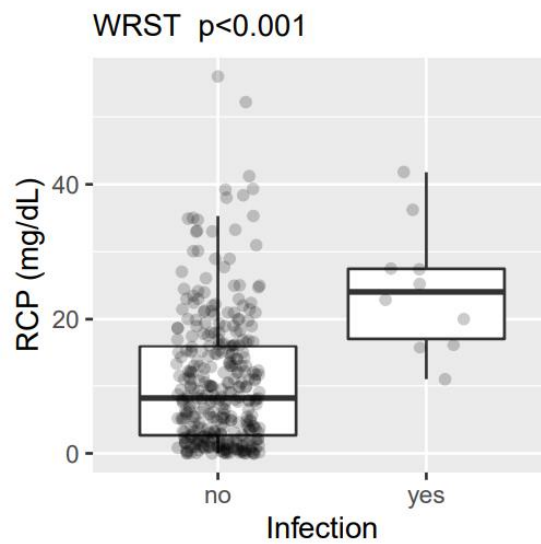
AT-III: antitrombina III; WRST: Wilcoxon rank sum test

Figura 15. Precisión del dímero D para la discriminación de necrosis infectada.



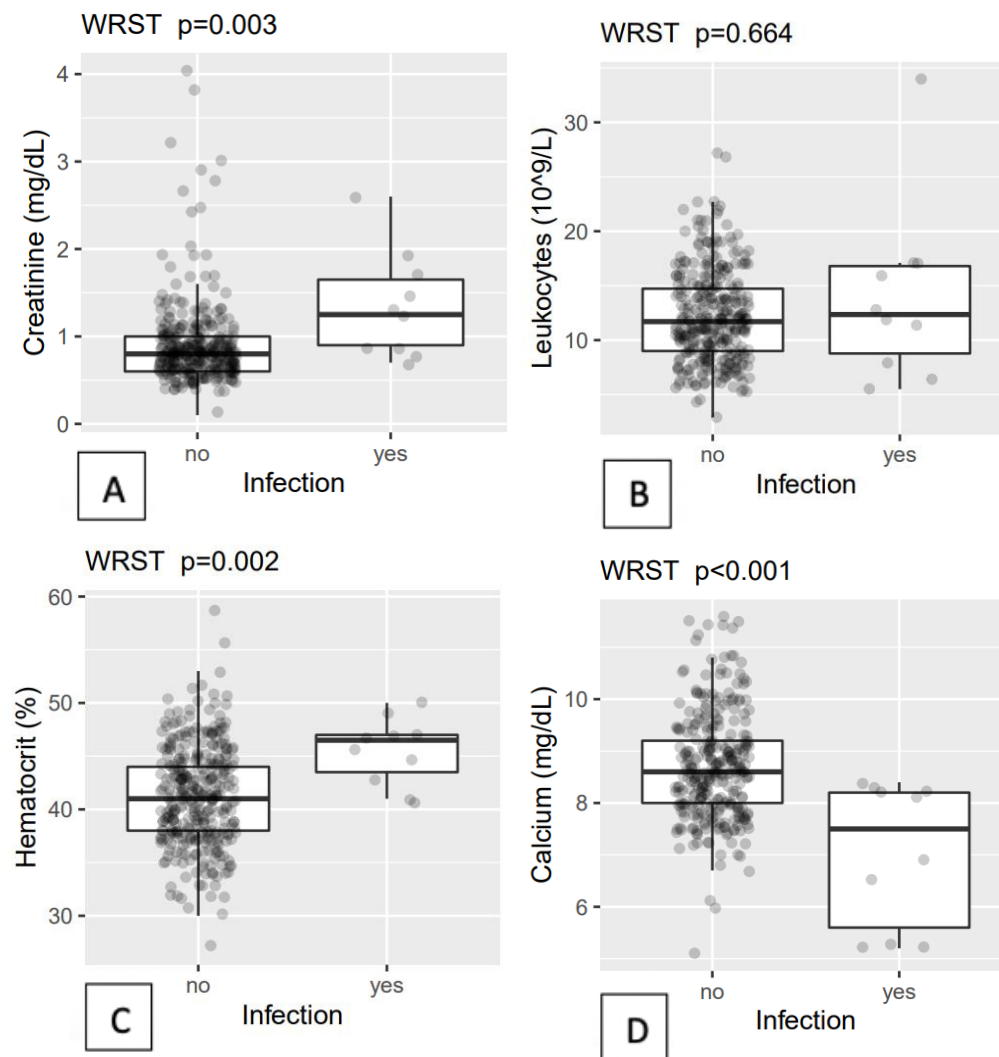
WRST: Wilcoxon rank sum test

Figura 16. Precisión de la PCR para la discriminación de necrosis infectada.



RCP: proteína C reactiva; WRST: Wilcoxon rank sum test

Figura 17. Precisión de la creatinina (A), los leucocitos (B) el hematocrito (C) y el calcio (D) para discriminar infección.



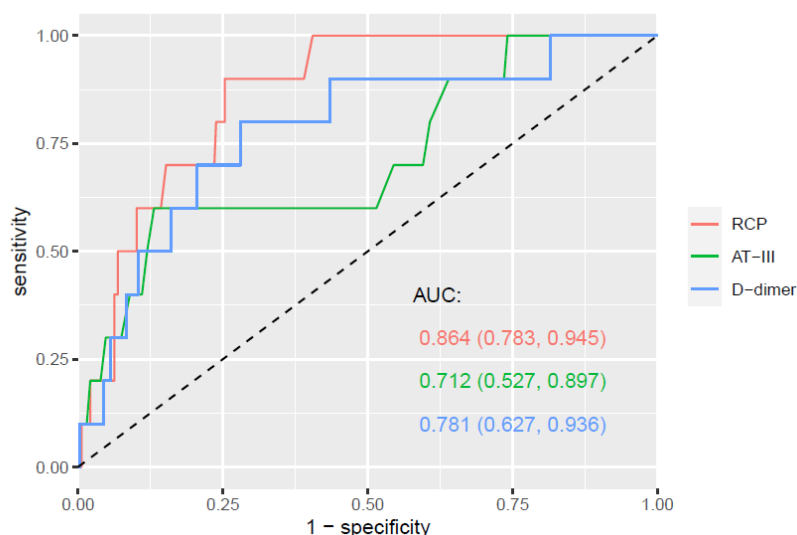
WRST: Wilcoxon rank sum test

Tal y como se muestra en la **Tabla 18** y en la **Figura 18**, el mejor marcador individual para predecir la presencia de necrosis infectada es la PCR con una AUC 0.864 (0.783 a 0.945).

Tabla 18. Discriminación de necrosis infectada para cada marcador individual.

Variable	AUC (95% IC)	Límite	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PCR (mg/dL)	0.864 (0.783, 0.945)	15.7	0.900	0.747	0.096	0.996
AT-III (%)	0.712 (0.527, 0.897)	73	0.869	0.600	0.061	0.994
Dímero D (ng/mL)	0.781 (0.627, 0.936)	2344	0.800	0.720	0.079	0.992
Creatinina (mg/dL)	0.774 (0.631, 0.918)	1.2	0.600	0.857	0.111	0.986
Leucocitos ($10^9/L$)	0.540 (0.315, 0.766)	15.9	0.400	0.801	0.057	0.978
Hematocrito (%)	0.782 (0.664, 0.899)	45.0	0.700	0.753	0.078	0.988
Calcio (mg/dL)	0.821 (0.705, 0.938)	8.5	0.584	1.000	1.000	0.986

AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PCR: proteína C reactiva; AT-III: antitrombina III

Figura 18. Curvas ROC para la discriminación de necrosis infectada.

AUC: área bajo la curva; RCP: proteína C reactiva;

AT-III: antitrombina III

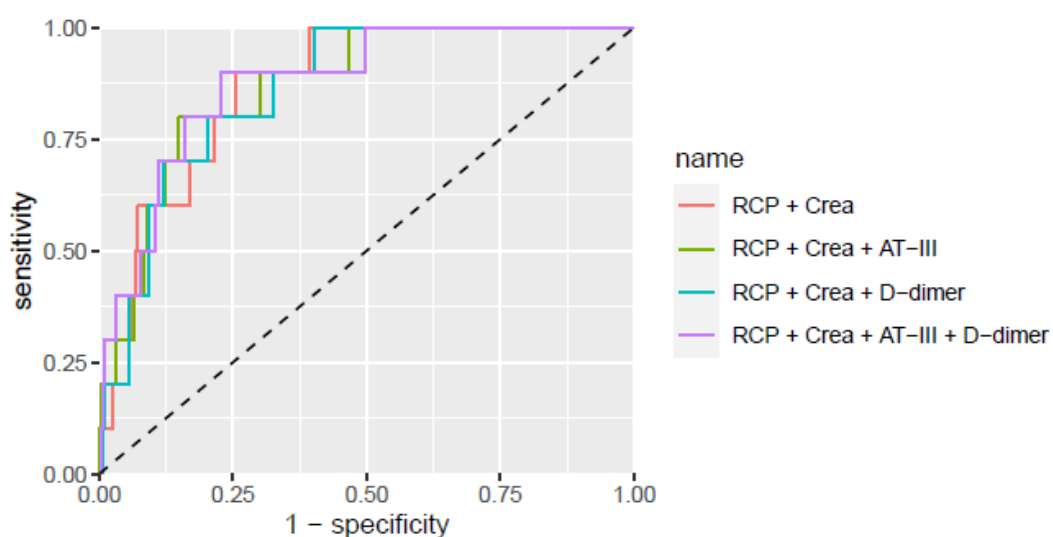
La precisión pronóstica para la necrosis infectada de las combinaciones de marcadores seleccionadas se muestra en la **Figura 19** y en la **Tabla 19**. Las cuatro combinaciones de marcadores mostraron una AUC parecida y, por tanto, una precisión diagnóstica muy similar. Ninguna de las cuatro combinaciones de marcadores mejoró la AUC de la PCR como único marcador (PCR + creatinina: $p = 0,589$; PCR + creatinina + AT-III: $p = 0,870$; PCR + creatinina + dímero D: $p = 0,970$; y PCR + creatinina + dímero D + AT-III: $p = 0,563$).

Tabla 19. Discriminación de la necrosis infectada para las diferentes combinaciones de marcadores.

Variable	AUC (95% IC)	Límite	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PCR + creatinina	0.868 (0.788, 0.949)	0.03	0.900	0.744	0.095	0.996
PCR + creatinina + AT-III	0.869 (0.775, 0.963)	0.04	0.800	0.851	0.138	0.993
PCR + creatinina + dímero D	0.864 (0.778, 0.950)	0.02	1.000	0.598	0.069	1.000
PCR + creatinina + dímero D + AT-III	0.878 (0.782, 0.973)	0.03	0.900	0.774	0.106	0.996

AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PCR: proteína C reactiva; AT-III: antitrombina III

Figura 19. Curvas ROC de las combinaciones de marcadores para la discriminación de la infección.



CRP: proteína C reactiva; crea: creatinina; AT-III: antitrombina III

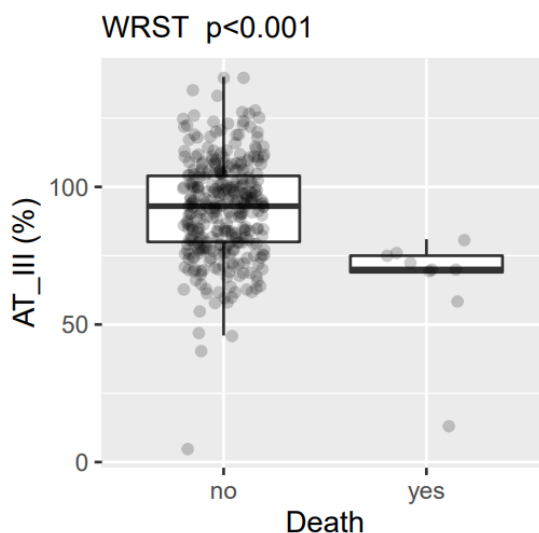
3.3. Relación de los valores de AT-III y dímero D con la presencia de fallo orgánico y mortalidad

Dado que los 9 pacientes que fallecieron presentaban FO, se consideró que ambas variables estaban igualmente distribuidas, y los resultados analizados para FO pueden aplicarse a la mortalidad en nuestro estudio.

Los niveles de AT-III fueron más bajos en los pacientes que presentaron FO y muerte que en los que no los presentaron (**Figura 20**). Por el contrario, los valores de dímero D y PCR fueron más altos en estas circunstancias, particularmente los valores de PCR (**Figuras 21 y 22**). Estos resultados fueron estadísticamente significativos.

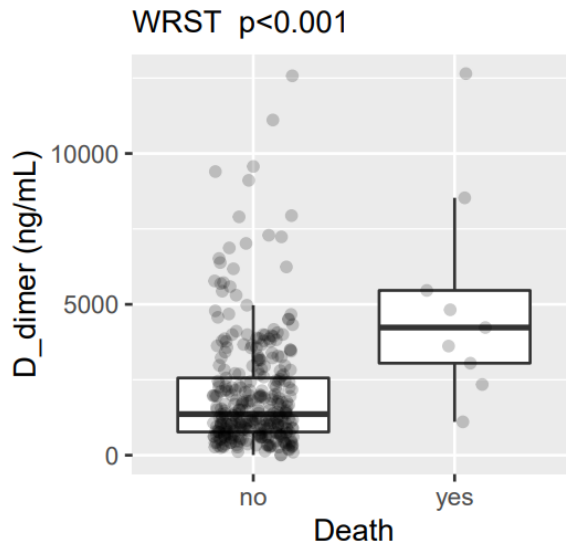
En cuanto al resto de variables, la creatinina y el hematocrito aumentaron en los pacientes que progresaron a PAMG y el calcio disminuyó (**Figura 23**). Todas estas diferencias fueron igualmente estadísticamente significativas. Los leucocitos no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Figura 20. Precisión de la AT-III para la discriminación de FO/muerte.



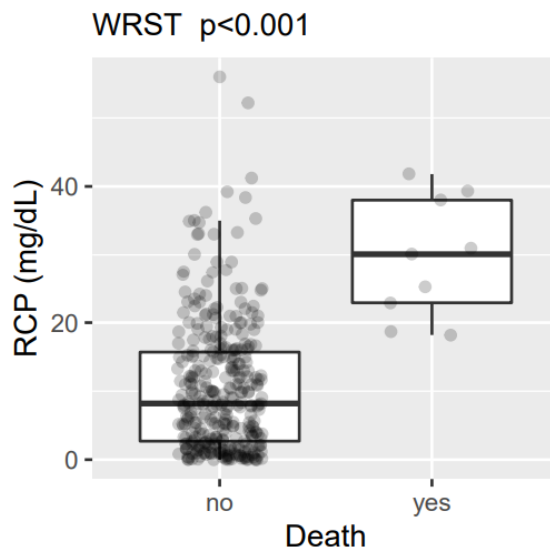
AT-III: antitrombina III; WRST: Wilcoxon rank sum test

Figura 21. Precisión del dímero D para la discriminación de FO/muerte.



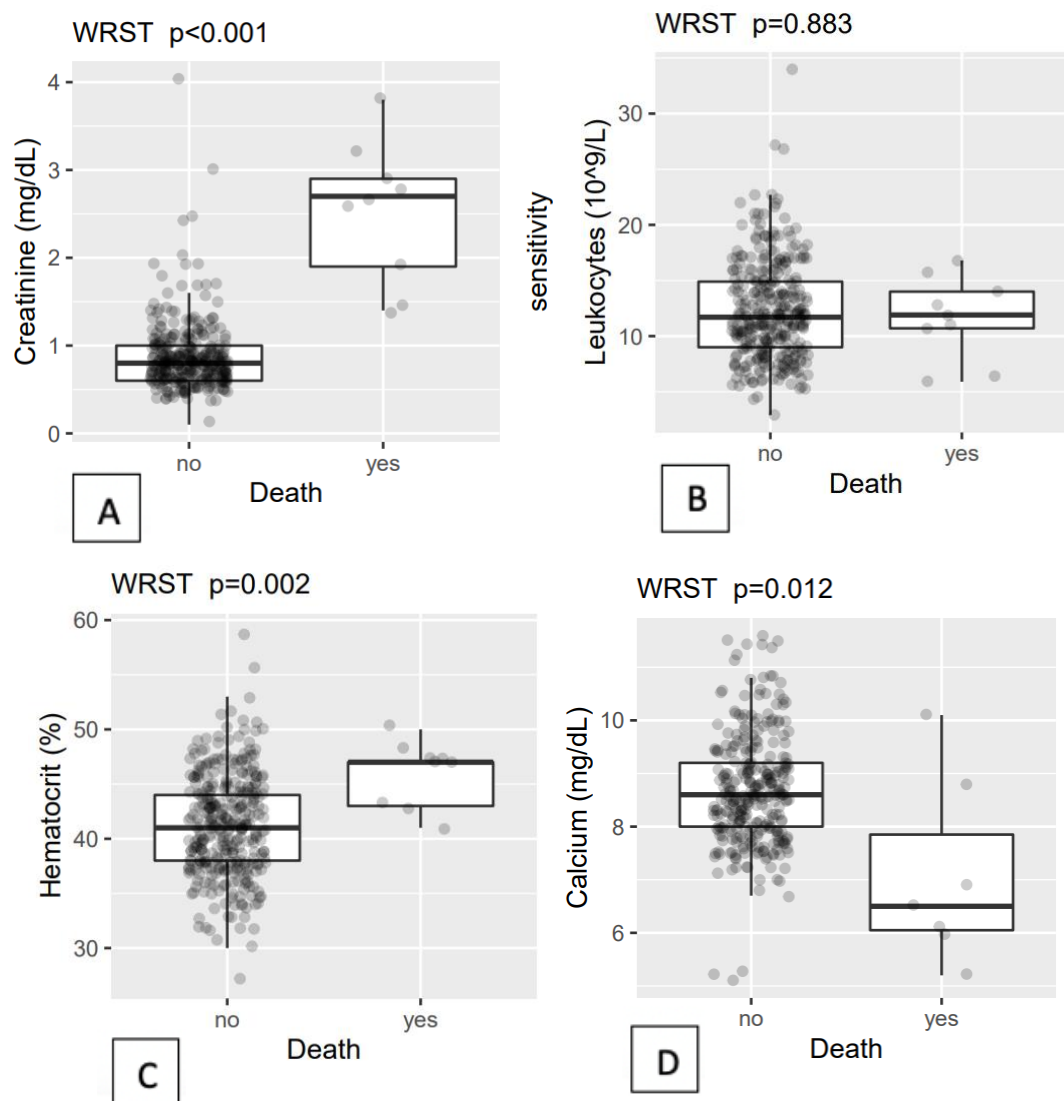
WRST: Wilcoxon rank sum test

Figura 22. Precisión de la PCR para la discriminación de FO/muerte.



RCP: proteína C reactiva; WRST: Wilcoxon rank sum test

Figura 23. Precisión de la creatinina (A), los leucocitos (B) el hematocrito (C) y el calcio (D) para discriminar FO/muerte.



WRST: Wilcoxon rank sum test

Por tanto, tal y como se muestra en la **Tabla 20**, el mejor marcador individual para predecir la presencia de FO/muerte es la creatinina con una AUC 0.983 (0.966, 0.999).

Tabla 20. Discriminación de FO/muerte para cada marcador individual.

Variable	AUC (95% IC)	Límite	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PCR (mg/dL)	0.929 (0.881, 0.978)	18.2	1.000	0.819	0.129	1.000
AT-III (%)	0.885 (0.826, 0.945)	82	0.718	1.000	1.000	0.993
D-dímero (ng/mL)	0.839 (0.718, 0.961)	2344	0.889	0.721	0.078	0.996
Creatinina (mg/dL)	0.983 (0.966, 0.999)	1.4	1.000	0.932	0.281	1.000
Leucocitos ($10^9/L$)	0.485 (0.291, 0.680)	6.5	0.944	0.222	0.031	0.993
Hematocrito (%)	0.803 (0.689, 0.918)	47.0	0.667	0.864	0.115	0.990
Calcio (mg/dL)	0.778 (0.502, 1.000)	7.0	0.984	0.714	0.072	0.999

AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PCR: proteína C reactiva; AT-III: antitrombina III

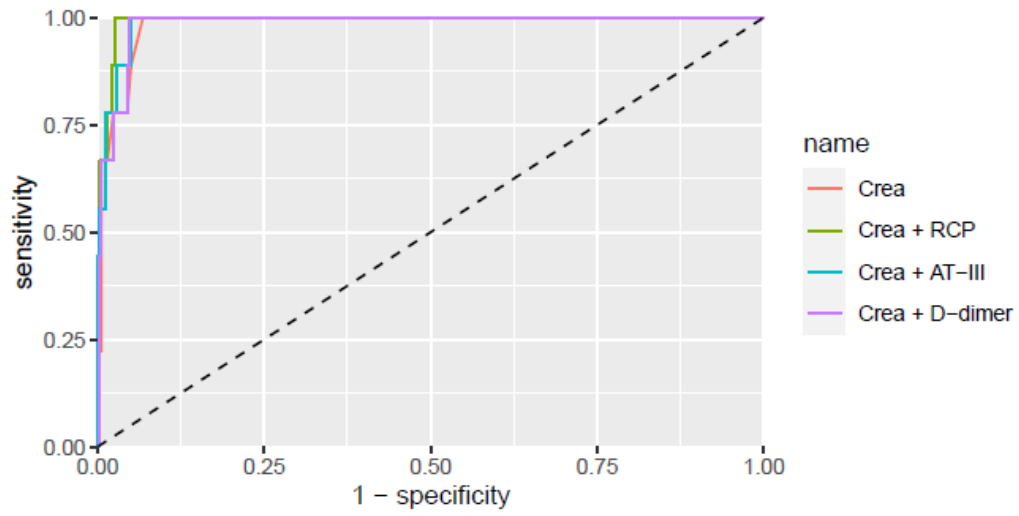
Teniendo en cuenta que el mejor predictor individual de FO/muerte fue la creatinina, las combinaciones de dos marcadores que involucraban creatinina se compararon con la creatinina sola (las combinaciones de tres y cuatro marcadores no se analizaron debido al bajo número de FO/muertes). La precisión pronóstica de dos combinaciones de marcadores se muestra en la Tabla 21 y en la **Figura 24**. Las tres combinaciones tuvieron un valor de AUC discretamente superior al de la creatinina como único marcador, pero ninguna de ellas fue significativamente superior (PCR + creatinina: $p = 0.110$; AT-III + creatinina: $p = 0.382$ y dímero D + creatinina: $p = 0.392$).

Tabla 21. Discriminación del FO/muerte para las diferentes combinaciones de marcadores.

Variable	AUC (95% IC)	Límite	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PCR + creatinina	0.991 (0.982, 1.000)	0.05	1.000	0.973	0.500	1.000
AT-III + creatinina	0.988 (0.975, 1.000)	0.02	1.000	0.950	0.346	1.000
Dímero D + creatinina	0.985 (0.970, 0.999)	0.03	1.000	0.953	0.360	1.000

AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PCR: proteína C reactiva; AT-III: antitrombina III

Figura 24. Curvas ROC de las combinaciones de marcadores para la discriminación del FO/muerte.



CRP: proteína C reactiva; crea: creatinina; AT-III: antitrombina III

DISCUSIÓN

La PA es un proceso inflamatorio frecuente en nuestro medio. Su incidencia aumenta con la edad, pero también están descritos casos en pacientes jóvenes. La edad media de nuestros pacientes es comparable con la descrita en otros estudios. La distribución por sexos muestra una proporción similar entre hombres y mujeres, con un ligero predominio de mujeres en nuestra muestra, pero similar a los datos reportados en estudios previos. La obesidad es uno de los factores de riesgo para padecer PA descritos en la literatura, y también aumenta el riesgo de complicaciones y mortalidad. Un elevado porcentaje de nuestros pacientes presentan sobrepeso u obesidad (3-6).

Según los estudios, la etiología más frecuente de PA es la litiasis biliar, seguida de la alcohólica. En nuestra muestra, la segunda etiología más frecuente ha sido la idiopática, seguida por la alcohólica. El porcentaje de PA idiopática coincide con el reportado por los estudios previos, pero hay una diferencia clara en el porcentaje de PA biliar vs alcohólica, con una mayor frecuencia de PA de origen biliar en nuestra muestra. Esta diferencia puede justificarse por el hecho de que la presencia de pancreatitis crónica y cirrosis eran criterios de exclusión del estudio y la principal causa de estas patologías es el alcohol (6-9).

La PA presenta un curso clínico muy variable. Mientras que el 80% de los pacientes tienen una enfermedad leve, alrededor del 20% desarrollan una PAMG con una alta morbimortalidad (7,8,12,14). Nuestros resultados son inferiores con un 12.7% de los pacientes que evolucionan a PAMG. Teniendo en cuenta que el criterio principal de inclusión en el estudio fue que ingresaran con una PAL, todos los pacientes que ingresaron con una PAMG fueron excluidos.

Tal y como se ha comentado en la introducción, existen múltiples sistemas de clasificación de la gravedad de la PA. El mayor inconveniente que presentan es la dificultad en su aplicabilidad, por un lado, el elevado número de variables que recogen y, por otra parte, que la mayoría de las variables que utilizan requieren un periodo de tiempo mínimo de 48 horas. La identificación de un biomarcador serológico sencillo permitiría simplificar el manejo de la PA. Para ser efectivo, éste debe ser de fácil determinación, reproducible, precoz y sensible. El más utilizado actualmente en la práctica clínica diaria es la PCR (52-55), aunque en algunas guías aun se concluye que no hay ningún biomarcador lo suficientemente preciso para predecir gravedad en pacientes con PA (84).

La AT-III es una glicoproteína con una importante actividad antiinflamatoria. Varios estudios han demostrado su utilidad en la predicción de evolución de la PA. La principal limitación de los mismos es el pequeño número de pacientes incluidos (28-139 pacientes). Otra limitación importante es que todos estos estudios se desarrollaron antes de la publicación de la nueva clasificación de la PA en 2012 (18), excepto el estudio de Yang et al. (85) publicado en 2017, del que hablaremos más adelante. El hecho de que no clasifiquen la PA de forma homogénea hace que sean difícilmente comparables.

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina. Varios estudios han demostrado su utilidad también en la predicción de evolución de la PA. Las limitaciones de estos estudios son las mismas que las de los estudios sobre la AT-III, con un número reducido de pacientes incluidos

En el análisis descriptivo de nuestro estudio se observa un ligero descenso de los niveles de AT-III y un ligero aumento de dímero D en los pacientes que evolucionan a PAMG respecto de los que no evolucionan y esta variación es más marcada en los valores a las 24 horas que en los valores al ingreso.

En nuestro análisis de RL incluyendo la AT-III y el dímero D al ingreso y a las 24 horas, se demuestra que al ingreso no tienen significación para la predicción de evolución a PAMG ni tampoco añaden significación asociándolas con las variables a las 24 horas. Esto difiere de los resultados del estudio de Maeda et al. (70) donde la AT-III en el momento del ingreso es el mejor predictor de gravedad de la PA. Una de las limitaciones de este estudio es que no se especifica claramente el momento de determinación de los niveles de actividad de la AT-III.

Sin embargo, el análisis de RL sí que demuestra que los niveles de AT-III a las 24 horas del ingreso se asocian significativamente con la progresión a PAMG, aunque su capacidad predictiva es baja (AUC 0.641). La capacidad predictiva del dímero D a las 24 horas fue mejor, pero también baja (AUC 0.783). Estos resultados también difieren de estudios previos en cuanto a la capacidad predictiva de ambas variables, pero si los analizamos de forma individual podemos ver que no todos son claramente comparables por lo expuesto anteriormente.

Las Heras et al. (69) estudiaron la asociación entre la actividad de la AT-III y la gravedad de la PA para determinar si este parámetro podría ser útil como factor pronóstico. Se trata

de un estudio exploratorio de pocos pacientes y que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos. La conclusión del estudio fue que los pacientes que evolucionaron a PA grave tenían niveles de actividad de la AT-III <80% con un índice predictivo de 67.9% en las primeras 48 horas ($p < 0,05$).

En el estudio de Badhal et al. (71) se concluye que los niveles de actividad de la AT-III fueron significativamente menores en sujetos con PA grave en comparación con aquellos que tenían enfermedad leve al ingreso, al tercer día y al séptimo día. Por otro lado, los niveles de dímero D fueron mayores. La diferencia es evidente y podríamos asumir que si los niveles son inferiores en estos 3 momentos es muy probable que también lo fueran a las 24 horas. Sin embargo, la capacidad predictiva de la AT-III y el dímero D no se pueden comparar de forma directa con nuestra muestra ya que el análisis de RL en este estudio se hizo en pacientes con PA grave al inicio para predicción de FO y mortalidad. En dicho estudio no se especifica el número de pacientes que ingresan con PA leve, presentando una mortalidad del 34%, por lo que consideramos que un elevado porcentaje de estos pacientes ya eran graves al ingreso.

Tras el inicio de nuestro trabajo, se han publicado varios estudios en relación a la AT-III y el dímero D. En 2015, Yang et al. (85) publicaron los resultados de su estudio realizado sobre 96 pacientes comparando varios parámetros de la coagulación, entre ellos la AT-III, en pacientes con PA de etiología biliar y hipertriglicéridémica, intentando buscar diferencias entre estos dos grupos. Aun así, ofrece datos sobre PA de forma global concluyendo que los niveles de actividad de AT-III a las 48 horas tienen un valor pronóstico moderado con una AUC 0.744 para predecir evolución a PAMG. Los niveles de dímero D a las 48 horas tienen un valor pronóstico alto con una AUC 0.922. La mayor capacidad predictiva de la AT-III y, sobre todo del dímero D, podría estar justificada porque las muestras se han analizado a las 48 horas.

Más recientemente, se ha publicado un estudio que analiza 2478 pacientes de forma retrospectiva, encontrando un valor predictivo moderado para el dímero D con una AUC 0.714 para predicción de evolución a PA grave. Este resultado es inferior al obtenido en nuestro estudio y además no se ha considerado su valor predictivo para PA moderada (86).

Como hemos descrito anteriormente, la AT-III y el dímero D tienen valor predictivo para predecir la evolución de la PA, sin embargo, nuestros resultados demuestran que no es mejor que otros marcadores ya conocidos y utilizados en la práctica clínica habitual.

En comparación con los otros parámetros de laboratorio estudiados, la PCR a las 24 horas mostró ventajas abrumadoras en la predicción de evolución a PAMG con una AUC superior al resto de los marcadores individuales para predecir evolución a PAMG, seguida por el dímero D. La combinación de marcadores individuales no mejora el valor predictivo de la PCR sola. No hemos encontrado en la bibliografía ningún trabajo que analice la potencia predictiva de la combinación de estas variables (PCR, AT-III y dímero D).

Los pacientes que desarrollaron necrosis pancreática o peripancreática muestran valores ligeramente más bajos de AT-III que los pacientes que no desarrollaron necrosis, principalmente a las 24 horas del ingreso. Los niveles de dímero D en estos pacientes son más elevados. En la predicción de necrosis, la AT-III y el dímero D al ingreso tampoco tienen significación estadística, en cambio, a las 24 horas sí que la tienen, con una capacidad predictiva moderada (AT-III: AUC 0.611 y dímero D: 0.763). Estos resultados son casi idénticos a los obtenidos en la predicción de PAMG debido a que la mayor parte de pacientes en este grupo presentan necrosis pancreática y/o peripancreática.

Respecto a los pacientes que presentaron necrosis infectada, los valores de AT-III y dímero D no tuvieron significación al ingreso pero sí a las 24 horas, con una capacidad predictiva moderada para AT-III y dímero D (AUC 0.712 y 0.781, respectivamente). Hay pocos estudios que analicen estos dos grupos de pacientes por separado por lo que los resultados son difíciles de comparar. Solamente el estudio publicado por Ke et al. (78) estudia la relación entre el dímero D y la NPI concluyendo que el dímero D tiene una alta capacidad predictiva de necrosis infectada con una AUC superior a la nuestra.

En relación a los otros parámetros de laboratorio estudiados, la PCR también mostró claras ventajas en la predicción de evolución a necrosis y necrosis infectada. En el caso de la necrosis, la PCR tiene la AUC más alta, seguida del hematocrito y el dímero D. Tampoco la combinación de estos marcadores mejoró los resultados respecto a la necrosis.

En la necrosis infectada, la PCR también logró la AUC más alta entre los marcadores individuales, seguida del calcio, el hematocrito y el dímero D. Tampoco la combinación de estos marcadores mejoró los resultados para la predicción de necrosis infectada.

Nuestros resultados sobre las determinaciones de PCR se asemejan a las conclusiones de estudios previos que indican que la PCR es el mejor biomarcador para evaluar la evolución de la PA (48,52,55), teniendo en cuenta que el mayor valor predictivo de la PCR es a las 48 horas.

La mortalidad en nuestro estudio fue inferior a la descrita en estudios previos (11-13). Este hecho nos llamó la atención y por este motivo se decidió volver a analizar todos los pacientes de la base de datos. Todos los pacientes con PAMG al ingreso se excluyeron del estudio y creemos que este es el motivo de la diferencia de mortalidad con estudios previos.

Dado el bajo porcentaje de pacientes que presentaron FO y muerte en nuestro estudio, los resultados obtenidos deben interpretarse con cautela. Los pacientes con FO y mortalidad tienden a mostrar valores más bajos de AT-III y más altos de dímero D, comparado con los que no los presentaron, principalmente a las 24 horas. En este caso vemos que tanto la AT-III como el dímero D tienen una alta capacidad predictiva con una AUC 0.885 y 0.839, respectivamente. Los resultados de la AT-III son ligeramente mejores que los publicados en el estudio de Badhal et al. (71), en cambio, los resultados del dímero D son ligeramente inferiores que los publicados por Radenkovic et al. (76). En 2019, Liu et al. (87) publicaron un estudio retrospectivo con 273 pacientes donde concluyen que los valores de AT-III y dímero D son factores de riesgo para FO y mortalidad pero en el análisis multivariante no se observan diferencias estadísticamente significativas para predicción de mortalidad.

En el presente trabajo, a diferencia de estudios previos, la creatinina alcanzó la AUC más alta entre todos los marcadores individuales en el caso de evolución a FO y muerte, seguida de la PCR, con una AUC ligeramente inferior. El escaso número de pacientes en este grupo no ha permitido realizar un análisis multivariante.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura podemos afirmar que nuestro estudio es el único con un diseño prospectivo y de doble centro que analiza el valor predictivo de la AT-III y el dímero D, entre otras variables, en la PA, siendo una de las principales fortalezas del mismo. Además, es el estudio con mayor número de pacientes incluidos y estratificados según la clasificación de Atlanta modificada, vigente en la actualidad.

Otra fortaleza del estudio es la rigurosidad en los momentos de las determinaciones analíticas. Las muestras recogidas a las 24 horas del ingreso admitían tan solo ± 3 horas de margen. Todas las muestras extraídas fuera de este rango horario no se consideraron válidas,

causando una pérdida de casos para el análisis. Los estudios publicados previamente no especifican de forma tan estricta los momentos de determinación de las muestras.

Sin embargo, nuestro estudio presenta también alguna limitación. El número de pacientes con evolución a PAMG fue inferior al esperado (44 pacientes). Esto es particularmente cierto en el caso del análisis de la necrosis, la necrosis infectada, el FO y la mortalidad, con 36, 10, 9 y 9 pacientes, respectivamente. No obstante, en el caso del objetivo principal, los resultados del análisis de RL se realizaron en condiciones razonables (número de eventos por variable) y por lo tanto pueden considerarse fiables.

Otra posible limitación es el tiempo de evolución de la PA a la llegada a urgencias ya que no todos los pacientes acuden a urgencias pasado el mismo número de horas desde el inicio de los síntomas. En nuestro estudio recogimos la fecha de inicio del dolor pero no la tuvimos en cuenta a la hora de analizar los datos. Los parámetros analíticos se determinaron al ingreso, a las 24 horas y a los 7 días del ingreso en todos los pacientes.

Este estudio fue financiado parcialmente por la farmacéutica Grífols, hecho que podría generar un importante conflicto de interés si los resultados hubiesen superado la capacidad de predicción de la PCR respecto de la AT-III y el dímero D. La difusión de estos resultados aquí expuestos no favorece los intereses comerciales de esta empresa.

A pesar de las limitaciones descritas, consideramos que los resultados de nuestro estudio son de interés en el manejo de la PA. Serían necesarios más estudios de marcadores y combinación de marcadores para aumentar la potencia predictiva que ya tiene la PCR a las 24 horas.

CONCLUSIONES

- Los niveles de AT-III y dímero D al ingreso no tienen valor predictivo de evolución de PAL a PAMG. Los niveles de AT-III y dímero D a las 24 horas del ingreso se asociaron significativamente con el desarrollo de PAMG, aunque su capacidad predictiva fue del 64% y 78% respectivamente.
- Los niveles plasmáticos bajos de AT-III y dímero D a las 24 horas del ingreso se asociaron significativamente con el desarrollo de necrosis pancreática o peripancreática con una capacidad predictiva del 61% y 76% respectivamente.
- Los niveles plasmáticos bajos de AT-III y dímero D a las 24 horas del ingreso se asociaron significativamente con el desarrollo de infección de la necrosis con una capacidad predictiva del 71% y 78% respectivamente.
- Los niveles plasmáticos bajos de AT-III y dímero D a las 24 horas del ingreso se asociaron significativamente con el desarrollo de fallo orgánico y mortalidad con una capacidad predictiva del 88% y 83% respectivamente.
- La determinación de la PCR a las 24 horas fue el marcador que mostró la mejor capacidad predictiva para PAMG, necrosis y necrosis infectada.
- La determinación de creatinina a las 24 horas fue el marcador con mayor capacidad predictiva para fallo orgánico y mortalidad.

RESUMEN

La pancreatitis aguda es una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes. Su incidencia ha aumentado en los últimos años. Aproximadamente el 20% de los pacientes progresan a una forma grave asociando una elevada morbimortalidad. Para minimizarla, es necesario iniciar una adecuada resucitación de forma precoz. Por tanto, la identificación temprana de los pacientes con riesgo de desarrollar un cuadro clínico grave es crucial. Se han estudiado varias escalas de predicción de gravedad y también varios biomarcadores, siendo la PCR el más utilizado actualmente en la práctica clínica habitual.

La antitrombina III y el dímero D se han propuesto como predictores de gravedad de la pancreatitis aguda en algunos estudios pero su valor predictivo sigue sin estar claro.

El objetivo principal del presente estudio es analizar si los niveles de antitrombina III y dímero D al ingreso o durante las primeras 24 horas pueden predecir la progresión a pancreatitis aguda moderada o grave. En segundo lugar, determinar su valor predictivo sobre el desarrollo de necrosis, necrosis infectada, fallo orgánico y mortalidad.

Se trata de un estudio observacional prospectivo realizado en pacientes con pancreatitis aguda leve que ingresaron en dos hospitales de tercer nivel en un periodo de 3 años (2015-2017).

Se incluyeron 346 pacientes con pancreatitis aguda leve. 44 pacientes (12,7%) evolucionaron a pancreatitis aguda moderada o grave. Se detectó necrosis en 36 pacientes (10,4%); en 10 (2,9%) se confirmó la infección. Se registró fallo orgánico en 9 (2,6%); de los cuales todos fallecieron. Los pacientes que progresaron a pancreatitis aguda moderada o grave mostraron niveles más bajos de antitrombina III. Los niveles de dímero D y proteína C reactiva aumentaron. El mejor marcador individual para la predicción de pancreatitis aguda moderada o grave es la proteína C reactiva con una AUC 0.839. Antitrombina III y dímero D muestran un valor predictivo inferior con una AUC 0.641 y 0.783 respectivamente. Se observaron resultados similares con necrosis y necrosis infectada, aunque ligeramente superiores, sobre todo en los pacientes que presentaron necrosis infectada. En el caso de fallo orgánico y muerte, la creatinina fue el mejor marcador individual, aunque la antitrombina III y el dímero D mostraron también un valor predictivo alto.

ANEXOS

Anexo 1: Variables recogidas

Variable	Tipo de datos	Descripción
ID ingreso	Autonumérico	Número de episodio de PA
Edad	Número	Edad en el momento del ingreso
Sexo	Número	0 = Hombre/1= Mujer
Talla	Número	Talla (cm)
Peso	Número	Peso (kg)
IMC	Número	Variable derivada: kg/m ²
Neoplasia maligna	Número	0 = No/1 = Si, especificar - texto libre -
Insuficiencia cardíaca	Número	0 = No/1 = Si
Enfermedad renal	Número	0 = No/1 = Si
Enfermedad hepática crónica	Número	0 = No/1 = Si, especificar - texto libre -
Enolismo crónico	Número	0 = No/1 = Si (hombres > 80 g/día; mujeres > 60 g/día)
Etiología	Número	0 = Biliar/1 = Alcohol/2 = Idiopática/3 = Otros
Fecha ingreso	Fecha/hora	
Fecha inicio dolor abdominal	Fecha/hora	
Temperatura axilar	Número	Temperatura axilar (°C)
Pulso	Número	Pulso (lpm)
PAS/PAD	Número	PAS/PAD (mmHg)
Frecuencia respiratoria	Número	Frecuencia respiratoria (rpm)
SIRS	Número	Presencia de 2 o más criterios de SIRS, Variable derivada: 0 = No/1 = Si
HtcIng	Número	Hematocrito al ingreso (%)
Htc24h	Número	Hematocrito a las 24 horas (%)
Htc7d	Número	Hematocrito a los 7 días (%)
LeucosIng	Número	Leucocitos al ingreso (x10 ⁹ /L)
Leucos24h	Número	Leucocitos a las 24 horas (x10 ⁹ /L)
Leucos7d	Número	Leucocitos a los 7 días (x10 ⁹ /L)
GlucIng	Número	Glucosa al ingreso (mg/dL)

Gluc24h	Número	Glucosa a las 24 horas (mg/dL)
Gluc7d	Número	Glucosa a los 7 días (mg/dL)
CreaIng	Número	Creatinina al ingreso (mg/dL)
Crea24h	Número	Creatinina a las 24 horas (mg/dL)
Crea7d	Número	Creatinina a los 7 días (mg/dL)
CalcioIng	Número	Calcio al ingreso (mg/dL)
Calcio24h	Número	Calcio a las 24 horas (mg/dL)
Calcio7d	Número	Calcio a los 7 días (mg/dL)
PCRIng	Número	PCR al ingreso (mg/dL)
PCR24h	Número	PCR a las 24 horas (mg/dL)
PCR7d	Número	PCR a los 7 días (mg/dL)
DDIng	Número	Dímero D al ingreso (ng/mL)
DD24h	Número	Dímero D a las 24 horas (ng/mL)
DD7d	Número	Dímero D a los 7 días (ng/mL)
ATIIIIng	Número	Antitrombina-III al ingreso (% actividad)
ATIII24h	Número	Antitrombina-III a las 24 horas (% actividad)
ATIII7d	Número	Antitrombina-III a los 7 días (% actividad)
ApacheIng	Número	Escala APACHE II al ingreso (puntuación 0 a 71)
Apache24h	Número	Escala APACHE II a las 24 horas (puntuación 0 a 71)
Apache7d	Número	Escala APACHE II a los 7 días (puntuación 0 a 71)
FOIng	Número	Escala de Marshall modificada al ingreso: uno de los criterios ≥ 2 , Variable derivada: 0 = No/1 = Si
FO24h	Número	Escala de Marshall modificada a las 24 horas: uno de los criterios ≥ 2 , Variable derivada: 0 = No/1 = Si
FO7d	Número	Escala de Marshall modificada a los 7 días: uno de los criterios ≥ 2 , Variable derivada: 0 = No/1 = Si
FO>48h	Número	Duración del fallo orgánico > 48 horas, 0 = No/1 = Si
Complicación local	Número	0 = No/1 = Si
Colecciones agudas peripancreáticas	Número	0 = No/1 = Si
Pseudoquiste pancreático	Número	0 = No/1 = Si
Colección necrótica aguda	Número	0 = No/1 = Si

Necrosis capsulada	Número	0 = No/1 = Si
Disfunción en el vaciado gástrico	Número	0 = No/1 = Si
Trombosis de la vena esplénica y/o porta	Número	0 = No/1 = Si
Necrosis del colon	Número	0 = No/1 = Si
Infección	Número	Presencia de infección de la necrosis, 0 = No/1 = Si
Complicación sistémica	Número	Exarcebación de una patología sistémica de base secundaria a la PA. 0 = No/1 = Si
Gravedad	Número	Gravedad alcanzada durante el ingreso según la clasificación de Atlanta modificada, 0 = Leve/1 = Moderada/2 = Grave
Fecha alta	Fecha/hora	
Estado al alta	Número	0 = vivo/1 = éxitus, especificar especificar causa - texto libre -
Fecha visita control	Fecha/hora	
Estado	Número	0 = vivo/1 = éxitus, especificar causa - texto libre -
Reingreso	Número	0 = No/1 = Si, especificar causa - texto libre -
Dolor abdominal	Número	Dolor abdominal según Escala Visual Analógica (puntuación 0 al 10)

Anexo 2: Hoja de información al paciente

Estudio AT-PROPANC

CÓDIGO DEL PROTOCOLO
GAR-BOR/TAULI-2013

Hoja de información al paciente

Estudio AT-PROPANC: "Estudio epidemiológico, observacional, prospectivo para evaluar la utilidad pronóstica de la Antitrombina III en el desarrollo de pancreatitis aguda moderada o grave", con código de protocolo GAR-BOR/TAULI-2013.

Apreciada Sr/Sra.,

Se le invita a participar en un estudio observacional para evaluar la utilidad de la antitrombina III en el desarrollo de pancreatitis aguda moderada o grave, por lo que antes de confirmar su participación en este estudio de investigación, es importante que entienda en qué consiste este estudio.

Este estudio es nacional y participan dos centros que incluirán en total 300 pacientes.

Por favor, lea detenidamente este documento y haga a su médico - enfermera todas las preguntas que le puedan surgir.

Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es verificar si, cuando usted ingresa en el hospital, los niveles en sangre de Antitrombina III, una sustancia que regula los procesos de coagulación de la sangre, pueden predecir la gravedad de su enfermedad. También se pretende evaluar si los niveles de esta sustancia pueden predecir el riesgo de mortalidad, fallo orgánico (alteraciones en diferentes órganos) y complicaciones locales. También se pretende conocer sus características demográficas (edad, talla, etc.), su historia clínica (antecedentes clínicos de interés) y características de su enfermedad.

Para ello, durante su ingreso en el hospital, se le explicará en qué consiste el estudio y, en caso que acepte, su médico recogerá los datos oportunos para la realización del estudio (como gravedad de la pancreatitis y evolución) y, en caso necesario, le realizará preguntas acerca de su estado.

Durante su estancia en el hospital, se le realizarán extracciones de sangre para poder cuantificar los niveles de antitrombina y de otras sustancias relevantes para el control de su enfermedad, según la práctica habitual del centro

Tras obtener el alta, al cabo de un mes desde su ingreso, se realizará una visita de seguimiento (o llamada telefónica, según la práctica habitual de su centro) para evaluar su dolor abdominal.

Para dicha valoración, se utilizará una escala analógica visual. Es decir, en una escala de de 10 cm del 1 al 10, deberá marcar su opinión en la línea, siendo 0 una valoración muy baja y 10 una valoración muy alta. Tendrá disponible un espacio para que pueda aportar comentarios al respecto, si así lo que cree oportuno.

Participación voluntaria

Su participación es totalmente voluntaria. Es usted libre de rechazar o no la posibilidad de colaborar en este estudio sin que por ello se vea afectada su futura atención médica.

Hoja de Información al paciente

Página 1

Versión 1.0; fecha 16 de Septiembre de 2013

Confidencial

Estudio AT-PROPANC

CÓDIGO DEL PROTOCOLO
GAR-BOR/TAULI-2013

Si en cualquier momento lo considera necesario, podrá retirarse del estudio, sin que ello pueda afectar a su atención médica y a su relación con el médico que lo atiende y sin tener que dar ninguna explicación

Su participación en el estudio durará un mes.

Procedimientos del estudio

Si usted accede a participar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud. Sus documentos médicos podrían ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por el promotor para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente.

Beneficios y riesgos esperados

Quizás usted no obtendrá ningún beneficio directo de este estudio, ya que no hay ninguna intervención adicional en su tratamiento, pero permitirá obtener información importante y de gran ayuda para mejorar la evaluación y el seguimiento de los pacientes con pancreatitis aguda leve.

El presente estudio no comporta ningún riesgo adicional respecto a los propios del manejo de su patología en la práctica clínica habitual.

Si decide participar en el estudio, se le proporcionará cualquier información adicional que se obtenga durante el desarrollo del estudio, que pueda afectar a su decisión de participar en el mismo.

Confidencialidad

Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. **Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales** y exclusivamente su médico conocerá su identidad. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no sea su médico, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad como se establece en la L.O. 15/1999 de 13 de diciembre y en el Real Decreto 1720/2007. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los resultados del estudio serán recogidos y guardados de forma anónima y disociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente su médico puede conocer su identidad.

Si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, o si precisa ayuda por cualquier problema de salud relacionado con este estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con:

Dr.: Teléfono:

El investigador le agradece su inestimable colaboración.

Anexo 3: Consentimiento informado

Estudio AT-PROPANC

CÓDIGO DEL PROTOCOLO
GAR-BOR/TAULI-2013

Formulario de consentimiento informado del paciente

Estudio AT-PROPANC: "Estudio epidemiológico, observacional, prospectivo para evaluar la utilidad pronóstica de la Antitrombina III en el desarrollo de pancreatitis aguda moderada o grave", con código de protocolo GAR-BOR/TAULI-2013.

El/la paciente¹

.....
(Nombre completo del paciente) y actuando como testigo o representante legal² (en caso necesario)

.....
(Nombre completo del representante legal)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y han sido contestadas de forma satisfactoria
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con

.....
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera
- sin tener que dar explicaciones
- sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha ____ / ____ / ____

Fecha ____ / ____ / ____

Firma del paciente

Firma del investigador

Firma del testigo o representante legal²

¹ En cumplimiento de lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, los datos personales serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales y exclusivamente su médico conocerá su identidad. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no sea su médico, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-usuaria.

² Firma del testigo en caso que el paciente no pudiera firmar el consentimiento informado, y del representante legal en caso que la paciente esté incapacitado

BIBLIOGRAFÍA

1. Lerch MM, Gorelick FS. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1180-93.
2. Whitcomb DC. Molecular and genetic mechanisms of acute and chronic pancreatitis. *International Congress Series*. 2003 Aug;1255:49-60.
3. Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):45-63.
4. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006;33(4):323-30.
5. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1252-61.6.
6. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:539-48.
7. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006 May;354(20):2142-50.
8. Harper SJF, Cheslyn-Curtis S. Acute pancreatitis. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 23–37.
9. Levy MJ, Geenen JE. Idiopathic Acute Recurrent Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2540-55.
10. Wu BU, Conwell DL. Update in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010 Apr;12(2):83-90.
11. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1272-81.
12. Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: Current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov;14(41):6273-5.

13. Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *JOP*. 2005 Sep;6(5):438-44.
14. Garg PK, Madan K, Pande GK, Khanna S, Sathyanarayan G, Bohidar NP, et al. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;3(2):159-66.
15. Sharma M, Banerjee D, Garg PK. Characterization of newer subgroups of fulminant and subfulminant pancreatitis associated with a high early mortality. *Am J Gastroenterol*. 2007 Dec;102(12):2688-95.
16. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Strain M, Focsa M, et al. Predictive factors for severe evolution in acute pancreatitis and a new score for predicting a severe outcome. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(2):156-62.
17. Banks PA, Freeman ML. Practice parameters committee of the american college of gastroenterology. practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2379-400.
18. 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.
19. 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 Oct;23(10):1638-52.
20. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012;256:875–880.
21. Steinberg WM. Predictors of severity of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:849-61.
22. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, Muddana V, et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1476-82.

23. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio AS. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1974 Jun;61(6):443-51.
24. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut.* 1984 Dec;25(12):1340-6.
25. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818–29.
26. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989 Jul;2(8656):201-5.
27. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg.* 1990 Nov;77(11):1260-4.
28. Khan AA, Parekh D, Cho Y, et al. Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. Arch Surg.* 2002 Oct;137(10):1136-40.
29. Balthazar EJ, Freeny PC, van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology.* 1994 Nov;193(2):297-306.
30. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990 Feb;174(2):331-6.
31. 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.
32. Singh V, Wu BB, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A Prospective evaluation of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis Score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):966-71.

33. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun;7(6):702-5.
34. Cho YS, Kim HK, Jang EC, Yeom JO, Kim SY, Yu JY, et al. Usefulness of the bedside index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013 Apr;42(3):483-7.
35. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1309-18.
36. Brown A, Orav J, Banks P. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 4: 367-72.
37. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2081-5.
38. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks P a. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):129-35.
39. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood Urea Nitrogen in the Early Assessment of Acute Pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2011 Apr;171(7):669-76.
40. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan;104(1):164-70.
41. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. High serum creatinine in acute pancreatitis: a marker for pancreatic necrosis? *Am J Gastroenterol*. 2010 May;105(5):1196-200.
42. Domínguez-Comesaña E, Ballinas-Miranda JR. La procalcitonina como marcador de infección intraabdominal. *Cir Cir*. 2014 Mar-Apr;82(2):231-9.

-
43. Yang CJ, Chen J, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review. *Dig Liver Dis.* 2014 May;46(5):446-51.
44. Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:222-7.
45. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;28:41-9.
46. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832-40.
47. Muller CA, Uhl W, Printzen G, et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut* 2000;46:233-8.
48. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol.* 2008 Feb;14(5):675-84.
49. Karpavicius A, Dambrauskas Z, Sileikis A, Vitkus D, Strupas K. Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2012 Dec 7;18(45):6620-7.
50. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta.* 2005 Dec;362(1-2):26-48.
51. de-Madaria E, Banks PA, Moya-Hoyo N, Wu BU, Rey-Riveiro M, Acevedo-Piedra NG, et al. Early Factors Associated With Fluid Sequestration and Outcomes of Patients With Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jun;12(6):997-1002.
52. Pongprasobchai S, Jianjaronwong V, Charatcharoenwitthaya P, Komoltri C, Tanwandee T, Leelakusolvong S, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2010 Nov;39(8):1226-30.

53. Talukdar R, Nageshwar Reddy D. Predictors of adverse outcomes in acute pancreatitis: new horizons. *Indian J Gastroenterol*. 2013 May;32(3):143-51.
54. Nistal M, Zoltani M, Lohse AW, Daniele N Di, Tesauro M, Pace A. Analysis of the Power of Common Diagnostic Tools in the Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:438697.
55. A.K. Khanna, S. Meher, S. Prakash, S.K. Tiwary, U. Singh, A. Srivastava, 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 Surg*. 2013;2013:367581.
56. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, et al. Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci* 1995;40:2341-8.
57. Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:213-18.
58. Stoelben E, Nagel M, Ockert D, et al. Clinical significance of cytokines Il-6, Il-8 and C-reactive protein in serum of patients with acute pancreatitis. *Chirurg* 1996;67:1231-6.
59. Fistic E, Poropat G, Bilic-Zulle L, Licul V, Milic S, Stimac D. The Role of IL-6, 8, and 10, sTNFr, CRP, and Pancreatic Elastase in the Prediction of Systemic Complications in Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:282645.
60. Kaufmann P, Tilz GP, Lueger A, Demel U. Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 1997;23:841-8.
61. de Beaux AC, Ross JA, Maingay JP, Fearon KC, Carter DC. Proinflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996;83:1071-5.
62. Jin Y, Lin CJ, Dong LM, Chen MJ, Zhou Q, Wu JS. Clinical significance of melatonin concentrations in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Jul;19(25):406671.

63. Sang G, Du JM, Chen YY, Chen YB, Chen JX, Chen YC. Plasma copeptin levels are associated with prognosis of severe acute pancreatitis. *Peptides*. 2014 Jan;51:4-8.
64. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, Jehanli A, Patel G, Wilson C, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990;335:4-8.
65. Tenner S, Fernández del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997;21:105-10.
66. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000;3:1924-5.
67. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93(5):518–30.
68. Salomone T, Tosi P, Palareti G, Tomassetti P, Migliori M, Guariento A, et al. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-dimer. *Pancreas*. 2003;26(2):111–6.
69. Las Heras G, Roncalés FJ, Juncà J, Gener J. Antithrombin III: its prognostic value in acute pancreatitis. *Sangre (Barc)*. 1992 Jun;37(3):165-8.
70. Maeda K, Hirota M, Ichihara A, Ohmuraya M, Hashimoto D, Sugita H, et al. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2006 Jan;32(1):87-92.
71. Badhal SS, Sharma S, Saraya A, Mukhopadhyay AK. Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis. *Trop Gastroenterol*. 2012 Jul-Sep;33(3):193-9.
72. de-Madaria E. Fluid therapy in acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol. Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;36(10):631-40.

73. Hagiwara S, Iwasaka H, Shingu C, Matsumoto S, Uchida T, Noguchi T. Antithrombin III prevents cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas*. 2009 Oct;38(7):746-51.
74. Bleeker WK, Agterberg J, Rigter G, Hack CE, Gool JV. Protective effect of antithrombin III in acute experimental pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci*. 1992 Feb;37(2):280-5.
75. Yamaguchi H, Weidenbach H, Lührs H, Lerch MM, Dickneite G, Adler G. Combined treatment with C1 esterase inhibitor and antithrombin III improves survival in severe acute experimental pancreatitis. *Gut*. 1997 Apr;40(4):531-5.
76. Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, Milic N, Bumbasirevic V, Jeremic V, et al. D-Dimer in Acute Pancreatitis. A New Approach for an Early Assessment of Organ Failure. *Pancreas*. 2009 Aug;38(6):655-60.
77. Radenkovic D, Bajec D, Karamarkovic A, Stefanovic B, Milic N, Ignjatovic S, et al. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2004 Aug;29(2):152-6.
78. Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 May;19(3):259-65.
79. Ke L, Tong ZH, Li WQ, Wu C, Li N, Windsor JA, Li JS, Petrov MS. Predictors of critical acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov;93(21):e108.
80. Hosmer DV, Lemeshow S. Model-building strategies and methods for logistic regression. En Hosmer DV, editor *Applied Logistic Regression*. Nueva York: Wiley and Sons 2000; 91-142.
81. Domènech JM. Análisis multivariante en Ciencias de la Salud. Modelos de Regresión. Barcelona 1999. Signo SA.
82. Bishop YM, Fienberg SE, Holland PW. 1975: *Discrete multivariate analysis: theory and practice*. Cambridge, MA: MIT Press.
83. Hosmer DV, Lemeshow S. Fitting the multiple logistic regression model. En Hosmer DV, Lemeshow. *Applied Logistic Regression*. Nueva York: Wiley and sons 2000; 33-36.

84. Leppaniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019 Jun 13;14:27.
85. Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. *J Int Med Res.* 2017 Feb;45(1):147-158.
86. Wan J, Yang X, He W, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Xia L, Lu N. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2019 May 2;19(1):67.
87. Liu C, Zhou X, Ling L, Chen S, Zhou J. Prediction of mortality and organ failure based on coagulation and fibrinolysis markers in patients with acute pancreatitis. A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019 May;98(21):e15648.