



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
TESIS DE POSGRADO

INDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN
PANCREATITIS AGUDA BILIAR
HOSPITAL SERGIO ENRIQUE BERNALES. 2015.

PRESENTADA POR
MAGALY ANGELICA ESTEBAN GONZALES

ASESOR
DR. HUMBERTO RICARDO POMA TORRES

TESIS
PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA
CON MENCIÓN EN MEDICINA INTERNA

LIMA – PERÚ
2015



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**INDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN
PANCREATITIS AGUDA BILIAR
HOSPITAL SERGIO ENRIQUE BERNALES. 2015.**

TESIS

PARA OPTAR

**EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA
CON MENCIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTADA POR
MAGALY ANGELICA ESTEBAN GONZALES**

**ASESOR
DR. HUMBERTO RICARDO POMA TORRES**

LIMA, PERÚ

2015

JURADO

Presidente: Juan Carlos Velasco Guerrero, doctor en Salud Pública

Miembro: Manuel Jesús Loayza Alarico, doctor en Salud Pública

Miembro: Pedro Javier Navarrete Mejía, doctor en Salud Pública

A mis padres y hermanos, por
todo su apoyo y comprensión

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Índice	iv
Resumen	vi
Abstract	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	3
1.1 Antecedentes	3
1.2 Bases teóricas	12
1.3 Definición de términos básicos	20
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	22
2.1 Formulación de la hipótesis	22
2.2 Variables y su operacionalización	22
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	26
3.1 Tipos y diseño	26
3.2 Diseño muestral	26
3.3 Procedimiento de recolección de datos	27
3.4 Procesamiento y análisis de datos	28
3.5 Aspectos éticos	28
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	29
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	38

RECOMENDACIONES 39

FUENTES DE INFORMACIÓN 40

ANEXOS

1. Instrumento de recolección de datos.
2. Puntuación APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Examination)
3. Escala Marshall modificada

RESUMEN

Objetivo: Determinar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito (NLR) en pancreatitis aguda biliar en el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Sergio E. Bernales 2015.

Metodología: Estudio observacional, transversal retrospectivo, no experimental entre enero a octubre de 2015. Se clasificó los cuadros de pancreatitis aguda biliar según su severidad de acuerdo al Simposio de Atlanta de 2012 y se dividió en dos grupos: grupo A (leves) y grupo B (moderadamente severa y severa). Se utilizó el valor de corte NLR mayor a 4.7.

Resultados: 42 pacientes con pancreatitis aguda biliar: 32 mujeres (76%) y 10 varones (24%). Treinta y uno fueron del grupo A (73.8%) y 11 fueron del grupo B (26.2%). La mayor parte del grupo B tuvo un NLR mayor a 4.7. Esto representó el 90.9% (10/11). También, el grupo con pancreatitis leves tuvo un NLR alto, pero en menor proporción: 51.6% (16/31). Cuando se buscó la relación entre NLR y severidad de la pancreatitis aguda biliar, esta se acepta con $p < 0.05$, con sensibilidad en 91%, especificidad en 49%, valor predictivo positivo y negativo en 39% y 94%.

Conclusión: El NLR tiene un valor limitado como un predictor de severidad en pancreatitis aguda biliar; al tener un valor predictivo negativo alto, se sugiere tener mayor utilidad para identificar pacientes con bajo riesgo de pancreatitis aguda biliar severa.

Palabras clave: Pancreatitis aguda biliar, índice neutrófilo/linfocito, severidad

ABSTRACT

Objective: To determine the utility of the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in acute biliary pancreatitis in the Internal Medicine service of the Sergio E. Bernales National Hospital 2015.

Methodology: Observational, retrospective, non-experimental cross-sectional study between January to October 2015. The acute biliary pancreatitis symptoms were classified according to their severity according to the 2012 Atlanta Symposium and divided into two groups: group A (mild) and group B (moderately severe and severe). The NLR cutoff value greater than 4.7 was used.

Results: 42 patients with acute biliary pancreatitis: 32 women (76%) and 10 men (24%). Thirty-one were from group A (73.8%) and 11 were from group B (26.2%). Most of group B had an NLR greater than 4.7. This represented 90.9% (10/11). Also, the group with mild pancreatitis had a high NLR, but in a smaller proportion: 51.6% (16/31). When the relationship between NLR and severity of acute biliary pancreatitis was sought, it is accepted with $p < 0.05$, with sensitivity in 91%, specificity in 49%, positive and negative predictive value in 39% and 94%.

Conclusion: The NLR has limited value as a predictor of severity in acute biliary pancreatitis; Since it has a high negative predictive value, it is suggested that it be more useful to identify patients with low risk of severe acute biliary pancreatitis.

Keywords: Acute biliary pancreatitis, neutrophil / lymphocyte index, severity

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda biliar es una enfermedad común y representa hasta el 80% de todas las pancreatitis, con mortalidad global entre 2 y 7%, la cual se ha mantenido estable en los últimos años, a pesar de que ha aumentado en la incidencia.

En el Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, la pancreatitis aguda de causa biliar se da con relativa frecuencia en el departamento de Emergencia y constituye una de las primeras causas de internamiento en el departamento de Medicina.

A pesar de que esta patología ha sido ampliamente estudiada, actualmente existen varias interrogantes en relación a esta enfermedad, como poder determinar de forma rápida y efectiva cuándo un evento de pancreatitis aguda va a comportarse de forma grave. Esta situación es de vital importancia, ya que se podría identificar de forma temprana a los pacientes que requerirán un abordaje terapéutico más agresivo e, incluso, determinar que pacientes deberán ser tratados en unidades especializadas así lograr con lo anterior reducir su morbimortalidad.

En la actualidad, se sabe que el índice neutrófilo/linfocito (NLR), por sus siglas del inglés) es un marcador efectivo de inflamación y su utilidad se ha demostrado en la predicción de resultados adversos en una variedad de condiciones médicas y quirúrgicas (ej. apendicitis, enfermedad de cuidados críticos, síndrome coronario agudo y algunas neoplasias). En 2011, se publicó un estudio americano (Pancreatology), en el que se demuestra que el NLR es superior al recuento total de leucocitos en la predicción de resultados adversos para pancreatitis aguda; también sugieren que se utilizó un valor de corte mayor a 4.7 como indicador simple de gravedad en los pacientes con pancreatitis aguda. En 2013, se realizó un estudio europeo (The Society for Surgery of the Alimentary Tract), en el que mencionan que la elevación del NLR durante las primeras 48 horas al ingreso del paciente se asocia significativamente con pancreatitis aguda grave y es un indicador de pronóstico negativo independiente en la pancreatitis aguda.

No se tiene datos sobre estudios latinoamericanos ni a nivel nacional, por lo que la finalidad de este estudio tiene como objetivo consolidar esta información y

contrastar nuestra experiencia con la evidencia que se tiene a nivel internacional y así poder determinar la utilidad de este índice para valorar la gravedad y pronóstico de nuestros pacientes, como también complementar la información disponible sobre pancreatitis aguda biliar en el Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, con lo que se podrá contribuir al conocimiento de esta enfermedad en nuestro país.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

Zahorec R, en 2001, en Eslovaquia, desarrolló una investigación, cuyo objetivo fue investigar los cambios del índice neutrófilo-linfocito tras una cirugía mayor, cirugía no programada y la sepsis, cuya muestra fue de 90 pacientes oncológicos en UCI. Se tomaron tres grupos: grupo A con 62 pacientes que se sometieron a cirugía programada colorrectal, grupo B con 18 pacientes que se sometieron a cirugía por sepsis abdominal y el grupo C con 10 pacientes en UCI que estaban siendo tratados por sepsis y *shock* séptico, la gravedad de la evolución clínica fue determinada por las escalas de SOFA y APACHE II.

La investigación determinó la respuesta fisiológica de los leucocitos en el grupo A; se caracteriza por la aparición de neutrofilia marcada (62.5% a 84.4%) y linfopenia significativa (28.1% a 10.3%). En el grupo B, se observó conteos elevados de neutrófilos antes de la cirugía (83.2%) y recuentos bajos de linfocitos (9.5%), mientras que después de la cirugía presentaron un aumento en el recuento de neutrófilos (89.9%) y linfopenia marcado (7%). En el grupo C, tenían significativamente valores más altos de neutrófilos y valores más bajos de recuentos de linfocitos que el grupo A, la gravedad de la evolución clínica se correlaciono con el grado de neutrofilia y linfopenia, concluyendo que el índice neutrófilo-linfocito es un parámetro fácil de medir, expresa gravedad de la enfermedad y puede ser utilizado de forma rutinaria en la práctica clínica en la UCI en intervalos de 6 - 12 y 24 horas ⁽¹⁾.

Krivoruchko I et al., en 2003, en Rusia, realizaron un trabajo con el objetivo de estudiar los factores que inician la respuesta inmune en la pancreatitis aguda grave. Dicho estudio contó con 57 pacientes de ambos sexos, de 16 a 66 años. La gravedad de la pancreatitis aguda se determinó mediante los criterios de Ranson. La mayoría de los pacientes presentó trastornos del sistema inmune. En la primera etapa de la enfermedad era característico la hiperactividad metabólica con elevación del nivel de HLA-DR+, así como un aumento en la cantidad células T-helper. En 47% de los pacientes con necrosis pancreática aséptica, se presenta

antígeno leucocitarios HLA-DR1 en combinación con la actividad fagocítica normal de neutrófilos. En el 51% de los pacientes con necrosis pancreática infectada, no se hallaron HLA-DR2 fenotipo linfocitario, en ellos se encontró una alta actividad supresora de los linfocitos T, reducción de la actividad fagocítica de los neutrófilos, activación de las moléculas de adhesión aberrantes (ICAM-1, ICAM-3) y mayor concentración de interleucina-8 sérica en comparación con los pacientes que presentan necrosis pancreática aséptica ⁽²⁾.

Naskalski J et al., en el año 2007, en Polonia, desarrollaron un estudio con el objetivo de estudiar la relación entre el recuento directo de los leucocitos en sangre periférica y las concentraciones plasmáticas de IL-6, IL-8, TNFR-55 y TNFR-75 durante los cinco primeros días de la pancreatitis aguda. La investigación determinó una relación más significativa entre los monocitos con los TNFR-55 tanto en el primer como segundo día, entre los días 2, 3 y 4 se observó una relación entre monocitos y la IL-6; por otro lado, también hubo una relación entre neutrófilos y la IL-6 los días 3 y 4 y con la IL-8 solo el día 4. No se mostró correlación significativa de los linfocitos, eosinófilos y basófilos con las citoquinas durante los cinco primeros días de la pancreatitis aguda. Los resultados indican que hay mayor participación de monocitos que de neutrófilos en el desarrollo de la fase inicial de la pancreatitis aguda ⁽³⁾.

Bhatti I et al., en el año 2010, en Inglaterra, realizaron una investigación con el objetivo de investigar si los marcadores hematológicos preoperatorios: índice plaquetas/linfocitos (PLR) o el índice neutrófilos/linfocitos (NLR) son indicadores pronósticos importantes en adenocarcinoma ductal pancreático resecado, y cuya muestra fue de 84 pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía para el adenocarcinoma ductal pancreático durante un período de 10 años, la investigación determinó que el NLR preoperatorio resultó ser un marcador pronóstico significativo mientras que PLR no tenía ninguna relación significativa con la supervivencia, la mediana de supervivencia global en los pacientes con un NLR ≤ 3.0 fue de 13.7 meses, de 3.0 a 4.0 fue de 17 meses, y en aquellos con un valor > 4.0 fue de 5.9 meses. Los resultados indican que el NLR preoperatorio es un indicador pronóstico independiente significativo en los pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía para el adenocarcinoma ductal pancreático, mientras que el PLR no lo es ⁽⁴⁾.

Spark J et al., en 2010, en Australia, ejecutaron un estudio con el objetivo de examinar la capacidad predictiva del recuento de neutrófilos y del índice neutrófilo/linfocito para predecir la supervivencia en pacientes con isquemia severa de miembros inferiores, el estudio se caracteriza por ser prospectivo durante un periodo de dos años, se contó con 149 pacientes, con una edad media de 72 años, la mediana de seguimiento fue de 8.7 meses, se registraron 62 muertes, un NLR \geq 5.25 se tomó como punto de corte, la investigación determinó que un NLR elevado y un nivel de troponina elevada (>0.1) resultaron ser los dos únicos factores asociados de forma independiente con una menor supervivencia, de forma que el estudio sugiere que un elevado NLR puede identificar a un subgrupo de pacientes con peor riesgo entre los que están siendo tratados por isquemia crítica en miembros inferiores. Esta prueba simple y de bajo costo se puede añadir para la estratificación de riesgo de aquellos pacientes con alto riesgo ⁽⁵⁾.

Van Geenen et al., en 2010, publicaron un artículo que consistió en establecer la etiología biliar en los pacientes con pancreatitis aguda. Este trabajo es clínicamente importante, debido a la potencial necesidad de tratamiento invasivo, como colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. La etiología de la pancreatitis aguda biliar (PAB) es multifactorial y compleja. La movilización de pequeñas piedras de la vesícula o barro biliar a través de la ampolla de Vater parece ser importante en la patogénesis de PAB. Otros factores, tales como las variaciones anatómicas asociadas con aumento del reflujo biliopancreática, la bilis y el jugo pancreático duodenal, y factores genéticos pueden contribuir al desarrollo de PAB.

El diagnóstico de la etiología biliar en la pancreatitis aguda es compatible con las investigaciones de laboratorio y de imagen. Un aumento del nivel en suero de alanina aminotransferasa (>1.0 microkat/l) se asocia con una alta probabilidad de pancreatitis biliar (valor predictivo positivo 80 - 90%). La confirmación de coledocolitiasis se obtiene con precisión mediante ecoendoscopia y/o colangiopancreatografía por resonancia magnética. Estas técnicas pueden ser utilizadas para predecir y establecer un origen biliar en pacientes con pancreatitis aguda ⁽⁶⁾.

Basem Azab et al., en 2011, en EE.UU, desarrollaron un estudio, cuyo objetivo fue valorar el índice neutrófilo/linfocito (NLR) como predictor de gravedad en pancreatitis aguda. El estudio se caracteriza por ser de tipo observacional en el que se incluyeron 283 pacientes entre los años 2004 y 2007. Los pacientes fueron dispuestos en tres terciles según el NLR y los valores de recuento de glóbulos blancos (WBC).

Se determinó el grado de asociación entre el ingreso a la UCI y la duración de la estancia hospitalaria con cada uno de los parámetros de los leucocitos y se determinó que en los terciles de NLR, los pacientes del tercer tercil ($NLR \geq 7.6$) tuvieron significativamente más ingresos a UCI y un promedio más largo de estancia hospitalaria en comparación con los del primer tercil ($NLR < 3.6$); en los terciles de WBC, los pacientes del tercer tercil tuvieron más ingresos a UCI y un promedio más largo de estancia hospitalaria en comparación con los pacientes del primer tercil de WBC, pero este no tuvo significancia estadística; en el modelo multivariado que incluye el NLR, WBC y otros predictores, sólo el tercil del NLR y la escala de alarma precoz modificada (MEWS) fueron predictores significativos de ingreso a UCI; así también, en el modelo multivariado para estancia hospitalaria sólo el NLR y el nivel de glucosa fueron predictores significativos de larga estancia hospitalaria concluyendo que el NLR es superior al WBC para predecir resultados adversos en pancreatitis aguda y sugieren que un valor de corte >4.7 es un indicador simple de gravedad en pacientes con pancreatitis aguda ⁽⁷⁾.

Aravind et al., en 2013, en Inglaterra, publicaron un estudio para investigar el valor pronóstico del NLR en la pancreatitis aguda y determinar una relación óptima para la predicción de gravedad, para lo cual se calculó el NLR en los días 0, 1, y 2, y se correlacionaron con la gravedad según la clasificación de Atlanta. La investigación incluyó a 156 pacientes con pancreatitis aguda; 22 tenían pancreatitis aguda severa, el NLR en pancreatitis aguda severa fue significativamente mayor que en el grupo de pronóstico favorable en los 3 días (día 0, 15.5 vs. 10.5; día 1, 13.3 vs. 9.8; día 2, 10.8 vs. 7.6). Los puntos de corte óptimos para la curva ROC fueron 10.6 (día 0), 8.1 (día 1) y 4.8 (día 2) que dan una sensibilidad de 63 - 90%, especificidad de 50 - 57%, valor predictivo negativo de 89.5 a 96.4%, valor predictivo positivo de 21.2 a 31.1%, y una precisión de 57.7 a 60%. Se concluyó que la elevación del NLR

durante las primeras 48 horas del ingreso se asocia significativamente con pancreatitis aguda grave y es un indicador de pronóstico negativo independiente en pancreatitis aguda ⁽⁸⁾.

Azuma T, en 2013, en Japón, publicó un trabajo con el objetivo de predecir el pronóstico en pacientes con carcinoma urotelial, para lo cual se evaluó la importancia del índice neutrófilo/linfocito (NLR) en el preoperatorio. El estudio fue retrospectivo y contó con 137 pacientes diagnosticados de carcinoma urotelial entre los años 1994 – 2008. La investigación determinó que las tasas de supervivencia libre de recurrencia a los 5 años para un NLR < 2.5 fue de 74.3% y para un NLR ≥ 2.5 fue de 30.4% y las tasas de supervivencia específica del cáncer para un NLR < 2.5 y para uno ≥ 2.5 a los 5 años fueron del 81.3% y 29.4%, respectivamente, por lo que se demostró que el NLR podría ser un predictor independiente de supervivencia libre de recurrencia y específica del cáncer. Se concluyó que el NLR preoperatorio es un predictor de pronóstico independiente para esta patología ⁽⁹⁾.

Oh B et al., en 2013, en Corea, ejecutaron una investigación con el objetivo de dilucidar si la proteína C reactiva (PCR) y el índice de neutrófilo/linfocito (NLR) podrían servir como marcadores de respuesta tumoral y supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC), el estudio contó con 318 pacientes.

Se realizó en un periodo de 13.9 meses de seguimiento en promedio. El estudio determinó un tiempo de supervivencia media de 13.8 meses, las variables: grado de Child – Pugh, tamaño del tumor >5cm, número de tumores, presencia de trombosis de la vena porta, α-fetoproteína >200ng/ml, PCR >6.3mg/L y NLR >2.3 fueron identificados como factores independientes de peor supervivencia para CHC. Los pacientes con PCR elevada (>6.3mg/l) y un NLR elevado (>2.3) tuvieron una supervivencia global significativamente menor que aquellos con PCR bajo y NLR bajo, el uso combinado de la PCR y el NLR proporciona mayor información pronóstica, concluyendo que la PCR y NLR son indicadores independientes para la supervivencia en pacientes con CHC, de manera que refleja carga tumoral y reserva hepática. Su papel en la predicción de la respuesta tumoral y la supervivencia es mejor cuando se usan en combinación. Este estudio sugiere que la PCR y NLR son importantes biomarcadores de pronóstico para el CHC ⁽¹⁰⁾.

Bojara T et al., en 2013, desarrollaron el artículo que consideró a la pancreatitis aguda como una entidad clínica común y, la litiasis biliar y consumo de alcohol como las etiologías más comunes. La detección de la etiología biliar es importante para tomar acciones definitivas, como la colecistectomía y así evitar recurrencias.

La sensibilidad de la ecografía abdominal para detectar colelitiasis se reduce a 67-87% en presencia de pancreatitis aguda. Se ha propuesto diferencias bioquímicas de la pancreatitis biliar y no biliar para aumentar la sospecha de etiología biliar. Sesenta pacientes ingresados con diagnóstico de pancreatitis aguda desde marzo 2012 hasta diciembre 2012 se incluyeron en el estudio.

Se evaluó la relación entre la etiología con la edad, el sexo, la amilasa sérica del ingreso y pruebas de función hepática. De 60 pacientes 38 (63.3%) y 22 (36.7%) tenían etiología biliar y no biliar respectivamente. La pancreatitis biliar fue más común en mujeres (25 frente a 3). La gravedad fue comparable entre ambos grupos. El grupo de pancreatitis biliar tenían nivel de amilasas significativamente más alto (3466.4 frente a 1987.5, $p < 0.003$), mientras que los valores de pruebas de función hepática fueron mayores en la pancreatitis biliar, aunque no estadísticamente significativa. Concluyen que una predicción simple, rápida y precisa de etiología biliar de la pancreatitis aguda puede ser proporcionada por cambios en los parámetros bioquímicos ⁽¹¹⁾.

Surlin V et al., en 2014, publicaron un artículo donde sostienen que los cálculos biliares representan la etiología más frecuente de pancreatitis aguda (40-60%). Su diagnóstico es de suma importancia debido a que la resolución de la litiasis descarta recurrencias. La confirmación de litiasis biliar se realiza mediante estudios de imágenes. La ecografía tiene una sensibilidad mayor al 95% en casos no complicados, pero en PAB, su sensibilidad es más baja (menor de 80%), debido a la distensión del intestino y al íleo. En los casos de coledocolitiasis la sensibilidad de la ecografía varía entre el 50 y 80%, pero su especificidad es más alta (95%). El diámetro del conducto biliar puede orientar al diagnóstico. La ecografía endoscópica parece ser una herramienta más eficaz para diagnosticar PAB en lugar de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), que debe ser realizado

únicamente con fines terapéuticos.

Como la sensibilidad y especificidad de la tomografía son más bajas en comparación con la colangiografía magnética o la ecografía endoscópica, especialmente para la evaluación de cálculos pequeños en la vía biliar. La CPRE tiene la más alta precisión para el diagnóstico de coledocolitiasis y se utiliza como un estándar de referencia en muchos estudios. La ecografía laparoscópica es una herramienta útil para el diagnóstico intraoperatorio de coledocolitiasis. La exploración de rutina del conducto biliar en pacientes programados para colecistectomía luego de un cuadro de PAB no es útil. Una tasa significativa de la pancreatitis idiopática es causado por microlitiasis y/o barro biliar. Concluyen recomendando como algoritmo general para la detección de los cálculos biliares empieza con la anamnesis, la bioquímica sérica y luego ecografía abdominal, seguido por ecografía endoscópica o colangiografía. Al final, el análisis microscópico de la bilis puede ser realizado en caso de cuadros recurrentes de PAB y estos deben ser seguidos de colecistectomía laparoscópica ⁽¹²⁾.

Akili N et al., en 2014, en Turquía, realizaron un estudio observacional, prospectivo y de cohorte con el objetivo de evaluar el efecto de la relación neutrófilo/linfocito en la mortalidad de los pacientes críticos, cuya población y muestra fue de 373 pacientes, con una media de 74 años de edad, 54.4% eran hombres, los valores del índice neutrófilo/linfocito se dividió en cuartiles: < 3.48, de 3.48 a 6.73, de 6.73 a 13.6 y > 13.6, no hubo diferencia entre estos 4 grupos con respecto al valor de la puntuación APACHE II, la escala de SOFA, la escala coma de Glasgow, factores demográficos y estancia hospitalaria, por lo que se concluyó que el índice neutrófilo/linfocito es un indicador barato, rápidamente disponible, e independiente de mortalidad a corto y largo plazo, por lo que puede orientar a los médicos de áreas de urgencia sobre el desarrollo de intervenciones precoces en pacientes en estado crítico ⁽¹³⁾.

Gülen B et al., en 2015, en Turquía, elaboraron una investigación con el objetivo de determinar, de forma temprana, el pronóstico de los pacientes diagnosticados con pancreatitis aguda no traumática en el servicio de urgencias, y cuya población y muestra estuvo definida por 322 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda

atendidos en el servicio de urgencias durante un año. Excluyeron aquellos pacientes con pancreatitis crónica, información incompleta en sus registros y a los que no contaban con tomografía, la investigación determinó que la edad media de los pacientes fue de 53.1 años (IQR=36–64), de ellos 68.1% (n=226) fueron de etiología biliar. La tasa de mortalidad de estos pacientes dentro de las primeras 48 horas fue de 4.3% (n=14). En el análisis retrospectivo, se usó la clasificación de Balthazar, la puntuación HAPS, RDW, NLR, edad, diabetes *mellitus* y la presión arterial sistólica, la única variable independiente en determinar la mortalidad fue la clasificación de Balthazar (OR: 15; IC del 95%: 3.5 a 64.4).

Se concluyó que el HAPS, NLR y RDW no fueron efectivas en la determinación de la mortalidad de los casos de pancreatitis aguda no traumática en las primeras 48 horas. La única variable independiente para determinar la mortalidad fue la clasificación Balthazar ⁽¹⁴⁾.

Salciccioli J et al., en 2015, en Inglaterra, desarrollaron un trabajo para evaluar la relación entre NLR y la mortalidad en una población de adultos críticamente enfermos, cuya población y muestra fue de 5056 pacientes de la UCI no seleccionados obtenidos de una base de datos, también se analizó un subgrupo de pacientes sin sepsis, se evaluó las diferencias de ambos grupos con relación al NLR, esta investigación determinó una tasa de mortalidad a los 28 días de 19%, la edad media de la cohorte fue 65 años y 47% fueron mujeres, la mediana del NLR para toda la cohorte fue de 8.9, se observó un aumento gradual de la mortalidad con el aumento de los cuartiles del NLR, una relación similar se identificó en el subgrupo de pacientes que se presentaron sin sepsis, el NLR no se asoció con la mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis y hubo un incremento significativo del NLR en aquellos pacientes que presentaban comorbilidad, concluyendo que el NLR se asoció con la mortalidad en pacientes adultos en estado crítico, esta relación fue mucho más fuerte en el grupo de pacientes críticos sin sepsis y el NLR puede ser un indicador útil de respuesta inflamatoria en el adulto con enfermedad crítica ⁽¹⁵⁾.

Cho J et al., en 2015, publicaron una investigación con el objetivo de determinar la diferencia entre el curso clínico de la pancreatitis aguda alcohólica y biliar.

Revisaron las historias clínicas de 153 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda (PA) entre enero de 2011 y enero de 2013, los datos clínicos de 50 pacientes con PA causados por alcohol y 76 pacientes con PA causada por cálculos biliares se analizaron retrospectivamente. Se comparó la gravedad según la clasificación revisada de Atlanta del 2012, complicaciones locales, las puntuaciones de severidad, y el índice de severidad por tomografía.

También, se evaluó la duración de la estancia hospitalaria, NPO, y la mortalidad hospitalaria en cada grupo. Encontraron valores de hemoglobina, hematocrito, y nivel de proteína C reactiva significativamente mayores en el grupo de alcohol que en el grupo biliar. La incidencia de formación de pseudoquistes fue significativamente mayor en el grupo de alcohol que en el grupo biliar (20% vs. 6.6%, $P = 0,023$). Entre los sistemas de puntuación de pronóstico, solamente CTSI mostró diferencias significativas ($P < 0,001$), con una puntuación media de 3.0 ± 0.9 en el grupo de alcohol y 1.7 ± 1.2 en el grupo biliar. Se observó falla orgánica más allá de 48 h en 12 pacientes (24%) en el grupo alcohol y un paciente (1.3%) en el grupo biliar ($P < 0.001$). Hubo 4 fallecidos solo en el grupo alcohol ($P = 0.012$). Concluyeron que las formas más graves de PA, la presencia de complicaciones locales, como la formación de pseudoquiste, están asociadas con PA alcohólica en comparación con la biliar ⁽¹⁶⁾.

1.2 Bases teóricas

Pancreatitis aguda

Es una enfermedad inflamatoria del páncreas caracterizada clínicamente por dolor abdominal y niveles elevados de enzimas pancreáticas en sangre, lo que podría comprometer por continuidad otros tejidos y órganos vecinos e incluso desencadenar disfunción de órganos y sistemas distantes ⁽¹⁷⁾.

Es la enfermedad del páncreas más frecuente en América del Sur y representa una causa importante de mortalidad a nivel mundial. Su incidencia anual en diferentes reportes mundiales es de 4.9 hasta 35 por 100 000 habitantes ⁽¹⁸⁾, siendo la tercera causa de hospitalización de origen gastrointestinal en los Estados Unidos⁽¹⁹⁾. En el

Perú, los reportes del Ministerio de Salud que incluyen a los trastornos del de páncreas, vesícula biliar y vías biliares indican una incidencia de 28 casos por 100 000 habitantes en el 2009 ⁽²⁰⁾. Se ha reportado una tasa de mortalidad global de 5% (1.5% en la pancreatitis aguda leve y 17% en sus forma severa) ⁽²¹⁾.

La clasificación de la pancreatitis aguda es un tema que ha sido muy discutido a lo largo de los años, en el año 1992 durante la reunión de Consenso de Atlanta definieron algunos conceptos claves de la pancreatitis aguda, sin embargo, en el año 2012 se llevó a cabo una nueva revisión en donde se divide a la pancreatitis en dos tipos ⁽²²⁻²⁴⁾:

Pancreatitis edematosa intersticial

Se caracteriza por la inflamación aguda del parénquima pancreático y del tejido peripancreático, pero sin necrosis tisular reconocible. Los síntomas clínicos en esta presentación suelen resolverse en una semana.

Pancreatitis necrotizante

Se caracteriza por inflamación asociada con necrosis del parénquima pancreático y/o necrosis peripancreática.

Y de acuerdo a su gravedad, se divide en tres grados:

Pancreatitis aguda leve

Se caracteriza por la ausencia de falla orgánica y de complicaciones locales o sistémicas.

Pancreatitis aguda moderadamente severa

Se caracteriza por la presencia de falla orgánica transitoria (se resuelve dentro de las 48 horas) o de complicaciones locales o sistémicas en ausencia de falla orgánica persistente (> 48 horas).

Pancreatitis aguda severa

Se caracteriza por persistencia de la falla orgánica única o múltiple.

Se entiende como complicaciones locales de la pancreatitis aguda la presencia de algunas de estas: colección líquida aguda peripancreática, pseudoquiste pancreático, colección necrótica aguda y necrosis encapsulada. Complicaciones sistémicas definida como la exacerbación de las comorbilidades preexistentes; como la enfermedad coronaria o enfermedad pulmonar crónica y falla o insuficiencia orgánica como un score de dos o más para uno de estos tres sistemas de órganos (respiratorio, cardiovascular o renal) utilizando el sistema de puntuación Marshall modificado.

En cuanto a su etiología, se sabe que existe una serie de causas que inducen este trastorno, como son los cálculos biliares y el consumo excesivo de alcohol ambos representan alrededor de un 60-75% de todas las causas de pancreatitis en los Estados Unidos ^(25,26). En el Perú, al igual que varios países de Sudamérica la causa más común de pancreatitis aguda es la biliar ⁽²⁷⁾, a diferencia de la alcohólica que es más frecuente en Europa ⁽²⁸⁾.

El mecanismo por el cual los cálculos biliares inducen pancreatitis es desconocida. Se han sugerido dos posibles factores: el reflujo de la bilis dentro del conducto Wirsung por una obstrucción parcial o total en la ampolla de Vater; o la obstrucción secundaria de la ampolla por uno o más cálculos produciendo edema ampular ⁽²⁹⁾. Un riesgo mayor de desarrollo de pancreatitis aguda en pacientes con litiasis biliar se encuentra en una proporción mayor en varones; paradójicamente la pancreatitis biliar es más común en mujeres, con mayor prevalencia de litiasis en este grupo. Los litos biliares de menor tamaño (<5mm) tienen mayor riesgo de presentar pancreatitis ⁽³⁰⁾.

Se debe sospecharse de pancreatitis aguda biliar si el paciente tiene antecedentes de cólico biliar, presenta valores elevados de TGP (>150UI/L), este último es un parámetro clínicamente útil para predecir la etiología biliar en pacientes con pancreatitis aguda, con un valor predictivo positivo de 95% para el diagnóstico de pancreatitis biliar ⁽³¹⁾.

El barro biliar y microlitiasis es una suspensión densa de bilis en la vesícula biliar, que puede contener pequeñas litos (<5 mm de diámetro). Una gran proporción de

los pacientes con barro biliar no presentan síntomas; sin embargo, estos se encuentran en un 20 a 40% de pacientes con pancreatitis aguda de etiología no determinada, de manera que se debe sospechar como causa en pacientes con pancreatitis aguda en ausencia de otra etiología y con elevación transitoria de las pruebas hepáticas ⁽³²⁾.

Existen otras causas de pancreatitis agudas menos frecuentes que se deben distinguir tales como la hipertrigliceridemia (niveles de triglicéridos > 1000 mg/dL), la hipercalcemia, tumores pancreáticos, poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), por causas traumáticas, por enfermedades vasculares, el embarazo, mutaciones genéticas, por drogas (didanosina, azatioprina, estrógenos y tiazidas), algunos tóxicos como la heroína y las infecciones. Hay un grupo reducido de pacientes que no se puede atribuir la causa a ningún factor conocido la cual se cataloga como pancreatitis idiopática.

La patogenia de la pancreatitis aguda no se entiende completamente, se sabe que la inflamación se inicia por la activación intraglandular de las enzimas digestivas, que lesionan la célula acinar y el endotelio, liberándose mediadores inflamatorios solubles (IL-1, IL-6, TNF, PAF, NO).

La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda se presenta con dolor agudo localizado en epigastrio, continuo, que rápidamente se intensifica, pudiéndose irradiar hacia ambos hipocondrios, en el 50% de los pacientes se irradia hacia la espalda, en algunos casos, puede haber alivio momentáneo en posición genupectoral. En un 90% de los pacientes se encuentra náuseas y vómitos persistentes ^(33,34). Los pacientes con pancreatitis aguda grave pueden presentar disnea debido a la inflamación diafragmática secundaria a pancreatitis, derrames pleurales, o síndrome de distrés respiratorio agudo.

Se definirá como inicio de la pancreatitis aguda, al tiempo del inicio del dolor y no del ingreso al hospital ^(19,20).

Los hallazgos en la exploración física varían dependiendo a la severidad de la pancreatitis aguda, pudiéndose encontrar dolor intenso a la palpación epigástrica,

habitualmente sin signos de irritación peritoneal. Puede haber distensión abdominal, con disminución o ausencia de ruidos hidroaéreos debido a íleo adinámico por inflamación; así mismo, pueden presentar escleras ictericas de etiología obstructiva por cálculos en el colédoco o edema a nivel de cabeza del páncreas. Algunos casos graves presentan signos de fallo multiorgánico: taquicardia, taquipnea, hipotensión, oliguria y mala perfusión tisular. En pancreatitis graves pueden aparecer lesiones cutáneas equimóticas en los flancos (signo de Grey – Turner) o en la región periumbilical (signos de Cullen) ⁽³⁴⁾.

Entre los hallazgos de laboratorio más importantes para el diagnóstico son la elevación de las enzimas pancreáticas: Hiperamilasemia durante las de 6 a 12 horas de iniciado el proceso de pancreatitis aguda (aproximadamente vida media de 10 horas), volviendo a valores normales dentro de 3 a 5 días. La hiperamilasemia se eleva tres veces más el límite superior del valor normal con una sensibilidad del 67 al 83% y una especificidad 85 a 98% para diagnóstico de pancreatitis aguda ^(33,35).

Pudiendo encontrarse elevaciones de la amilasa sérica en otras condiciones como patología de la vía biliar o de las glándulas salivales, embarazo ectópico, salpingitis o tumores ováricos. La lipasa sérica es más cara y menos utilizada que la amilasa, con sensibilidad y especificidad de 82 y 100% respectivamente para el diagnóstico de pancreatitis aguda^(33,35). Tiene una elevación desde las 4 a 8 horas desde el inicio de los síntomas, regresando a sus límites normales a los 8 a 14 días. Debido a que la lipasa se eleva antes que la amilasa, ambas son útiles en los pacientes con más de 24 horas de aparición del dolor; así como en pacientes con pancreatitis por hipertrigliceridemia y de causa alcohólica. Otras enzimas digestivas que se elevan en la pancreatitis aguda son el péptido de activación del tripsinógeno (TAP) y el tripsinógeno-2, se necesitan estudios adicionales para determinar su papel en el diagnóstico de pancreatitis aguda ⁽³⁴⁾.

La radiología convencional en pancreatitis aguda aporta datos inespecíficos. Es útil para el diagnóstico diferencial, por ejemplo, excluir perforación u obstrucción intestinal. Un tercio de los pacientes con pancreatitis aguda presentan anomalías visibles en la radiografía de tórax como la elevación de algún hemidiafragma, atelectasia basal, derrame pleural, infiltrados pulmonares, o

síndrome de distrés respiratorio agudo ⁽³³⁾.

La ecografía resulta esencial en el diagnóstico etiológico, ya que es la técnica de elección para detectar colelitiasis y valorar la vía biliar (dilatación, coledocolitiasis). Sin embargo tiene menor rendimiento en la evaluación del páncreas por la frecuente interposición de gas ⁽³³⁾.

La tomografía axial computarizada (TAC), con contraste endovenoso, es la técnica de elección para detectar colecciones intraabdominales (pseudquistes y abscesos) y áreas de necrosis pancreática, estos últimos no captan contraste. Si se realiza tres o más días después de la aparición del dolor abdominal, puede establecer de forma fiable la presencia y extensión de la necrosis pancreática y complicaciones locales y predecir la severidad de la enfermedad (Índice de Baltazar). Está indicada en pancreatitis de mala evolución clínica, con criterios de mal pronóstico o cuando existe dudas respecto al diagnóstico o la etiología ⁽³³⁾.

La resonancia magnética (RM) tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico de la pancreatitis aguda temprana en comparación con la tomografía, pero tiene y puede visualizar mejor los conductos pancreáticos y biliares y complicaciones de la pancreatitis aguda. Está indicada en los casos graves donde están contraindicados los contrastes yodados, como en el fracaso renal y alergias ⁽³³⁾.

El diagnóstico de pancreatitis aguda requiere de dos de los tres siguientes características: 1) dolor abdominal clínicamente sugestivo de pancreatitis, 2) lipasa sérica elevada (o amilasa) por lo menos tres veces arriba del valor normal, y 3) hallazgos característicos de pancreatitis aguda por TAC contrastada, o menos común por ecografía o RM ^(23,24).

La identificación precoz de las complicaciones potencialmente letales posibilita monitorizar al paciente y establecer las medidas de profilaxis oportunas, por lo que se ha establecido predictores clínicos, de laboratorio, radiológicos y sistemas pronósticos multifactoriales que se detallarán en la siguiente tabla:

Edad: edad avanzada es un factor predictivo de peor pronóstico (promedio entre 55 y 75 años).

Obesidad: IMC > 30) es un factor de riesgo para desarrollar una pancreatitis aguda severa.

Comorbilidades: EPOC, insuficiencia cardiaca o renal.

Proteína C reactiva (PCR): Los niveles de PCR por encima de 150 mg/L a las 48 a 72 horas se consideran de mal pronóstico con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 80, 76, 67, y 86% respectivamente, para la pancreatitis aguda grave. Se eleva de manera constante en relación con la gravedad de la pancreatitis, de ahí que su rentabilidad no es buena.⁽³⁶⁾

Escala de SIRS (systemic inflammatory response síndrome): Dos o más de las siguientes condiciones: T°>38.3°C o <36.0°C, FC >90 lat/min, FR >20 lat/min o PCO2 <32 mmHg, Leucocitos >12000 cel/ml, <4000cel/mL o >10% de formas inmaduras (bandas). Su presencia se asocia con una mayor mortalidad. Se ha observado en algunos estudios que la gravedad de la pancreatitis fue mayor entre los pacientes que presentaron SIRS en el primer día, en comparación con aquellos sin SIRS. Es barato, fácilmente disponible, y se compara favorablemente con otras puntuaciones más complicadas.⁽³⁸⁾

Score APACHE (acute physiology and chronic health examination) II: Es el sistema de puntuación más estudiado, fue desarrollado originalmente para pacientes críticos en UCI, cuenta con 12 medidas fisiológicas y puntos adicionales basados en la edad y la presencia de enfermedades crónicas. Los estudios sugieren que la mortalidad es de <4% con una puntuación <8 y es de 11 a 18% con una puntuación >8. ⁽³⁹⁾ Sus limitaciones son que su uso es complejo y engorroso, no diferencia entre pancreatitis intersticial y necrotizante, tampoco entre la necrosis estéril y la infectada y tiene un valor predictivo pobre a las 24 horas.

Score de BISAP (bedside index of severity in acute pancreatitis): Fue validado para mortalidad y severidad, y podría ayudarnos a predecir la estancia hospitalaria, la necesidad de UCI y la necesidad de intervención temprana. Consta de 5 parámetros: BUN >25mg/dl, estado mental deteriorado, SIRS, edad >60 años, o la presencia de derrame pleural, se asigna 1 punto para cada parámetro durante las primeras 24 horas, se determinó que un BISAP ≥ 3 tiene un riesgo de mortalidad de 5 a 20% con una sensibilidad de 70% y una especificidad de 83%.⁽⁴⁰⁾

Score basados en insuficiencia orgánica: La insuficiencia orgánica es un marcador de la gravedad de la pancreatitis. Si bien hay varios sistemas de puntuación para valorarla, estos no miden directamente la gravedad de la pancreatitis aguda, sino la gravedad de la insuficiencia de órganos en sí. Como el score modificado de Marshall, el cual tiene el mérito de la simplicidad, es aplicable en varios centros internacionales y tiene la capacidad de estratificar la severidad de la enfermedad fácil y objetivamente. ^(23,24)

Índice de gravedad por TAC (Score de Baltazar): Considerado el mejor método para determinar gravedad, ya que detecta y cuantifica la necrosis pancreática, colecciones intraabdominales y afección de tejido peripancreáticos. Los pacientes con un índice de Baltazar >5 tienen una mortalidad 8 veces mayor que aquellos con puntajes inferiores.⁽⁴²⁾

Figura 1. Predictores de severidad para pancreatitis aguda

Entre las complicaciones de la pancreatitis aguda se encuentran ^(23,24):

Disfunción orgánica. Definida anteriormente.

Colección líquida aguda peripancreática, la colección líquida se desarrolla en la fase temprana de la enfermedad, es decir entre la primera y segunda semana de enfermedad, no se asocia a necrosis, son colecciones estériles y generalmente se resuelven espontáneamente sin intervención.

Pseudoquiste pancreático, es una colección líquida encapsulada con una pared inflamatoria bien definida, fuera del páncreas con o sin necrosis mínima y la maduración ocurre después de cuatro semanas del inicio de la pancreatitis.

Colección necrótica aguda, es una colección que contiene cantidades variables de líquido y necrosis asociada con una pancreatitis necrótica. La necrosis puede abarcar parénquima y tejidos peripancreáticos.

Necrosis encapsulada Consiste en una colección madura encapsulada de tejido pancreático y/o peripancreático con una pared de tejido inflamatorio bien definida. Ocurre casi siempre después de 4 semanas del inicio de la pancreatitis necrotizante.

Necrosis infectada El diagnóstico de infección de una colección necrótica aguda o de una necrosis encapsulada, se sospecha por el deterioro clínico del paciente o por la presencia de gas dentro de la colección en la TAC. En casos de duda se puede realizar punción con aguja fina para cultivo.

En la evaluación inicial, se debe evaluar la severidad de la pancreatitis aguda para lo cual existen herramientas como la puntuación APACHE II y la puntuación SIRS. La exploración rutinaria por TAC abdominal: no se recomienda de inicio en pacientes con pancreatitis aguda, excepto exista duda sobre el diagnóstico.

El ingreso a la unidad de cuidados críticos está indicada en pacientes con pancreatitis aguda grave y en pacientes con pancreatitis aguda que cumplen uno o más de los siguientes parámetros, descritos en la siguiente figura ⁽³⁹⁾:

<ul style="list-style-type: none">- FC < 40 o > 150 latidos/minuto.- PAS < 80 mmHg o PAM < 60 mmHg o PAD > 120 mmHg.- FR > 35 respiraciones/minuto.- Na sérico < 110 mmol/L o > 170 mmol/l, K sérico < 2,0 mmol/L o > 7,0 mmol/l, glucosa sérica > 800 mg/dl, Ca sérico > 15 mg/dl.- PaO₂ <50 mmHg- pH < 7,1 o > 7,7- Anuria- Coma
Figura 2. Criterios de admisión a la unidad de cuidados críticos en pacientes con pancreatitis aguda

También se debe considerar transferir a una unidad de cuidados intensivos en los siguientes pacientes ⁽³⁹⁾:

- Puntaje APACHE II >8 en las primeras 24 horas de ingreso.
- SIRS persistente (> 48 horas)
- Hematocrito elevada (> 44%), BUN >20 mg/dL, o creatinina >1,8 mg/dL.

- Edad > 60 años
- Enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente, obesidad

El manejo inicial de la pancreatitis aguda consiste en cuidados de soporte hemodinámico con fluidoterapia, manejo del dolor, y soporte nutricional.

La reposición de líquidos debe ser agresiva a una velocidad de 5 a 10 ml/kg/h de solución cristalóide isotónica (solución salina normal o lactato de Ringer) en todos los pacientes con pancreatitis aguda, a excepción de pacientes con antecedente de falla cardíaca o renal. En pacientes con depleción de volumen severa, que se manifiesta con hipotensión y taquicardia, la reposición debe ser más rápida a 20 ml/kg en 30 minutos, seguido de 3 ml/kg/h durante 8 a 12 horas. Los requerimientos de líquidos deben ser reevaluados a intervalos frecuentes en las primeras 6 horas de la admisión y durante las siguientes 24 a 48 horas. La reposición temprana de fluidos (dentro de las primeras 12 a 24 horas) se ha asociado con una reducción en la morbilidad y la mortalidad; continuar con la reanimación con líquidos agresivos después de 48 horas puede no ser aconsejable porque está asociado a un mayor riesgo de síndrome compartimental abdominal y requerimiento de intubación ⁽³³⁾.

El manejo del dolor, se debe realizar con analgésicos, no controlarlo se lleva a mayor inestabilidad hemodinámica. Para dolor muy intenso, los opioides han demostrado ser seguros y eficaces en el control del dolor. Estudios mostraron que la morfina produce incremento de la presión del esfínter de Oddi por lo cual la meperidina es de elección para la analgesia en pacientes con pancreatitis aguda. Tampoco hay evidencia de estudios clínicos que indiquen que la morfina produzca pancreatitis o colecistitis ⁽⁴¹⁾.

Como medidas generales se debe monitorizar de las funciones vitales (PA, T°, FC, diuresis), cada 4 a 8 horas, reposo físico y digestivo con dieta absoluta inicialmente, en pacientes con pancreatitis leve no se debe permanecer en ayuno más de 5 días, reiniciándose la alimentación de forma progresiva con dieta pobre en grasas y en pancreatitis aguda severa iniciar la nutrición artificial en 24 a 48 horas, si no existe contraindicación, preferible la nutrición enteral a la parenteral y se deberá de reintroducir la alimentación oral cuando desaparece el dolor abdominal, los valores

de amilasa son normales o cercanos a la normalidad y se hayan resuelto las complicaciones mayores. Se indicará oxigenoterapia si saturación <90%. Si la pO₂ <60 mmhg a pesar del oxígeno o se presenta síndrome de distrés respiratorio se debe realizar intubación endotraqueal y ventilación mecánica. No se debe colocar sonda nasogástrica de rutina, salvo el caso el paciente presente distensión abdominal, náuseas o vómitos ⁽³⁴⁾.

Con respecto al uso de antibióticos, se sabe que un 20% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollar una infección extrapancreática (bacteriemias, neumonías, infecciones del tracto urinario) y se asocian con un aumento de la mortalidad, por lo que ante la sospecha de una infección los antibióticos deben iniciarse mientras se está determinando el origen de la infección. Sin embargo, si los cultivos son negativos y ninguna fuente de infección se identifica, se debe interrumpir su uso. Los antibióticos profilácticos no se recomiendan en pacientes con pancreatitis aguda, independientemente del tipo (intersticial o necrosante) o gravedad de la enfermedad (leve, moderadamente grave o grave) ⁽³⁷⁾.

1.3 Definición de términos básicos

Pancreatitis aguda: La pancreatitis aguda es una inflamación del páncreas, causada por activación, liberación intersticial y digestión de la glándula por sus enzimas. Se caracteriza por dolor agudo en el abdomen y concentración elevada de enzimas pancreáticas en sangre.

Pancreatitis aguda biliar: proceso inflamatorio agudo del páncreas desencadenado por el paso de litos a través del ámpula de Vater provocando autodigestión de la glándula.

Índice neutrófilo linfocito: es un marcador de inflamación definido como la razón del recuento absoluto de neutrófilos dividido entre el recuento de linfocitos.

Puntuación de Marshall: sistemas de evaluación de la gravedad de pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos útil para predecir la mortalidad durante las primeras 24 horas, la mortalidad hospitalaria, el tiempo de estancia en UCI de los supervivientes, así como los costes.

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis principal

El índice neutrófilo/linfocito es útil como indicador de severidad en los pacientes con pancreatitis aguda biliar del Hospital Nacional Sergio Bernales 2015.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Tipo	Escala	Instrumento	Indicador
Edad	Años transcurridos desde el nacimiento	Edad del paciente al momento del diagnóstico	Años de edad	Cuantitativa Discreta	Razón	Ficha de recolección de datos	Años
Sexo	Condición orgánica que diferencia hombre de mujer	Fenotipo sexual o género de la paciente	1.Masculino 2.Femenino	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ficha de recolección de datos	Examen clínico
Cólico biliar previo	Cuadro clínico caracterizado por dolor de la vesícula biliar secundaria a la obstrucción del conducto cístico causado generalmente por un cálculo.	Condición del paciente de haber o no tenido el antecedente:	1. Sí 2. No	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Pancreatitis aguda previa	Inflamación aguda del páncreas desencadenado por la activación inapropiada de los enzimas pancreáticos, con lesión tisular y respuesta inflamatoria local o sistémica.	Condición del paciente de haber o no tenido pancreatitis aguda previamente	1. Sí 2. No	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ficha de recolección de datos	Historia clínica

Tiempo de litiasis vesicular	Tiempo transcurrido con el diagnóstico de litiasis vesicular.	Tiempo transcurrido desde el primer diagnóstico ecográfico de litiasis vesicular	<ol style="list-style-type: none"> 1. ≤3 años 2. 4-6 años 3. 7-9 años 4. ≥10 años 	Cuantitativa Discreta	Razón	Ficha de recolección de datos	Historia clínica
Ubicación del dolor abdominal	Es la localización del dolor que se siente en el área abdominal.	Lugar donde el paciente ubica el dolor abdominal .	<ol style="list-style-type: none"> 1. Epigastrio 2. Epigastrio, Hipocondrio derecho 3. Epigastrio + hipocondrio derecho + hipocondrio izquierdo 4. Difuso 5. Otra 	Cualitativa Politómica	Nominal	Ficha de recolección de datos	Exploración física
Amilasa	Es una enzima hidrolasa que tiene la función catalizar la reacción de hidrólisis de los enlaces 1-4 del component e α-amilasa al digerir el glucógeno y el almidón para formar azúcares simples. Se produce principalmente en las glándulas salivales y en el páncreas.	Elevación de la amilasa sérica tres veces o mayor que el límite superior de lo normal es sugestiva a pancreatitis aguda. VN: (0.00 a 125.0 UI/L)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No 	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ficha de recolección de datos	UI/L
TGP	Es una enzima citoplasmática que se encuentra en varios órganos que se sintetiza en el hígado y sirve como marcador de daño hepatocelular.	>150 UI/L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No 	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ficha de recolección de datos	UI/L
Bilirrubinas	Producto de degradación de la hemoglobina, parte del metabolismo hepático y sirve como marcador daño hepático.	Nivel de bilirrubina sérica	<ol style="list-style-type: none"> 1. >4mg/dL 2. 1.8 - 3.9 mg/dL 3. <1.7 mg/dL 	Cuantitativa Continua	Razón	Ficha de recolección de datos	mg/dL

Hematocrito	Examen de sangre que mide el porcentaje del volumen de toda la sangre que está compuesta de eritrocitos. Esta medición depende del número y del tamaño del glóbulo rojo.	≥44%	1. Sí 2. No	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ficha de recolección de datos	%
Tamaño de los cálculos en vesícula biliar	Existen dos tipos de cálculos en la vesícula biliar: los cálculos de colesterol (80%) y los cálculos de pigmentos (20%). El tamaño de los cálculos puede ser variable, pudiendo ser un solo cálculo o varios cientos.	Diámetro ecográfico de los cálculos en vesícula biliar	1. ≤ 5 mm 2. 4.9-9.9 mm. 3. ≥10 mm.	Cuantitativa Continua	De razón	Ficha de recolección de datos	mm
Diámetro ecográfico del colédoco	Se considera normal un diámetro ecográfico menor de 6 mm y considerándose patológicos diámetros superiores a 8 mm.	Diámetro ecográfico de los cálculos en vesícula biliar	1. Sí 2. No	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ficha de recolección de datos	mm
Falla de órgano múltiple	Es un síndrome caracterizado por la disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos.	Una puntuación de 2 o más en cualquier sistema define la presencia de falla orgánica	1. Sí 2. No	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ficha de recolección de datos	Score modificado de Marshall para disfunción orgánica
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)	Es un conjunto de fenómenos clínicos y fisiológicos que resultan de la activación	Puntaje de SIRS al ingreso	1. Sí 2. No	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia clínica Ficha de recolección de datos	Puntaje de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

	genera del sistema inmune con independencia de la causa que lo origine.						
Puntuación de APACHE II	Es un sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades se utiliza en pancreatitis para clasificación de severidad.	Puntuación de APACHE II del paciente a su ingreso como predictor de severidad	1.< 8pts 2.≥8 pts	Cuantitativa Discreta	Razón	Historia clínica Ficha de recolección de datos	Escala de APACHE II
Índice neutrófilo/infocito	Es un marcador efectivo de inflamación, definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos.	Cociente del valor absoluto de neutrófilos entre linfocitos	1.≤ 3.5 2.3.6 – 7.5 3.≥7.6	Cuantitativa Continua	Razón	Ficha de recolección de datos	
Mortalidad	La mortalidad indican el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa.	Paciente fallecido por pancreatitis aguda o alguna de sus complicaciones	1.Sí 2.No	Cualitativa	Nominal	Historia clínica Ficha de recolección de datos	

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipos y diseño

Estudio cuantitativo, observacional, analítico, retrospectivo y de corte transversal.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todas las personas con diagnóstico de pancreatitis aguda biliar.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico clínico de pancreatitis aguda biliar, que han sido atendidos en el departamento de medicina del Hospital Nacional Sergio Bernales, en el periodo de enero a octubre de 2015.

Tamaño de la población de estudio

El presente estudio trabaja con toda las unidades de análisis que reúnan los criterios de inclusión y exclusión.

Muestreo

El tipo de muestreo a realizar es de tipo probabilístico de selección aleatoria simple.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de pancreatitis aguda biliar.
- Pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda biliar de cualquier sexo.
- Pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda biliar mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes con datos de laboratorio incompletos para calcular el índice neutrófilo/linfocito y la puntuación de Marshall.

- Pacientes atendidos previamente en otro establecimiento.
- Pacientes con otras causas de pancreatitis aguda no biliar.

4.3 Procedimiento de recolección de datos

Instrumentos de recolección de datos

La presente investigación utilizó una ficha para recolección de datos, la cual fue llenada con información obtenida de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda biliar atendidos en el Hospital Nacional Sergio Bernal de enero a octubre de 2015, previa autorización de la oficina de Investigación y Docencia, una vez que fue controlada la calidad de la información se procedió a realizar el análisis descriptivo de nuestros resultados.

Técnica de recolección de datos

Para la realización del presente trabajo de investigación, se llenó una ficha de recolección de datos, con información obtenida de historias clínicas de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de pancreatitis aguda de etiología biliar, considerándolo así a todos los casos con presencia de barro biliar, colelitiasis o coledocolitiasis evidenciada por ecografía abdominal.

Los pacientes fueron clasificados según la severidad de la pancreatitis de acuerdo al consenso revisado de Atlanta 2012 en tres categorías: leve, moderadamente severa y severa.

En base al manejo diario en la práctica clínica, estancia hospitalaria y mortalidad los pacientes con pancreatitis aguda biliar fueron separados en dos grupos: el grupo A comprendido por los pacientes con pancreatitis aguda biliar leve y el grupo B por pacientes con pancreatitis aguda moderadamente severa y severa, teniendo que por lo general los pacientes clasificados en el primer grupo egresan durante la fase temprana de la enfermedad y su mortalidad es muy rara, por el contrario los pacientes del grupo B generalmente tienen mayor estancia hospitalaria y es mayor su mortalidad.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos de la presente investigación fueron procesados con el programa Excel 2010 y SPSS versión 21, en un computador Intel core i5.

Para evaluar la significación estadística de la asociación entre las variables estudiadas se aplicó estadístico exacto de Fisher y el coeficiente de correlación de Pearson, considerando como criterio de significancia estadística un valor de $p < 0.05$. También se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo (VPP, VPN) del NLR.

4.5 Aspectos éticos

La presente investigación por su tipo y diseño no presentó problemas éticos, por lo que no requirió de la obtención del consentimiento informado, ya que no se realizó ningún procedimiento invasivo ni tampoco se administró medicamento alguno como parte del estudio, por lo que tampoco fue necesario la evaluación del comité de ética del hospital.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

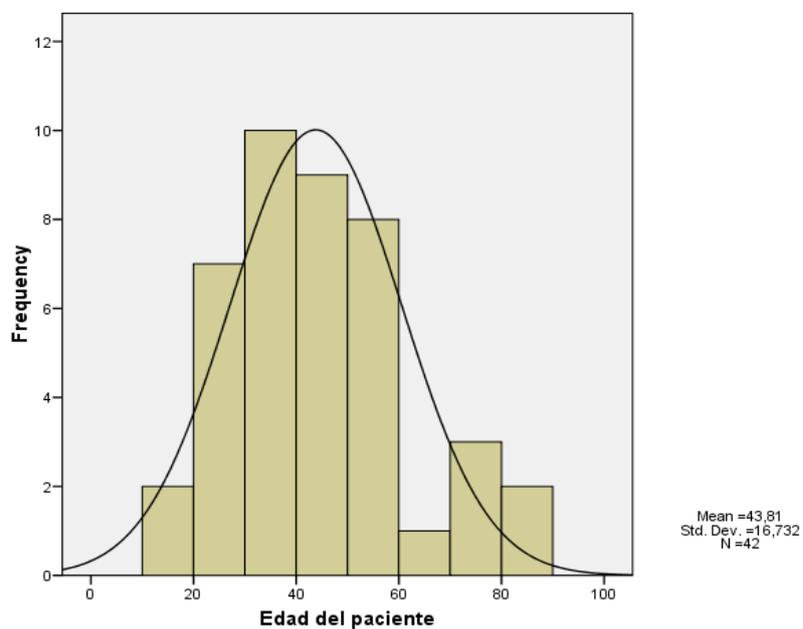


Figura 1. Distribución por edad en pacientes con pancreatitis aguda biliar de enero a octubre Hospital Sergio Bernales 2015

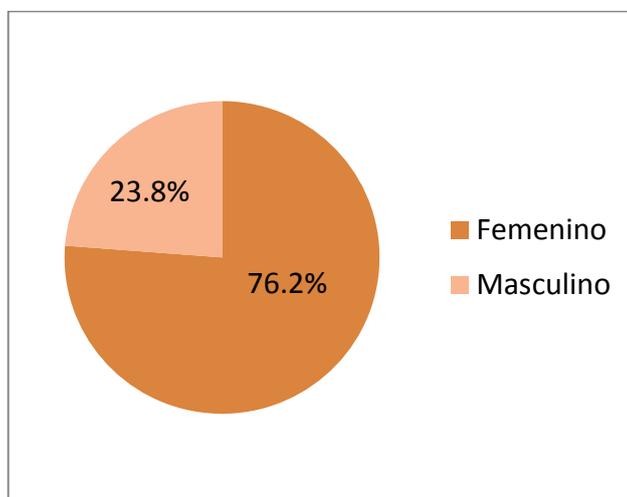


Figura 2. Distribución por sexo en pacientes con pancreatitis aguda biliar de enero a octubre Hospital Sergio Bernales 2015

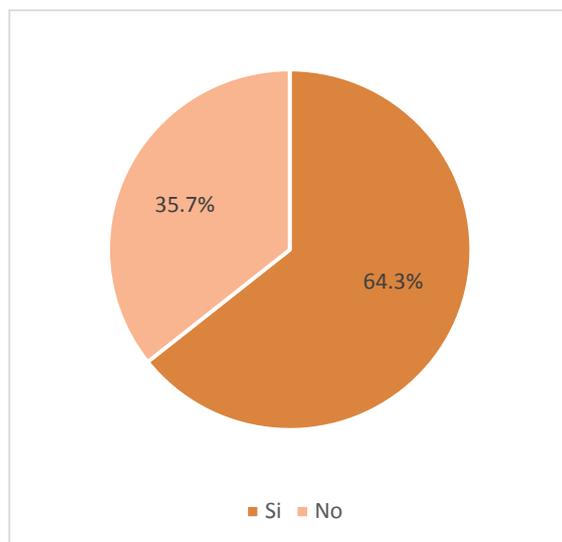


Figura 3. Antecedente de cólico biliar en pacientes con pancreatitis aguda biliar de enero a octubre Hospital Sergio Bernales 2015

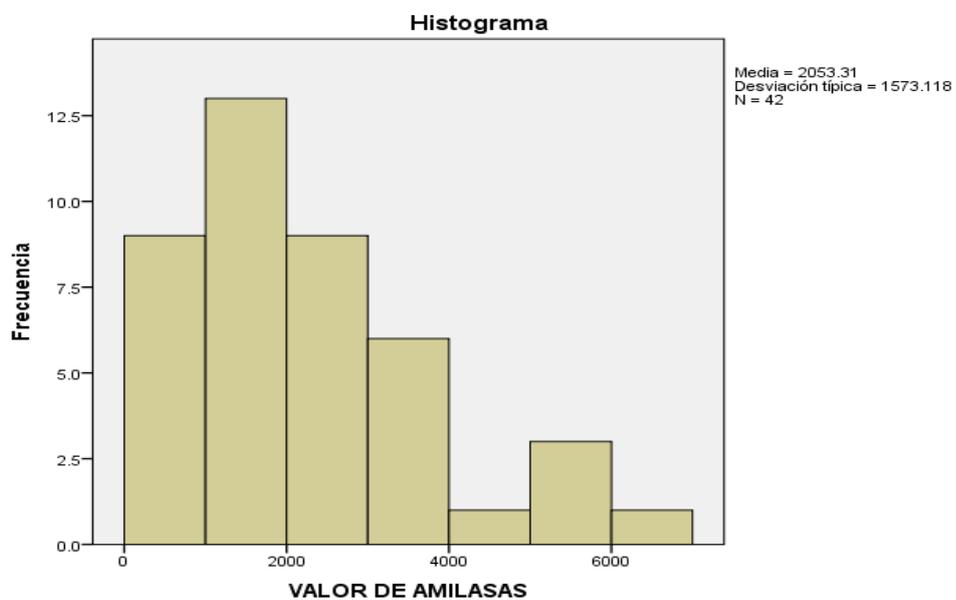


Figura 4. Valor de amilasa en pacientes con pancreatitis aguda biliar de enero a octubre Hospital Sergio Bernales 2015

Tabla 1. Rango de TGP en pacientes con pancreatitis aguda biliar de enero a octubre Hospital Nacional Sergio Bernales 2015

	Frecuencia	Porcentaje
TGP		
Mayor o igual a 150	27	64.3%
Menor a 150	15	35.7%
Total	42	100%

TGP: Transaminasa glutámico pirúvica

Tabla 2. Rango tamaño del cálculo en pacientes con pancreatitis aguda biliar de enero a octubre Hospital Nacional Sergio Bernales 2015

Tamaño del cálculo biliar	Frecuencia	Porcentaje (%)
Menor de 5 mm	6	14.3%
5 a 10 mm	19	45.2%
Mayor de 10 mm	17	40.5%
Total	42	100%

Tabla 3. Rango tamaño del colédoco en pacientes con pancreatitis aguda biliar de enero a octubre Hospital Nacional Sergio Bernales 2015

Tamaño del Colédoco	Frecuencia	Porcentaje (%)
Mayor de 6 mm	10	23.8%
Menor o igual a 6 mm	32	76.2%
Total	42	100%

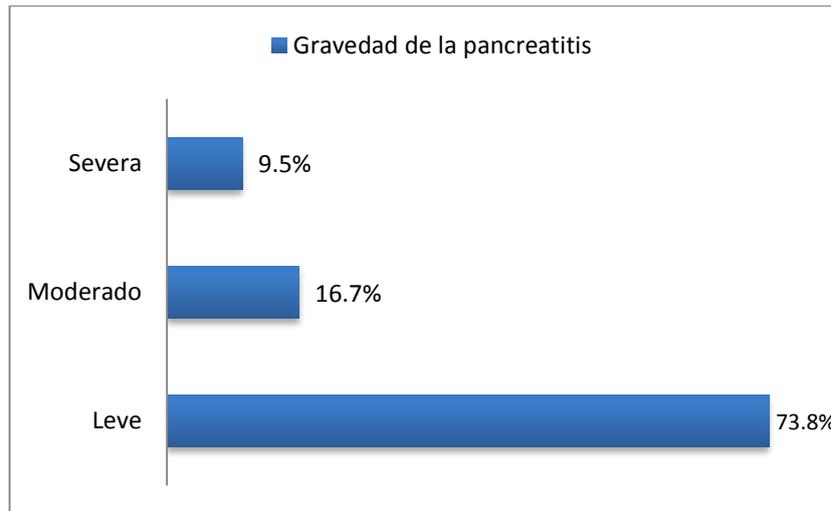


Figura 5. Clasificación según su severidad en pacientes con pancreatitis aguda biliar de enero a octubre Hospital Nacional Sergio Bernales 2015

Tabla 4. Pacientes con pancreatitis aguda biliar grupo A versus grupo B Hospital Nacional Sergio Bernales de enero a octubre 2015

Severidad pancreatitis aguda biliar	Frecuencia	Porcentaje (%)
LEVE (grupo A)	31	73.8
MODERADA y SEVERA (grupo B)	11	26.2
Total	42	100

Tabla 5. Índice neutrófilo/linfocito en pacientes con pancreatitis aguda biliar Hospital Nacional Sergio Bernales de enero a octubre 2015

NLR	Frecuencia	Porcentaje (%)
≤ 4.7	16	38.1
> 4.7	26	61.9
Total	42	100

Tabla 6. Relación entre índice neutrófilo/linfocito y severidad de la pancreatitis aguda biliar Hospital Nacional Sergio Bernales de enero a octubre 2015

			SEVERIDAD		Total
			A	B	
NLR	< 4.7	Recuento	15	1	16
		% dentro de SEVERIDAD	48.4%	9.1%	38.1%
		% del total	35.7%	2.4%	38.1%
	≤ 4.7	Recuento	16	10	26
		% dentro de SEVERIDAD	51.6%	90.9%	61.9%
		% del total	38.1%	23.8%	61.9%
Total	Recuento		31	11	42
	% dentro de SEVERIDAD		100%	100%	100%
	% del total		73.8%	26.2%	100%

$p = 0.02$; S = 91%, E = 49%, VPP = 39%, VPN = 94%

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

En el presente estudio, se obtuvieron datos epidemiológicos acerca de la pancreatitis aguda biliar como la media de edad al momento del diagnóstico que fue de 43.81 años (DS = 16.7), de los cuales el 76.2% fueron mujeres y el 23.8%, hombres, por lo que se determinó que los individuos más afectados por esta patología corresponden a sujetos de sexo femenino y de mediana edad (figura 1 y 2), lo cual es similar a lo presentado por otras publicaciones internacionales, en las que la incidencia de PAB es mayor en mujeres que en varones (69% versus 31%) (6, 11, 43). Estos hallazgos también coinciden con el estudio nacional realizado en el Hospital Cayetano Heredia, en la que se encontró 214 pacientes de sexo femenino (65%) y 115 de sexo masculino (35%) con una edad promedio de 45.5 ± 19.17 años y con valores dentro de un rango de 16 a 89 años (42).

Cabe mencionar que existe un estudio donde se menciona que los varones con litiasis biliar tienen mayor riesgo de desarrollar pancreatitis aguda; a pesar de esto, la incidencia es mayor en mujeres, debido a que en este grupo de pacientes hay una mayor prevalencia de litiasis vesicular (43). Por otro lado, datos estadísticos mencionan una mayor incidencia entre 50 y 70 años de edad, lo que aumenta tres veces más su incidencia en pacientes mayores de 75 años a diferencia de los menores a 20 años (6, 11), dato que se contrapone a lo encontrado en el presente estudio donde la edad promedio encontrada fue de 44 años, esto podría deberse a que nuestra población es más joven que en los lugares donde se desarrollaron dichos estudios.

Nuestro estudio evaluó, también, la presencia o ausencia del cólico biliar previo al evento de PAB, la cual es una manifestación típica de aquellos pacientes con patología biliar. Los resultados mostraron que solo el 64.3% (27/42) presentaron antecedente de cólico biliar y que un 35.7% (15/42) no presentaron episodios de cólico biliar previo (figura 4), lo cual es similar con lo reportado por Van Erpecum K en el 2006 donde concluye que alrededor de un 40% de los pacientes que presentaron PAB. Esta es la primera manifestación de la enfermedad por cálculos biliares (44).

En cuanto a la determinación de los niveles séricos la amilasa que son de utilidad en el diagnóstico de la pancreatitis aguda, nuestro estudio observó que el nivel promedio de amilasas de los 42 pacientes con PAB fue de 2053 UI; su punto medio está en 1471 con un rango entre 39 y 6403 (figura 4), lo cual difiere con los datos hallados por Lankisch et al., en 1999 donde encontraron que 21.9% de los pacientes que fueron, finalmente, diagnosticados con PAB tenían niveles de amilasa menos de tres veces el límite normal superior al ingreso.

En 1994, Tenner S et al. encontraron que el parámetro de laboratorio más útil para predecir pancreatitis aguda de etiología biliar fueron las concentraciones séricas elevadas de transaminasa glutámico pirúvica (TGP), en esa revisión la concentración de TGP sérica fue mayor o igual a 150 UI/L (aproximadamente tres veces su valor normal) con un valor predictivo positivo del 95% para el diagnóstico de pancreatitis biliar. Nuestro estudio halló que el 64.3% de los pacientes con PAB (27/42) presentaron valores de TGP mayor o igual a 150 UI/L (tabla 1).

Se sabe que existe riesgo mayor de desarrollar pancreatitis en pacientes con litos vesiculares de menor tamaño esto lo demuestra el estudio hecho por Venneman N et al., en 2005, en el que se halló que cálculos de menos 5 mm de diámetro pueden pasar por el conducto cístico y predisponen a mayor obstrucción en la ampolla que los cálculos más grandes ⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, en nuestro estudio solo el 14.3% de los pacientes con PAB (6/42) presentaron litos menor a 5mm, siendo los más frecuentes en presentación cálculos de 5 a 10 mm con un 45.2% (19/42), seguidos de un 40.5% por cálculos mayores a 10 mm (14/42) (tabla 2). Treinta y dos pacientes (76.2%) presentaron un diámetro de colédoco menor igual a 6 mm (tabla 3).

Recientemente, se revisó la clasificación Atlanta con el objetivo de incorporar conceptos modernos de la enfermedad enfocándose en una mejor evaluación clínica de la gravedad, la cual la clasifica en tres grupos: PA leve es la forma más común la cual no desarrolla falla orgánica ni complicaciones locales y/o sistémicas y usualmente se resuelve en la primera semana; PA moderadamente severa se define por la presencia de falla orgánica transitoria, complicaciones locales o

exacerbación de las comorbilidades y por último la PA severa se define por la presencia de falla orgánica persistente^(23,24); el presente estudio identificó 73.8% de casos leves, 16.7% casos moderadamente severos y 9.5% casos catalogados como severos (figura 5).

Cuando ubicamos a las pancreatitis agudas biliares en dos grupos: leves (grupo A) separadas de las moderadamente severas y severas (grupo B), las primeras resultan ser más frecuentes 73.8% (31/42) frente al 26.2% (11/42) del otro grupo. (Tabla 4)

El presente estudio utilizó como valor de corte un NLR mayor a 4.7, recomendado por Basem Azab en el 2011 publicado en *Pancreatology* como un indicador simple de gravedad en pacientes con pancreatitis aguda; sin embargo, en nuestro estudio se observó que la mayor parte de los pacientes con PAB tuvieron un NLR mayor 4,7 lo que representó un 61.9% (26/42) y 38.1% (16/42) con un NLR menor igual 4.7 (tabla 5) a pesar de tener más casos clasificados como leve (73.8%) (figura 5). Estos hallazgos pueden estar en relación a otros factores como la edad, presencia de comorbilidad que altere el valor del NLR y que no fue evaluado en nuestro estudio pero que podría ser un dato a tener en cuenta para una nueva investigación.

Por otro lado, al comparar el NLR con la severidad, se observó que la mayor parte de los pacientes con PA severa o moderadamente severa (grupo B) tenían un NLR mayor a 4.7 esto representó el 90.9% (10/11) y sólo el 9.1% (1/11) presentaron un NLR menor igual a 4.7; sin embargo, en el caso de las PAB leves (grupo A) también tuvieron un NLR alto pero en menor proporción 51.6% (16/31) con respecto al grupo B y un 48.4% (15/31) tuvieron un NLR menor a 4.7.

Estos resultados mostraron que existe asociación entre NLR y la severidad de la pancreatitis aguda biliar al ser aceptada con $p < 0.05$ (estadístico exacto de Fisher), pero con una sensibilidad y especificidad de 91% y 49% respectivamente, valor predictivo positivo de 39% y valor predictivo negativo de 94%. El bajo número de pacientes con pancreatitis aguda biliar severa en nuestro estudio hace que nuestros valores predictivos tengan resultados limitados en predecir la severidad, por el

contrario, tiene un alto valor predictivo negativo en descartar a los pacientes con pancreatitis aguda en sus formas más severas (moderadamente severa y severa).

Por otro lado, no se logró concluir si el NLR se correlaciona como un predictor independiente de mortalidad como en diversas patologías, ya que en nuestro estudio la muestra no contaba con casos mortales.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda biliar atendidos en el Hospital Sergio Bernales son de sexo femenino y presentan una media de edad de 44 años.

En cuanto a los antecedentes estudiados con relación a la presencia de cólico biliar este estudio observó que un 35% presenta PAB como primera manifestación de la enfermedad por cálculos biliares, datos que se correlaciona con estudios presentados anteriormente.

Nuestra investigación determinó que más de la mitad de pacientes con PAB (64.3%) presentaron valores de TGP por encima de 150 UI/L, un parámetro que podría considerarse como predictor de pancreatitis aguda de etiología biliar.

En relación al tamaño de los cálculos se obtuvo que un 45.2% de los pacientes con diagnóstico de PA de etiología biliar presentó un diámetro comprendido entre 5 a 10 mm, esto difiere con lo encontrado en la literatura donde mencionan que cálculos menores a 5 mm son significativamente más propensos a desarrollar PAB.

Las formas de presentación más frecuente según la clasificación de Atlanta para determinar severidad fueron los casos catalogados como leve (73.8%), seguido de los moderadamente severos (16.7%) y solo cuatro casos fueron de presentación severa (9.5%), no se reportó ningún caso mortal en nuestro estudio.

Nuestro estudio pudo determinar que existe relación estadísticamente significativa entre el NLR y la severidad de la pancreatitis aguda biliar con un valor $p < 0,05$, pero por tener un alto valor predictivo negativo el NLR tiene mayor valor en la identificación de pacientes con bajo riesgo de pancreatitis aguda biliar severa.

Se concluye que este índice tiene un valor limitado como un predictor de severidad en pancreatitis aguda biliar y debe ser utilizado con prudencia en la práctica clínica, prestando atención siempre a otros indicios de severidad que puedan presentar los pacientes.

RECOMENDACIONES

Se sugiere que este índice neutrófilo linfocito (NLR) pueda utilizarse para identificar pacientes con bajo riesgo de severidad al tener un valor predictivo negativo alto (94%) utilizando como valor estimado un NLR menor igual a 4.7.

Al tener una alta sensibilidad, pero baja especificidad este índice neutrófilo linfocito (NLR) se debe utilizar con prudencia en la práctica clínica, se recomienda tener en cuenta otras escalas ya valoradas como APACHE II, BISAP e identificar otros parámetros de severidad que puedan presentar los pacientes.

Otra recomendación sería comparar el índice neutrófilo linfocito con otros predictores de severidad para determinar mejor su utilidad.

Las limitaciones del estudio están relacionadas con su diseño, tipo descriptivo, comparativo retrospectivo, que establece solo asociaciones y no causalidad; por lo tanto, nuestras conclusiones son de tipo exploratorias y generadoras de hipótesis.

Al tener una muestra pequeña, hace que nuestros valores predictivos tengan resultados limitados en predecir la severidad, por lo que sugerimos que se realice un estudio prospectivo multicéntrico más grande, en el que se incluya casos de mortalidad, que confirme los datos obtenidos en este estudio.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Zahorec R Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5-14
2. Krivoruchko IA et al. The role of immune disorders in formation of local and systemic complications of severe acute pancreatitis. Klin Khir. 2003 Feb;(2):20-4
3. Naskalski JW et al. Correlation of peripheral blood monocyte and neutrophil direct counts with plasma inflammatory cytokines and TNF-alpha soluble receptors in the initial phase of acute pancreatitis. Adv Med Sci. 2007;52:129-34
4. Bhatti I et al. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. Am J Surg. 2010 Aug;200(2):197-203
5. Spark JI et al. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. J Vasc Surg. 2010 Sep;52(3):632-6
6. Van Geenen EJ, Van der Peet DL, Bhagirath P, Mulder CJ, Bruno MJ. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 7(9):495-502
7. Azab B et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. Pancreatology. 2011;11(4): 445–452
8. Suppiah A et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. J Gastrointest Surg. 2013 Apr;17(4):675-81
9. Azuma T et al. Preoperative neutrophillymphocyte ratio as an independent prognostic marker for patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2013;11(3): 337-41

10. Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2013; (15):13-7
11. Bohara TP, Parajuli A, Joshi MR. Role of biochemical investigation in prediction of biliary etiology in acute pancreatitis. *JNMA* 2013; 52(189):229-32
12. Surlin V1, Saftoiu A1, D1 Dumitrescu. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(44):16544-9
13. Akilli NB et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med.* 2014;32(12):1476-80
14. Gülen B et al. Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department. *World J Emerg Med.* 2015;6(1):29-33
15. Saliccioli JD et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care.* 2015;19;19:13
16. Cho JH, Kim TN, Kim SB. Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone. *BMC Gastroenterol.* 2015; 25 (15): 87
17. Sarles H. Revised classification of pancreatitis—Marseille 1984. *Dig Dis Sci.* 1985; 30(6):573-4
18. Vege, SS, Yadav, D, Chari, ST. Pancreatitis; En: Talley, NJ, Locke, GR, Saito, YA GI. *Epidemiology.* 1° ed. Malden, MA; Blackwell Publishing; 2007. 221-225 pp
19. Peery AF et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology.* 2012; 143(5):1179-87

20. Acevedo TA et al. Identificando a la Pancreatitis aguda severa. Rev. Gastroenterol (Perú); 2011; 31(3): 236-240
21. Cavallini G et al. Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Italy (ProInf-AISP): results on 1005 patients. Dig Liver Dis. 2004;36(3):205
22. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg. 1993;128(5):586-590
23. Banks PA. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102-111
24. Cerda LJ, Análisis de las nuevas clasificaciones de la pancreatitis aguda. Cirujano General 35(1) 16-18. [Internet] 2013. Extraído el 3 de Julio del 2015. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cirgen/cg-2013/cgs131h.pdf>
25. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, DiMagno EP, Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. Mayo Clin Proc. 1988; 63(5):466
26. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB, Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. Arch Intern Med. 2008;168(6):649
27. Gompertz M, et al. Mortalidad de la pancreatitis aguda: experiencia de 20 años en el Hospital Clínico Universidad de Chile. Rev Med Chile 2013; 141: 562-567
28. Toouli J et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17 (Supl.):15-39
29. Lerch MM et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. Gastroenterology. 1993;104(3):853
30. Venneman NG. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. Hepatology. 2005;41(4):738

31. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(10):1863
32. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med*. 1999;130(4 Pt 1):301
33. Seiki Kiriyaama. New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (2010) 17:24–36
34. David CW. Acute Pancreatitis *N Engl J Med* 2006;354:2142-50
35. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;159(4):343-7
36. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1309.
37. Scott T et al. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Feb;109(2):302
38. Singh VK et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1247.
39. Banks PA, Freeman ML. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379-400
40. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008; 57(12):1698
41. Helm JF et al. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut*. 1988; 29(10):1402
42. Y. Surco et al. Predicción Precoz de Severidad en Pancreatitis Aguda. *Rev. Gastroenterol. Perú* 32-3: 241-250. [Internet] 2012. Extraído el 28 de octubre del 2015. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rqp/v32n3/a02v32n3.pdf>

43. Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1991; 100: A296
44. Lee SP1, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1992 Feb 27;326(9):589-93
45. Van Erpecum KJ. Gallstone disease. Complications of bile-duct stones: Acute cholangitis and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(6):1139-52
46. Lankisch, P. G. et al. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 44, 542–544 (1999)
47. Venneman NG, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology*. 2005;41(4):73

ANEXOS

1. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° de Ficha: _____

Edad: _____ años

Sexo: 1. () Femenino 2. () Masculino

Antecedentes:

1. Tiempo litiasis vesicular (años) _____

(Si es menor de 1 año considerar como 0 años)

2. Cólico biliar previo: 1. Si () 2. No ()

3. Pancreatitis aguda previa: 1. Si () 2. No ()

Episodio Actual:

Ubicación del dolor

1. () Epigastrio

2. () Epigastrio + hipocondrio derecho

3. () Epigastrio + hipocondrio derecho + hipocondrio izquierdo

4. () Difuso

5. () Otra: _____

Datos de laboratorio

1. Amilasa: _____ UI/L

TGP (≥ 150 UI/L): 1. Si () 2. No ()

2. Hematocrito ($\geq 44\%$): 1. Si () 2. No ()

3. Bilirrubina: 1. < 1.7 mg/dL () 2. $1.7 - 4$ mg/dL () 3. > 4 mg/dL ()

Datos de la ecografía abdominal

1. Tamaño del cálculo:

1. < 5 mm () 2. 5 mm – 10 mm () 3. > 10 mm ()

2. Diámetro del colédoco (> 6 mm):

1. Si () 2. No ()

Sistemas pronósticos de severidad

1. Puntuación APACHE II: 1. < 8 pts. () 2. ≥ 8 pts. ()

2. SIRS: 1. Si () 2. No ()

3. Índice Neutrófilo/Linfocito (NLR): 1. < 3.6 () 2. $3.6 - 7.5$ () 3. ≥ 7.6 ()

(Recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, redondear con un decimal)

Gravedad de la Pancreatitis Aguda (según criterios de Atlanta 2012)

1. Leve () 2. Moderada () 3. Severa ()

Mortalidad

1. Si () 2. No ()

2. Puntuación APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Examination)

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si $FiO_2 \geq 0.5$ (AaDO ₂) Si $FiO_2 \leq 0.5$ (paO ₂)	> 499	350-499	200-349		< 200				
					> 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
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K 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 (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
55 - 64	3			Enfermedad crónica:					
65 - 74	5			Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
≥ 75	6			Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NVHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
				Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					

3. Escala Marshall modificada

Table 1 Modified Marshall scoring system for organ dysfunction

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal*					
(serum creatinine, μmol/l)	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
(serum creatinine, mg/dl)	<1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9
Cardiovascular (systolic blood pressure, mm Hg)†	>90	<90, fluid responsive	<90, not fluid responsive	<90, pH<7.3	<90, pH<7.2
For non-ventilated patients, the FiO ₂ can be estimated from below:					
Supplemental oxygen (l/min)	FiO₂ (%)				
Room air	21				
2	25				
4	30				
6-8	40				
9-10	50				

A score of 2 or more in any system defines the presence of organ failure.

*A score for patients with pre-existing chronic renal failure depends on the extent of further deterioration of baseline renal function. No formal correction exists for a baseline serum creatinine ≥134 μmol/l or ≥1.4 mg/dl.

†Off inotropic support.