

**IMPORTANCIA DEL FALLO ORGÁNICO DE INICIO
EN LA EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA**



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Departament de Medicina
Programa Doctorado 260-S

Francisco Javier Lizarraga Purroy

Directores:

Isabel Pascual Moreno
Miguel Mínguez Pérez
Francisco Mora Miguel

ISABEL PASCUAL MORENO, Doctora por la Universitat de València

MIGUEL MÍNGUEZ PÉREZ, Profesor Titular, Facultad de Medicina. Departamento de Medicina. Universitat de València

FRANCISCO MORA MIGUEL, Catedrático. Facultad de Enfermería y Podología. Universitat de València

CERTIFICAN:

Que D. Francisco Javier Lizarraga Purroy, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral titulada “IMPORTANCIA DEL FALLO ORGÁNICO DE INICIO EN LA EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA” que, en el momento actual, está finalizada y en disposición de ser defendida públicamente para la obtención del Grado de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos en Valencia a veinte de octubre de dos mil quince.

Fdo: Dra. Isabel Pascual
Moreno

Fdo: Prof. D. Miguel
Mínguez Pérez

Fdo: Prof. D. Francisco
Mora Miguel

AGRADECIMIENTOS

A Isabel Pascual por todas las horas, incontables horas, que has dedicado a la elaboración y dirección de esta tesis; por tu constancia y tu minuciosidad en las correcciones y por sacarme más de una sonrisa entre comentarios rojos y verdes. Muchas gracias por tu inagotable capacidad de perfeccionamiento.

A Miguel Mínguez por el importante apoyo que has sido en los momentos difíciles, que con tu paciencia, tu conocimiento y tu trabajo, hemos superado. Muchas gracias por tu calidad humana y profesional.

A Paco Mora por esa visión tuya, siempre inteligente y tan práctica. Muchas gracias por tus recomendaciones y consejos en la dirección y revisión de este trabajo.

A Carmen González, sólo tengo palabras de agradecimiento y cariño por tu generosa y desinteresada ayuda durante tantas mañanas y tardes. Casi 50 páginas de resultados en los que tu aportación y tus explicaciones han sido imprescindibles para su realización.

A Gemma, compañera, amiga y casi hermana. Por todo el tiempo que has dedicado a la elaboración de la base de datos y en nuestro proyecto de tesis, esta tesis es tan tuya como mía.

A todos los compañeros de servicio, que han colaborado y ayudado en la recogida de datos, especialmente a Rosana y a Ramón por tantas tardes rodeados de historias clínicas, sentados frente al ordenador, introduciendo pacientes y a Joan, por tu excelencia en tu trabajo y dedicación.

Quiero acabar mis agradecimientos contigo Adolfo, que has sido origen y eres pilar y motivación fundamental en el final de esta tesis. Estás en todas las horas pasadas, en cada página, en cada palabra. Gracias.

A mis padres y hermanas
por vuestro cariño y vuestra fe

A Laura

por tu generosidad en todo

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	11
A. PANCREATITIS AGUDA	12
1. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN	12
2. EPIDEMIOLOGÍA	14
3. ETIOLOGÍA	14
4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	16
5. DIAGNÓSTICO DE LA PA	18
6. COMPLICACIONES LOCALES Y SU DIAGNÓSTICO	19
7. FALLO ORGÁNICO	21
8. TRATAMIENTO	22
9. PRONÓSTICO	24
B. MARCADORES PRONÓSTICOS EN LA PA	25
1. SISTEMAS DE PUNTUACIÓN MULTIFACTORIALES	26
1.1 Ranson	26
1.2 Glasgow	28
1.3 APACHE-II	29
1.4 BISAP	29
2. TÉCNICAS DE IMAGEN	31
3. MARCADORES BIOQUÍMICOS	33
C. EL FALLO ORGÁNICO EN LA EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA	35
1. INCIDENCIA DEL FALLO ORGÁNICO EN LA PA	35
2. INFLUENCIA DEL FALLO ORGÁNICO EN LA EVOLUCIÓN DE LA PA	36
3. ASOCIACIÓN ENTRE NECROSIS PANCREÁTICA, FALLO ORGÁNICO Y MORTALIDAD EN LA PA	39
3.1 Estudios que analizan la asociación de la extensión de la necrosis, fallo orgánico y mortalidad	39
3.2 Estudios que analizan la asociación de la infección de la necrosis, fallo orgánico y mortalidad	42
4. IMPORTANCIA DEL CARÁCTER DINÁMICO DEL FALLO ORGÁNICO EN LA PA	44
5. NUEVAS CLASIFICACIONES DE GRAVEDAD EN LA PA	48
5.1 Revisión de la Clasificación de Atlanta	48
5.2 Clasificación de Gravedad por Determinantes	49
D. JUSTIFICACIÓN DE NUESTRO ESTUDIO	51

HIPÓTESIS	54
OBJETIVOS	56
MATERIAL Y MÉTODOS	58
A. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	59
B. PACIENTES	59
C. MÉTODOS	60
1. PROTOCOLO CLÍNICO-TERAPÉUTICO DURANTE EL INGRESO TRAS EL DIAGNÓSTICO DE PA	60
2. VARIABLES ANALIZADAS	65
2.1 Datos demográficos	65
2.2 Etiología	65
2.3 Factores de riesgo	66
2.4 Datos analíticos	68
2.5 Estudio radiológico	68
2.6 Complicaciones locales	69
2.7 Fallo orgánico y fallo orgánico de inicio	69
2.8 Tiempo de estancia hospitalaria	71
2.9 Variables de desenlace adverso	71
3. ASPECTOS ÉTICOS	71
4. ESTUDIO ESTADÍSTICO	72
4.1 Cálculo tamaño muestral	72
4.2 Metodología estadística	72
RESULTADOS	77
A. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO	78
1. FACTORES DEMOGRÁFICOS	78
1.1 Edad.	78
1.2 Género	79
2. ETIOLOGÍA DE LA PA	80
3. FACTORES DE RIESGO	81
3.1 Comorbilidad	81
3.2 IMC (kg/m ²)	83
4. FALLO ORGÁNICO	85
4.1 Fallo orgánico global	85
4.2 Clasificación del fallo orgánico según el momento de instauración	85
4.3 Clasificación del fallo orgánico de inicio	86
5. ESTUDIO RADIOLÓGICO	91
6. COMPLICACIONES LOCALES	93
7. INGRESO EN UCI	94
8. TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA	95

9.MORTALIDAD	95
9.1 Relación de la mortalidad con la presencia de complicaciones locales	96
9.2 Relación de la mortalidad con la aparición de fallo orgánico	97
9.3 Relación de la mortalidad con la aparición de fallo orgánico y necrosis pancreática infectada	98
9.4 Causas de mortalidad	99
B. ESTUDIO ANALÍTICO COMPARANDO PACIENTES CON FALLO ORGÁNICO DE INICIO (PERSISTENTE/TRANSITORIO) vs PACIENTES SIN FALLO ORGÁNICO DE INICIO.	101
1.RELACIÓN ENTRE FALLO ORGÁNICO DE INICIO (PERSISTENTE/TRANSITORIO) Y DATOS DEMOGRÁFICOS	101
2.RELACIÓN ENTRE FALLO ORGÁNICO DE INICIO (PERSISTENTE/TRANSITORIO) Y ETIOLOGÍA DE LA PA	102
3.RELACIÓN ENTRE FALLO ORGÁNICO DE INICIO (PERSISTENTE/TRANSITORIO) Y FACTORES DE RIESGO	103
4.RELACIÓN ENTRE FALLO ORGÁNICO DE INICIO Y ANALÍTICA AL INGRESO (EN URGENCIAS) Y A LAS 24 HORAS	104
4.1 Analítica al ingreso	106
4.2 Analítica a las 24 horas	107
5.RELACIÓN ENTRE FALLO ORGÁNICO DE INICIO (PERSISTENTE/TRANSITORIO) Y HALLAZGOS EN LA TC	108
6.RELACIÓN ENTRE FALLO ORGÁNICO DE INICIO (PERSISTENTE/TRANSITORIO) Y COMPLICACIONES LOCALES	111
6.1 Necrosis pancreática	112
6.2 Necrosis pancreática infectada	114
6.3 Pseudoquiste	114
6.4 Absceso pancreático	116
7.RELACIÓN ENTRE FALLO ORGÁNICO DE INICIO (PERSISTENTE/TRANSITORIO) E INGRESO EN UCI	117
8.RELACIÓN ENTRE FALLO ORGÁNICO DE INICIO (PERSISTENTE/TRANSITORIO) Y TIEMPO ESTANCIA HOSPITALARIA.	117
9.RELACIÓN ENTRE FALLO ORGÁNICO DE INICIO Y MORTALIDAD	118
C. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS PARÁMETROS QUE SE ASOCIAN AL DESARROLLO DE FALLO ORGÁNICO DE INICIO	119
1. APARICIÓN DE FALLO ORGÁNICO DE INICIO	119
2. DESARROLLO DE FALLO ORGÁNICO DE INICIO PERSISTENTE	121
D. FACTORES QUE FAVORECEN DESENLACE ADVERSO (INGRESO UCI, MORTALIDAD)	123
1.INGRESO UCI	123
2.MORTALIDAD	125

DISCUSIÓN	128
1. VALORACIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO	130
1.1 Datos demográficos	131
1.2 Etiología	132
1.3 Factores de riesgo	132
1.4 Fallo orgánico	133
1.5 Complicaciones locales	134
1.6 Tiempo de estancia hospitalaria	134
1.7 Ingreso en UCI	135
1.8 Mortalidad	135
2. ¿EXISTEN FACTORES PREDICTIVOS DE LA APARICIÓN DE FALLO ORGÁNICO DE INICIO Y DE DESARROLLO DE FALLO ORGÁNICO DE INICIO PERSISTENTE?	136
2.1 Aparición del fallo orgánico de inicio	136
2.2 Persistencia del fallo orgánico de inicio	139
3. ¿EXISTEN DATOS ANALÍTICOS AL INGRESO O A LAS 24 HORAS PREDICTIVOS DE LA APARICIÓN DE FALLO ORGÁNICO DE INICIO Y DE DESARROLLO DE FALLO ORGÁNICO DE INICIO PERSISTENTE?	140
3.1 Analítica de ingreso	140
3.2 Analítica a las 24 horas	141
4. ¿ESTÁ ASOCIADO EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES LOCALES A LA PRESENCIA O NO DE FALLO ORGÁNICO DE INICIO Y A SU DURACIÓN EN EL TIEMPO (PERSISTENTE/TRANSITORIO)?	142
4.1 Hallazgos en la TC	143
4.2 Necrosis y extensión de la necrosis	144
4.3 Necrosis pancreática infectada	148
4.4 Pseudoquiste	149
4.5 Absceso	150
5. ¿ESTÁ ASOCIADO EL TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA A LA PRESENCIA O NO DE FALLO ORGÁNICO DE INICIO Y A SU DURACIÓN EN EL TIEMPO (PERSISTENTE/TRANSITORIO)?	151
6. ¿ESTÁ ASOCIADO EL INGRESO EN UCI A LA PRESENCIA O NO DE FALLO ORGÁNICO DE INICIO Y A SU DURACIÓN EN EL TIEMPO (PERSISTENTE/TRANSITORIO)?	152
7. ¿ESTÁ ASOCIADA LA MORTALIDAD DE LA PA A LA PRESENCIA O NO DEL FALLO ORGÁNICO DE INICIO Y A SU DURACIÓN EN EL TIEMPO (PERSISTENTE/TRANSITORIO)?	153
8. ¿CUÁL ES LA CONTRIBUCIÓN DEL FALLO ORGÁNICO DE INICIO, DIFERENCIANDO ENTRE TRANSITORIO Y PERSISTENTE, Y DE LA PRESENCIA DE NECROSIS PANCREÁTICA INFECTADA EN LA MORTALIDAD DE LA PA?	154
CONCLUSIONES	156
BIBLIOGRAFÍA	159

INTRODUCCIÓN

A. PANCREATITIS AGUDA

1. Concepto y clasificación

La pancreatitis aguda (PA) se define como un proceso inflamatorio agudo de la glándula pancreática, que cursa habitualmente con edema de la glándula, congestión vascular e infiltración de leucocitos neutrófilos, acompañándose en ocasiones por la presencia de necrosis tanto del parénquima como de la grasa peripancreática, con implicación variable de otros tejidos regionales o de órganos distantes.

A medida que se ha ido conociendo la etiopatogenia y la evolución de la PA y con la mejora de las técnicas de imagen, se han desarrollado distintas clasificaciones, buscando diferenciar la gravedad y el pronóstico. La primera tuvo lugar en 1965 en Marsella ⁽¹⁾ donde se establecieron los criterios para definir y diferenciar la PA y la pancreatitis crónica (PC), estableciéndose cuatro categorías: PA, PA recidivante, PC y PC recidivante.

Ante la complejidad técnica que existía para diferenciar los episodios recidivantes de PA de los de PC y la falta de consenso en la práctica clínica, veinte años después se simplificó la clasificación, dividiendo los episodios en PA y PC ⁽²⁾. Dos años después se realizó una segunda revisión de la clasificación de Marsella ⁽³⁾ poniendo de relevancia la importancia de los factores etiológicos en el curso de la pancreatitis, así como la mejoría en el diagnóstico radiológico de las complicaciones peripancreáticas.

En 1992, en Atlanta (Georgia, USA), se estableció una nueva definición de PA y un cambio en la clasificación de la gravedad y de las complicaciones ⁽⁴⁾, que han sido aceptadas de forma global por los clínicos hasta muy recientemente. De acuerdo con la Clasificación de Atlanta, se acepta que cualquier episodio de pancreatitis debe clasificarse como agudo, salvo que en ese momento quede establecido claramente el diagnóstico de pancreatitis crónica. Posteriormente se aceptó alguna modificación en la Conferencia de Consenso de Santorini en 1999 ⁽⁵⁾.

Según la Clasificación de Atlanta de 1992, se define **PA leve** como aquella que no se asocia a complicaciones locales ni fallo orgánico, con mínima o ninguna disfunción orgánica y una recuperación sin incidencias. La **PA grave** se asocia a fallo orgánico y/o complicaciones locales (tabla 1). Además de definir los procesos leve y grave, se remarcó la validez y utilidad de los criterios de Ranson ⁽⁶⁾ y APACHE II ⁽⁷⁾ en el pronóstico de la PA.

FALLO ORGÁNICO	COMPLICACIONES LOCALES
Shock: PAS <90mmHg	Necrosis pancreática
Insuficiencia respiratoria: paO2 ≤ 60mmHg	Pseudoquiste pancreático
Insuficiencia renal: Creatinina > 2 mg/d tras hidratación	Absceso pancreático
Hemorragia digestiva: > 500 ml en 24h	
OTRAS COMPLICACIONES SISTÉMICAS	
Coagulación intravascular diseminada: Plaquetas ≤ 100.000/mm ³ Fibrinógeno < 1g/l PDF > 80 µg/ml	
Hipocalcemia: Ca < 7.5 mg/dl	
SIGNOS PRONÓSTICOS TEMPRANOS DESFAVORABLES	
≥ 3 signos de Ranson	
≥ 8 puntos APACHE-II	

Tabla 1. Clasificación de Atlanta: Criterios para el diagnóstico de PA grave. PAS: presión arterial sistólica; paO2: presión arterial de oxígeno; PDF: productos de degradación del fibrinógeno ⁽⁴⁾.

Recientemente se han publicado dos nuevas clasificaciones de gravedad de la PA, establecidas por consenso internacional: la Revisión de la Clasificación de Atlanta ⁽⁸⁾ y la Clasificación de Gravedad por Determinantes ⁽⁹⁾, donde se redefinen los criterios de gravedad de la PA, destacando el carácter dinámico del fallo orgánico y su importancia en la evolución de la PA. En la Revisión de la Clasificación de Atlanta también se ha realizado un cambio en la definición de las complicaciones locales.

2. Epidemiología

Se estima que la PA tiene una incidencia que varía entre 4.8-73.4 casos por 100000 habitantes/año en países occidentales ⁽¹⁰⁾. En Estados Unidos ingresan 275000 pacientes al año por PA ⁽¹¹⁾. Estudios recientes han observado un aumento progresivo en la incidencia de la PA. Una revisión de los datos epidemiológicos entre 1988 y 2003 del National Hospital Discharge Survey ⁽¹²⁾ observó un incremento en los ingresos hospitalarios por PA de 40 por 100000 en 1998 a 70 por 100000 en 2002.

En España, se diagnostican de 25-50 casos/100000habitantes/año ⁽¹³⁾, supone entre el 1-4% de todos los ingresos hospitalarios y es, en muchos hospitales, la causa más frecuente de ingreso por enfermedad digestiva ⁽¹⁴⁾.

3. Etiología

La PA puede desencadenarse o asociarse a muy diversas etiologías o condiciones (tabla 2).

TOXICO-METABÓLICAS	MECÁNICAS	OTRAS
Alcohol	Litiasis biliar	Isquemia
Hiperlipemia	Obstrucción periamпуляр	Iatrogenia
Fármacos	Disfunción de Oddie	Infección
Organo-fosforados	Fibrosis quística	Hereditaria
Otros tóxicos	Páncreas divisum	Autoinmune

Tabla 2. Causas de PA ⁽¹⁵⁾.

La PA de origen biliar representa aproximadamente el 50% de los casos, el 20-25% tienen una etiología etílica y el resto de etiologías representan en torno a un 5%. Aproximadamente en el 20% de las PA no es posible objetivar causa alguna desencadenante y se denominan PA idiopáticas ^(16,17).

- Etiología biliar: Requiere la visualización de litiasis, barro biliar o microlitiasis mediante una prueba de imagen o la detección de microcristales en el análisis microscópico de la bilis.
- Etiología etílica: La ingesta diaria de alcohol debe ser >40 gr/día en mujeres y >60 gr/día en hombres, durante un período mínimo de cinco años para considerar el alcohol como un potencial factor causal.
- Hipertrigliceridemia: Se considera que se requieren niveles de triglicéridos superiores a 1000 mg/dl para poder desencadenar una PA ⁽¹⁸⁾.
- Medicamentosa: Muy diversos fármacos se han visto implicados en la etiología de la PA. En la tabla 3, se reseñan los de mayor relevancia ⁽¹⁹⁾.

FÁRMACOS POTENCIALES CAUSALES DE PA	
Clase I (se asocian a 20 o más casos de PA descritos y un positivo por re-exposición)	Clase II (se asocian a 10 o 20 casos de PA descritos con o sin re-exposición)
Acido valproico, asparaginasa, azatioprina, citarabina, didasonida, esteroides, estrógenos, furosemida, mesalazina, mercaptopurina, opiodes, pentamidina, sulfasaxalazina, sulindac, tetraciclina, trimetoprim-sulfametoxazol.	Carbamazemina, ciclopentiazida, cisplatino, enalapril, eritromicina, fenformina, hidroclorotiacida, interferón, lamivudina, octreótido, paracetamol, rifampicina.

Tabla 3. Fármacos potenciales causales de PA ⁽¹⁹⁾.

- Causas infecciosas: Muchos agentes infecciosos pueden ser factores causales de pancreatitis aguda (virus de la parotiditis, virus Coxsackie...) sin conocerse el mecanismo patogénico. Se cree que las PA producidas por parásitos (Áscaris, Clonorchis) se deben a obstrucción del conducto pancreático.
- Páncreas divisum: Es la anomalía congénita más frecuente del páncreas. La relación entre la PA y páncreas divisum es controvertida. La incidencia de páncreas divisum es la misma en los pacientes con pancreatitis y sin ella ⁽²⁰⁾. Por ello, algunos autores sugieren que debido a la alta prevalencia del páncreas divisum en la población general, la relación de la PA con el páncreas divisum se trataría más de una coincidencia que de una causa-efecto ⁽²¹⁾.
- Cáncer de páncreas: Aproximadamente en el 3% de los pacientes con carcinoma de páncreas se ha descrito PA ⁽²²⁾.

4. Manifestaciones clínicas

La PA cursa típicamente con dolor de inicio súbito en epigastrio ⁽²³⁾, que alcanza su cénit en 10-30 minutos, es constante y continuo, sin carácter cólico, puede disminuir con la

flexión ventral del tronco, y es frecuente que irradie hacia la espalda en forma de banda o cinturón. En la mayor parte de los casos (90%) el dolor abdominal se acompaña de náuseas y vómitos ⁽²⁴⁾ que no alivian el dolor. También puede iniciarse con dolor en otras localizaciones (menos frecuentemente), como mesogastrio, cuadrante superior derecho y, con menos frecuencia, en cuadrante superior izquierdo (en las PA que afectan a la cola pancreática) o hemiabdomen inferior (por diseminación del exudado pancreático) ⁽¹⁶⁾.

En la exploración clínica inmediata el hallazgo característico es el dolor a la palpación abdominal en epigastrio o de forma difusa, que varía desde una mínima molestia hasta la presencia de signo de rebote con defensa abdominal importante. Otro hallazgo común es la presencia de distensión abdominal, secundaria a íleo paralítico, que se manifiesta también por la disminución o ausencia de ruidos intestinales.

La exploración física general puede demostrar (fundamentalmente en las PA graves) deterioro del estado general, taquicardia, taquipnea o fiebre, como manifestaciones del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). El paciente puede presentar ictericia debida a obstrucción biliar por coledocolitiasis o por edema de la cabeza de páncreas ⁽¹⁵⁾. Muy ocasionalmente, en algunos pacientes, se puede observar la presencia de equimosis en los flancos (signo de Grey-Turner) o periumbilical (signo de Cullen) ⁽²⁵⁾ por extravasación de exudado pancreático hemorrágico que, generalmente se asocia a mal pronóstico.

En la PA leve el cuadro es autolimitado con escasa repercusión sistémica, mientras que en la PA grave aparecen complicaciones locales y/o sistémicas (definidas previamente en la Clasificación de Atlanta de 1992). El fallo orgánico suele aparecer precozmente (en las primeras 48h) con las manifestaciones clínicas propias del órgano afectado. A partir de la segunda semana puede aparecer fiebre de características sépticas (en forma de picos vespertinos, asociada a escalofríos) por infección de necrosis pancreática ⁽²⁶⁾.

5. Diagnóstico de la PA

El diagnóstico de PA se basa en la presencia de dolor abdominal compatible con PA junto con elevación de los niveles de enzimas pancreáticos en suero, 3 veces por encima del valor normal y/o la presencia de alteraciones radiológicas compatibles ⁽⁸⁾.

La PA se diagnostica en la mayoría de los casos por el aumento de amilasa con un cuadro clínico compatible ^(16,27). La amilasa se eleva en las 6-12 primeras horas del episodio de pancreatitis y permanece elevada durante 3-5 días en las PA leves ⁽²⁸⁾. Hay que tener presente que la determinación de amilasa en suero puede presentar varios problemas; entre ellos, la posibilidad de que la hiperamilasemia obedezca a causa extrapancreática, dado que el páncreas no es la única fuente de amilasa. En otras ocasiones, puede haber episodios de PA que cursen con niveles normales o casi normales de amilasa, como son: reagudización en caso de pancreatitis crónica, PA asociada a hipertrigliceridemia ⁽²⁹⁾ y PA de más de 72 horas de evolución.

Pese a estos condicionantes, se considera que la elevación de los niveles de amilasa por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad en el contexto clínico adecuado, es indicativa de PA ⁽²⁸⁾.

La determinación de lipasa en suero presenta mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de PA que la amilasa, ya que persiste elevada durante más tiempo que la amilasa y la mayoría de la lipasa encontrada en el suero es producida por el páncreas ⁽²⁷⁾.

En el proceso diagnóstico de la PA, son fundamentales las pruebas radiológicas:

- La radiografía simple de abdomen tiene poco valor para el diagnóstico de PA, pero debe realizarse en todo paciente con sospecha clínica; es útil para el diagnóstico diferencial con otras causas de dolor abdominal (obstrucción intestinal o perforación) o para valorar complicaciones asociadas, como el íleo paralítico. La radiografía de tórax también debe realizarse siempre en pacientes con sospecha de

PA, ya que permite la valoración de complicaciones pulmonares (derrame pleural)⁽³⁰⁾.

- La visualización del páncreas mediante ecografía abdominal tiene poco rendimiento diagnóstico, ya que sólo se puede valorar la glándula pancreática en el 25-50% de los pacientes con PA, debido a la presencia de gas intestinal interpuesto; cuando se consigue visualizar, se observa un páncreas aumentado de tamaño e hipoecoico⁽⁵⁾. La mayor utilidad de la ecografía abdominal es la valoración de patología biliar para la detección de colelitiasis, coledocolitiasis o dilatación de la vía biliar.

- La tomografía computarizada (TC) es la técnica de imagen más útil para el diagnóstico de la PA y de sus complicaciones, ya que permite valorar la presencia de alteraciones en la glándula pancreática. Está indicada su realización en el diagnóstico de la PA fundamentalmente en aquellos casos en los que los datos clínicos y analíticos no son concluyentes, para confirmar el diagnóstico y establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de dolor abdominal como perforación o isquemia intestinal⁽³¹⁾. Entre los signos diagnósticos de PA se encuentran el engrosamiento de la glándula, infiltrados peripancreáticos, colecciones líquidas peripancreáticas y áreas no realzadas por el contraste (necrosis)⁽³²⁾.

6. Complicaciones locales y su diagnóstico

La utilización de la TC con contraste intravenoso (i.v) permite diagnosticar las complicaciones locales de la PA. La TC debe realizarse tras la administración de contraste i.v a razón de 3 ml/s, tomando imágenes del área pancreática a intervalos de al menos 5 mm, seguido de un estudio en fase portal. Con esta técnica se pretende detectar la presencia de áreas pancreáticas sin intensificación, que se consideran necrosis si son mayores de 3 cm de diámetro. En fases iniciales pueden observarse áreas de baja captación que en ocasiones

se diagnostican erróneamente como áreas necróticas, cuando en realidad corresponden a zonas de edema pancreático ⁽³¹⁾.

En los casos en que exista contraindicación para la utilización de contrastes yodados intravenosos, la resonancia magnética (RM) es una técnica que presenta unos resultados similares a la TC para el diagnóstico de necrosis pancreática y otras complicaciones locales. Además tiene mayor sensibilidad en el diagnóstico de coledocolitiasis.

Las complicaciones locales definidas en la Clasificación de Atlanta (1992) son las siguientes:

- Necrosis pancreática: Se define como un área difusa o focal de parénquima pancreático no viable, que suele estar asociada a necrosis de la grasa peripancreática. La TC dinámica con contraste i.v es la técnica de imagen de elección para su diagnóstico, siendo necesario que el área de parénquima pancreático sin contraste sea mayor del 30% (o mayor de 3 cm). Esta técnica es capaz de diagnosticar más del 90 % de las necrosis pancreáticas ⁽³³⁾. Es importante realizar la TC pasadas al menos 72-96 horas desde el inicio de la PA para la correcta valoración de la necrosis. La necrosis pancreática no está completamente establecida hasta los 4-10 días ⁽¹⁶⁾.
- Pseudoquiste pancreático: Es una colección de jugo pancreático delimitada por una pared de tejido fibroso o de tejido de granulación (no un límite epitelial) que aparece como consecuencia de un episodio de PA y que para su formación requiere al menos 4 semanas desde el inicio de la pancreatitis. La presencia de una pared bien delimitada, formada por tejido fibroso o de granulación, es lo que diferencia al pseudoquiste de las colecciones líquidas en la PA. Suele ser rico en enzimas pancreáticos y en la mayoría de las ocasiones es estéril.
- Absceso pancreático: Es una colección bien delimitada de pus, habitualmente próxima al páncreas, que no contiene restos sólidos ni tejido necrótico y que aparece como consecuencia de un episodio de PA o un traumatismo pancreático.

- Necrosis pancreática infectada (NPI): Se define como la presencia de bacterias y/o hongos en la necrosis pancreática. La infección del páncreas y de tejidos peripancreáticos tiene lugar aproximadamente en el 30% de las PA necrotizantes ^(34,35). La infección de la necrosis pancreática suele instaurarse a partir de la segunda-tercera semana de evolución de la PA. Es frecuente que se asocie a fallo orgánico y sepsis ⁽³⁶⁾. Se sospecha infección de la necrosis cuando un paciente con PA y diagnóstico de necrosis pancreática, desarrolla a partir de la segunda semana un proceso séptico, fiebre, leucocitosis, SIRS y/o fallo orgánico. El diagnóstico de la necrosis pancreática infectada se establece mediante cultivo microbiológico de la muestra obtenida mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) o por hallazgo de aire en áreas de necrosis pancreática en la TC abdominal. En la actualidad, el cambio en la tendencia terapéutica a abordajes menos agresivos ⁽³⁷⁾ ha ido disminuyendo el uso de la PAAF, de modo que si se va a realizar tratamiento con drenaje endoscópico o percutáneo, no se realiza PAAF antes (si no va a modificar la decisión terapéutica) y se obtiene muestra para cultivo microbiológico durante el procedimiento. La alteración de la barrera intestinal con la consiguiente translocación bacteriana se ha señalado como uno de los principales mecanismos del desarrollo de la infección de la necrosis. Los principales microorganismos aislados son gramnegativos (procedentes del intestino por translocación bacteriana). La presencia de hongos es menos frecuente y su presencia suele estar asociada al uso de antibióticos de amplio espectro ⁽¹⁵⁾.

7. Fallo orgánico

Según la Clasificación de Atlanta de 1992, la PA grave se define por la presencia de complicaciones locales y/o sistémicas, entendiendo como complicación sistémica la presencia de uno o varios fallos orgánicos ⁽⁴⁾. Las definiciones de Fallo orgánico (FO) en la Clasificación Atlanta de 1992 se especifican en la tabla 1.

8. Tratamiento

El tratamiento médico actual de la PA es fundamentalmente de sostén, que incluye reposición hidroelectrolítica, mantenimiento de la función respiratoria, renal y cardiovascular; que en ocasiones puede requerir monitorización en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Los objetivos del tratamiento son reducir la morbilidad y la mortalidad, intentando limitar las complicaciones sistémicas y prevenir la necrosis e infección pancreática ⁽³¹⁾.

- PA leve

La PA leve se trata de una enfermedad autolimitada, que presenta un pronóstico excelente, con una mortalidad mínima (cerca al 0%) ⁽¹⁸⁾ por lo que puede tratarse en una sala de hospitalización general, con monitorización básica de frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura y diuresis. El tratamiento consiste en la administración de analgesia, reposición hidroelectrolítica y mantenimiento en dieta absoluta en fases precoces hasta que se recupere el funcionalismo intestinal (desaparición del flegmón parálisis) ⁽¹⁵⁾.

Con estas medidas la mayoría de los pacientes se recuperan clínicamente, pudiéndose reinstaurar la ingesta y estar en condiciones de ser dado de alta en 3-7 días.

- PA grave

En la PA grave el manejo terapéutico exige mayor control e intensidad, con medidas para evitar o limitar la aparición de complicaciones sistémicas, así como para prevenir el desarrollo de necrosis y la infección pancreática, por lo que puede ser necesario su ingreso en unidades de cuidados intensivos ⁽¹⁶⁾.

La reposición hidroelectrolítica precoz, junto a una correcta oxigenación, es crucial en la prevención de complicaciones sistémicas ⁽¹⁶⁾. La reposición hidroelectrolítica es importante para reemplazar el volumen perdido por redistribución a tercer espacio, sudoración o vómitos, para lo cual es necesario controlar la diuresis y evitar una sobrecarga

de volumen; para ello, es necesario realizar un balance hídrico diario y auscultar las bases pulmonares para detectar precozmente estasis pulmonar. La reposición hidroelectrolítica adecuada es un punto básico en las primeras 48 horas, ya que si aparece hipovolemia la microcirculación pancreática puede verse comprometida, con un aumento de la inflamación local y con riesgo de progresión hacia necrosis pancreática ^(38,39). La fluidoterapia adecuada tiene como objetivo analítico corregir los niveles de urea y hematocrito.

El mantenimiento de una correcta oxigenación es primordial para la prevención de complicaciones, por lo que se recomienda monitorizar la saturación de oxígeno. Es conveniente conseguir una saturación superior a 95%, administrando oxígeno mediante oxigenoterapia no invasiva inicialmente y, en caso necesario, mediante intubación endotraqueal y ventilación mecánica ⁽¹⁸⁾.

En el transcurso de una PA grave pueden desarrollarse diferentes complicaciones cardiovasculares (insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, arritmias cardiacas y shock). Si la hipotensión persiste a pesar de una correcta reposición hidroelectrolítica se requiere administrar drogas vasoactivas ⁽¹⁶⁾.

El manejo de la PA grave requiere apoyo nutricional, ya que el paciente presenta unos requerimientos energéticos elevados al sufrir un proceso inflamatorio sistémico, puede presentar un íleo prolongado que retrase el inicio de la alimentación oral o puede sufrir un deterioro del nivel de conciencia (espontáneo o inducido por la necesidad de ventilación mecánica). La AGA (American Gastroenterologica Association) recomienda el inicio de la alimentación enteral lo antes posible, desaconsejando el uso exclusivo de nutrición parenteral ⁽¹⁶⁾. Se ha objetivado un beneficio mayor de la administración de nutrición enteral (NE) frente a la nutrición parenteral ⁽⁴⁰⁾. La nutrición enteral se ha asociado a un menor número de infecciones, tiempo de estancia hospitalaria, mejor control de las glucemias y menor tiempo hasta la reintroducción de la dieta oral ⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. El retraso en el inicio de la NE en la pancreatitis grave es un factor que puede prolongar el íleo intestinal y retrasar el inicio de la tolerancia a la alimentación oral ⁽⁴²⁾. En la mayor parte de los estudios la nutrición enteral se administra mediante una sonda nasoyeyunal colocada

endoscópica o radiológicamente, aunque recientemente se han publicado dos estudios ^(44,45) en los que se ha comprobado una tolerancia similar de la NE, tanto gástrica como yeyunal.

El uso de antibiótico profiláctico en las PA graves es objeto de controversia. Varios ensayos clínicos y meta-análisis que han analizado el papel del antibiótico profiláctico en la PA han aportado resultados discordantes en la prevención de infección de necrosis pancreática y/o mortalidad. Los primeros estudios ⁽⁴⁶⁾ observaron una disminución de la mortalidad en los pacientes en tratamiento con antibioterapia profiláctica, indicándose su uso en aquellos pacientes con PA de pronóstico grave o con necrosis pancreática extensa. Un meta-análisis de la Cochrane ⁽⁴⁷⁾ observó una reducción de la infección pancreática en un subgrupo de pacientes en tratamiento con Imipenem, pero los autores concluían que eran necesarios más estudios. En varios estudios ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ no se ha objetivado beneficio con la utilización de antibiótico profiláctico en la PA y un reciente meta-análisis ⁽⁵¹⁾ concluye que no existe evidencia para el uso rutinario de antibiótico profiláctico. Actualmente, las principales guías clínicas internacionales en el manejo de la PA ^(16,31) no recomiendan el uso de antibiótico profiláctico en pacientes con PA, independientemente de que sea una PA intersticial o necrótica o de la gravedad de la PA.

9. Pronóstico

La tasa de mortalidad ha descendido de forma significativa en la última década ⁽¹²⁾, debido fundamentalmente a la mejoría de la monitorización y terapia intensivas. Se ha estimado una mortalidad general en torno al 5% ⁽²⁴⁾. La mortalidad está muy influenciada por la gravedad de la pancreatitis, siendo prácticamente nula en las formas leves y de hasta 30-50% en las PA graves.

La presencia de FO y la NPI son los dos principales determinantes en la mortalidad de la PA ⁽⁵²⁾. La presencia de NPI influye en gran medida en la mortalidad, llegando a ser, dependiendo de series, de un 30% hasta un 70% cuando existe NPI, frente a un 2%-10% si existe necrosis estéril.

Entre los pacientes que presentan pancreatitis necrótica, la mortalidad varía dependiendo de que se desarrolle FO o no; si no existe FO la mortalidad es muy baja (cercana al 0%), ésta aumenta en torno al 10% en caso de existir insuficiencia de un solo órgano, y si la insuficiencia es multiorgánica se sitúa cerca del 35%-50% ⁽²⁴⁾.

La mortalidad en la PA sigue una distribución bimodal; la que ocurre en la primera semana se debe al desarrollo de un FO o multiorgánico. A partir de la segunda semana ocurre en el contexto de un proceso séptico, secundario al desarrollo de complicaciones locales, especialmente la infección de la necrosis pancreática, que en ocasiones se asocia a la aparición tardía de fallo orgánico ⁽⁵³⁾.

B. MARCADORES PRONÓSTICOS EN LA PA

La historia natural de la PA es variable, abarcando desde la pancreatitis leve con una rápida curación hasta la pancreatitis grave necrosante con sepsis, fallo multiorgánico y muerte. Es fundamental establecer el pronóstico de gravedad de la PA de forma temprana.

Se han utilizado múltiples criterios pronósticos para evaluar precozmente la posible evolución del paciente con PA; a pesar de lo cual, no se ha encontrado un criterio ideal.

De forma esquemática los distintos criterios se pueden dividir en tres categorías:

- 1) Marcadores clínicos y analíticos integrados en sistemas de puntuación multifactoriales.
- 2) Técnicas de imagen.
- 3) Marcadores bioquímicos de inflamación y necrosis.

1. Sistemas de puntuación multifactoriales

Se ha investigado el papel de numerosos factores clínicos y analíticos en la predicción de la gravedad de la PA. Clásicamente se ha observado que la presencia de edad avanzada, fiebre, taquipnea, tetania, masa abdominal palpable, íleo paralítico persistente, obesidad (IMC >30 Kg/m²), shock, signos hemorrágicos (Cullen y Grey-Turner) eran signos de mal pronóstico, pero sólo algunos de ellos pueden ser cuantificados y su precisión es baja (39-64%) en la valoración de la gravedad de la PA, con una especificidad de 79-93% y un valor predictivo positivo de 59-77% ⁽⁵⁴⁾.

Se han estudiado diferentes parámetros analíticos (hematocrito, leucocitos, factores de coagulación, glucemia, urea, calcio, transaminasas, presión arterial de O₂, déficit de bases, LDH) como factores pronósticos pero su eficacia es escasa cuando se valoran de forma aislada. Su valor pronóstico aumenta cuando son integrados en sistemas de puntuación multifactoriales y en este sentido, se han confeccionado algunos de amplia aplicación clínica:

1.1 Ranson

Propuesto en 1974 en Estados Unidos. De un total de 43 criterios, Ranson et al. ⁽⁶⁾ seleccionaron aquellos 11 que alcanzaron una significación estadística. Fueron evaluados principalmente en pacientes alcohólicos. En 1982 se realizó una nueva revisión ⁽⁵⁵⁾ en la que se incluían por separado pacientes alcohólicos y aquellos que tenían una etiología biliar (tabla 4).

CRITERIOS	ALCOHÓLICA	BILIAR
Al ingreso		
Edad (años)	>55	>70
Leucocitos ($10^6/l$)	>16000	>18000
Glucosa (mg/dl)	>200	>220
LDH (UI/l)	>350	>400
GOT (UI/l)	>250	>250
A las 48 horas		
Descenso hematocrito (%)	>10	>10
Elevación BUN (mg/dl)	>5	>2
Calcio (mg/dl)	<8	<8
PaO ₂ (mmHg)	<60	---
Déficit bases (mEq/l)	>4	>5

Tabla 4. Descripción de los criterios de Ranson ⁽⁶⁾.

El estudio más amplio en que se validaron los criterios de Ranson como factor pronóstico de gravedad de la PA, fue un análisis prospectivo donde se obtuvo una sensibilidad del 75%, una especificidad del 68%, un valor predictivo positivo del 37% y un valor predictivo negativo del 91% para la predicción de PA grave ⁽⁵⁶⁾.

El incremento de la mortalidad en la PA se correlaciona con el incremento de la puntuación de los criterios de Ranson. La mortalidad es del 0.9% cuando la puntuación es <3, llegando al 100% cuando la puntuación es ≥ 6 en el estudio de Ranson ⁽⁵⁵⁾.

Las principales limitaciones de los criterios de Ranson son su bajo valor predictivo positivo y la necesidad de esperar 48 horas desde el ingreso para su

definición completa, período clave para la instauración adecuada del tratamiento en la PA. Asimismo incluye numerosos parámetros que pueden ser influenciados por las medidas terapéuticas instauradas y no permite un seguimiento del paciente más allá de las 48 horas. La mayor ventaja sea quizás su capacidad para excluir enfermedad grave, ya que su valor predictivo negativo está por encima del 90% y su sencillez en la aplicabilidad, dado que no exige medidas clínicas y/o analíticas especiales.

1.2 Glasgow

Blamey et al. propusieron un sistema de evaluación similar a los criterios de Ranson, que fue simplificado en 1984 a 9 variables ⁽⁵⁷⁾ (tabla 5). Es útil para cualquier etiología y al igual que los criterios de Ranson necesita 48 horas para su completa evaluación. Comparte con Ranson ventajas y desventajas.

CRITERIOS GLASGOW	
PaO2 arterial (mmHg)	<60
Albúmina (g/dl)	<3,2
Calcio (mg/dl)	<8
Leucocitos (10 ⁶ /l)	>15000
GOT (UI/l)	>200
LDH (UI/l)	>600
Glucosa (mg/dl)	>180
PaO2 arterial (mmHg)	<60
Urea (mg/dl)	>45
Edad (años)	>50

Tabla 5. Descripción de los criterios de Glasgow ⁽⁵⁷⁾.

1.3 APACHE-II

La escala APACHE-II (Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation) es la más reciente y compleja ⁽⁷⁾. Asigna puntos a 12 variables fisiológicas (temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media, oxigenación, pH arterial, nivel de potasio, sodio y creatinina sérica, hematocrito, recuento leucocitario y escala de Glasgow de coma), a la edad y comorbilidad. Se usa para predecir la gravedad en las primeras 24 horas.

Tiene la ventaja de poderse calcular en cualquier momento del proceso, permite monitorizar la evolución de la pancreatitis y al incorporar parámetros funcionales de distintos órganos, es capaz de predecir la aparición de fallo orgánico (decisivo para la mortalidad). A las 48 horas del ingreso, la precisión del APACHE II es similar a la de los criterios de Ranson o Glasgow.

En el Clasificación de Atlanta de 1992 ⁽⁴⁾ determinaron que una puntuación >8 indicaba pancreatitis grave, mientras que en la Conferencia de Consenso de Santorini ⁽⁵⁾ se estableció una puntuación >6 para considerar pancreatitis grave.

Su bajo valor predictivo positivo sigue siendo su principal desventaja en la predicción de gravedad de la PA. Se utiliza preferentemente en las unidades de cuidados intensivos, mientras que en las plantas de hospitalización habituales no se aplica de forma rutinaria dada su complejidad.

1.4 BISAP

Se trata de un nuevo sistema pronóstico desarrollado recientemente ⁽⁵³⁾. Su denominación es el acrónimo de “Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis”. Analiza cinco variables: nivel de urea (BUN) >25 mg/dl, alteración del estado mental definido como desorientación u obnubilación, presencia de SIRS, edad >60 años y derrame pleural. Se desarrolló en un estudio retrospectivo para diferenciar grupos de riesgo dentro de las primeras 24 horas de ingreso y posteriormente fue validado

prospectivamente ⁽⁵⁸⁾. Los pacientes con una puntuación >3 presentaban mayor riesgo de fallo orgánico y necrosis pancreática (tabla 6).

	BISAP <3 (n=340)	BISAP ≥3 (n=57)	OR (95%CI)
Fallo orgánico	4%	23%	7.4 (2.8-19.5)
Fallo orgánico persistente	2%	21%	12.7 (4.7-33.9)
Necrosis	12%	34%	3.8 (1.8-8.5)

Tabla 6. Predicción de desarrollo de fallo orgánico, fallo orgánico persistente y necrosis con BISAP ≥3 ⁽⁵⁸⁾.

En 2010, Papachristou ⁽⁵⁹⁾ comparó en una cohorte de 185 pacientes los tres sistemas (Ranson, BISAP y APACHE-II). Cabe destacar que de 7 pacientes que fallecieron, 3 presentaron un BISAP<2 y, en cambio, ninguno de los pacientes con Ranson ≤2 o APACHE-II <7 fallecieron. (tabla 7).

		NÚMERO PACIENTES	PA GRAVE	NECROSIS	MORTALIDAD
BISAP	≤2	159	25 (15.7%)	24 (15.1%)	3 (1.9%)
	>2	26	15 (57.7%)	12 (46.2%)	4 (15.4%)
RANSON	≤2	131	6 (4.6%)	7 (5.3%)	0 (0%)
	>2	47	32 (68%)	24 (51.1%)	7 (14.9%)
APACHE-II	≤7	112	11 (9.8%)	11 (9.8%)	0 (0%)
	>7	66	26 (39.4%)	19 (28.8%)	7 (10.6%)

Tabla 7. Incidencia de PA grave, necrosis y mortalidad según la puntuación en los criterios de BISAP, Ranson, APACHE-II ⁽⁵⁹⁾.

Con el paso de los años, no se ha podido demostrar la superioridad de ninguno de ellos a la hora de predecir una evolución más tórpida. Esto es en parte debido al diferente peso que otorga cada sistema a las complicaciones. Así, los criterios de Ranson tienen una mayor precisión para discernir aquellos procesos que van a cursar con FO persistente a las 48 horas. Por otro lado, los criterios de BISAP, al remarcar la importancia del proceso inflamatorio sistémico inicial, parecen ser más útiles en la selección de los pacientes a su llegada, permitiendo una vigilancia más estrecha a aquellos pacientes con un pronóstico peor (BISAP ≥ 3). Todos ellos tienen una característica común y es su bajo valor predictivo positivo.

2. Técnicas de imagen

La TC dinámica con contraste IV, es la técnica de imagen de elección para la detección de necrosis pancreática. Las complicaciones locales influyen en la gravedad, siendo la infección del tejido pancreático necrosado una causa importante de mortalidad tardía.

Balthazar et al. en 1985 ⁽⁶⁰⁾ establecieron un sistema de clasificación de gravedad de la PA de acuerdo a los hallazgos radiológicos, según la cual se clasificaba la gravedad de la lesión pancreática en 5 grados (Tabla 8). El estudio mostró una morbilidad del 4%, con una mortalidad nula en pacientes con grado A, B o C. En cambio, aquellos pacientes con un grado D o E, tenían una tasa de morbilidad del 54% y una mortalidad del 14%.

Grado A	Páncreas normal
Grado B	Agrandamiento focal o difuso del páncreas, con/sin borramiento del contorno sin inflamación peripancreática
Grado C	Grado B con signos de inflamación peripancreática
Grado D	Grado C con presencia de una colección líquida
Grado E	Presencia de varias colecciones líquidas o líquido libre intraabdominal

Tabla 8. Sistema de estadificación de la PA según la TC. Grados de Balthazar 1985 ⁽⁶⁰⁾.

Posteriormente, los mismos autores, desarrollaron una nueva clasificación en donde a las alteraciones pancreáticas, se le añadió la extensión de la necrosis, denominado Índice de Severidad TC (ISTC) ⁽³³⁾. Este índice, puntúa la gravedad de la afectación pancreática según la clasificación de Balthazar otorgando un valor numérico de 0 a 4 y la extensión de la necrosis puntuándola de 0 a 6. Se calcula sumando ambas puntuaciones (tabla 9).

INDICADOR PRONÓSTICO	PUNTUACIÓN
Páncreas normal	0
Aumento del tamaño del páncreas	1
Inflamación grasa peripancreática	2
Una colección líquida o flemón	3
Dos o más colecciones o flemones	4
Grado de necrosis	
No necrosis	0
Necrosis < 30%	2
Necrosis entre 30-50%	4
Necrosis > 50%	6
Puntuación ≥ 7 predice una alta morbilidad y mortalidad	

Tabla 9. Descripción del Índice de Severidad TC (ISTC) ⁽³³⁾.

Balthazar observó una excelente correlación entre necrosis, estancia hospitalaria, desarrollo de complicaciones y mortalidad: los pacientes con CTSI ≤ 3 tenían una tasa de morbilidad del 8% y de mortalidad del 3 %; en cambio, los pacientes con CTSI ≥ 7 tenían una tasa de morbilidad y mortalidad del 92 % y 17 %, respectivamente.

3. Marcadores bioquímicos

Se han utilizado diversos marcadores bioquímicos para la determinación del pronóstico de la PA. Tienen la ventaja de poderse realizar de forma temprana, incluso en el inicio del cuadro y algunos de ellos, ser capaces de ir variando sus valores en función de la evolución de la pancreatitis, siendo útiles en la monitorización de la pancreatitis.

- Proteína C Reactiva (PCR): Es el reactante de fase aguda más conocido y el parámetro bioquímico más usado en la PA. Se sintetiza en el hígado, estimulado fundamentalmente por la IL-6. Ello explica su aparición sérica posterior a la detección de los mediadores sintetizados por neutrófilos y macrófagos. Alcanza su pico a las 48-96 horas. Se ha establecido un valor de corte a las 48 horas de 150 mg/l para predecir PA grave ⁽⁵⁾.

- Urea: Se ha descrito que unos niveles de urea >43 mg/dL al ingreso se asocian a un incremento de riesgo de mortalidad (OR = 4.6) respecto a pacientes con urea <43 mg/dL. También el incremento de urea a las 24 horas de ingreso, se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad ⁽⁶¹⁾.

- Hematocrito: En la PA se puede producir hipovolemia secundaria a varios factores (pérdida de volumen en el tercer espacio secundaria al aumento de la permeabilidad vascular, vómitos, ausencia de ingesta...) con la consiguiente hemoconcentración y elevación del hematocrito. Estudios donde se evalúa el hematocrito como predictor de gravedad tienen resultados desiguales ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. A pesar

de ello, se acepta que pacientes con Hematocrito >44% presentan un riesgo aumentado de desarrollar necrosis pancreática ⁽⁶²⁾.

- Procalcitonina: Es el reactante de fase aguda que más rápido se eleva en el suero. Diversos estudios han demostrado que es capaz de diferenciar gravedad en las primeras 24 horas. Dentro de las pancreatitis graves, se ha visto que aquellos que cursan con infección de la necrosis presentan unos valores mayores ⁽⁶⁵⁾. La procalcitonina podría ser útil en el papel diagnóstico de la necrosis infectada, previa a la punción dirigida.

- Elastasa de leucocitos polimorfonucleares: En el inicio del proceso de la PA, se produce una migración de leucocitos y macrófagos al páncreas, liberando una gran cantidad de sustancias mediadoras de la inflamación. De todas ellas, la más importante desde el punto de vista clínico es la elastasa de los leucocitos polimorfonucleares. En un estudio, la sensibilidad y la especificidad para la detección de necrosis fueron superiores al 90%, con un valor predictivo positivo de casi el 80% al ingreso y de 97% a las 24 horas ⁽⁵⁴⁾. Su valor predictivo negativo alcanzó el 90%. Tiene la desventaja de que sus concentraciones disminuyen rápidamente tras el inicio del proceso y no es útil para monitorizar la progresión de la enfermedad. Además no se puede realizar en todos los laboratorios de forma rutinaria, siendo su disponibilidad baja.

- Péptido de activación del tripsinógeno (TAP): El péptido de activación del tripsinógeno (TAP) se genera durante la activación intrapancreática del tripsinógeno. Se elimina por el riñón, por lo que la determinación de los valores urinarios es un sencillo método para la predicción de gravedad en la PA. A las 6-12 horas ya es capaz de diferenciar pancreatitis grave de leve. Al igual que otros marcadores, a las 48-72 horas los valores séricos y urinarios disminuyen, no siendo válida para la evaluación de la progresión ⁽⁶⁶⁾. No se dispone de forma rutinaria en los laboratorios de urgencia.

C. EL FALLO ORGÁNICO EN LA EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS AGUDA

De acuerdo a la Clasificación de Atlanta 1992 se define PA grave cuando existe fallo orgánico, definido por la presencia de fallo en uno o más de cuatro sistemas orgánicos (pulmón, riñón, gastrointestinal o circulatorio) o la presencia de complicaciones locales (necrosis, pseudoquiste o absceso).

En estos pacientes, la respuesta inflamatoria, progresa a un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), desarrollo de fallo orgánico y/o necrosis pancreática. La respuesta individual de cada paciente al daño pancreático es muy variable y en ocasiones impredecible.

El FO desempeña un papel fundamental en la morbi-mortalidad de la PA. Recientes artículos ^(67,68) destacan al FO como principal determinante de la gravedad en la PA, independientemente del desarrollo o no de complicaciones locales. De hecho, está demostrado que el fallo multiorgánico es el elemento más determinante en la mortalidad de la PA ⁽⁶⁹⁻⁷²⁾.

1. Incidencia del fallo orgánico en la PA

La incidencia de FO varía de un 28% hasta un 76% según las series publicadas ^(24,73). Esta variación se explica en parte, por los distintos criterios de selección, ya que muchas de las publicaciones incluyen únicamente pacientes con PA graves (APACHE >8, PCR>150, presencia de necrosis...) y por lo tanto presentan tasas mayores de fallo orgánico; mientras que otras incluyen de forma consecutiva a todos los pacientes que presentan una PA, tanto leve como grave. Por todo ello observamos en la literatura diferencias en la incidencia importantes como las expresadas por autores como:

Papachristou ⁽⁵⁹⁾ en un estudio de cohortes de 185 pacientes con PA en los que comparaba el valor pronóstico de distintos sistemas predictivos, observó que el 22% de los pacientes desarrollaba FO.

Nawaz et al. ⁽⁷³⁾ en un estudio prospectivo de 2013 en el cual se admitieron de forma consecutiva a 256 pacientes con PA, observaron que el 27% presentó fallo orgánico persistente (considerado como FO de duración mayor de 48 horas).

En cambio, en el estudio presentado por Lytras et al. ⁽⁷⁰⁾, incluyendo sólo a aquellos pacientes que presentaron un APACHE-II >8 o una PCR >150 mg/dl en las primeras 48 horas del ingreso, el 51,5% de los 64 pacientes incluidos desarrolló fallo orgánico.

2. Influencia del fallo orgánico en la evolución de la PA

Son numerosos los artículos en los que se analiza la relación entre la presencia de FO y la aparición de distintas complicaciones en la evolución de la PA, como el desarrollo de complicaciones locales, el incremento del tiempo de estancia hospitalaria o la mortalidad.

Talamani et al. ⁽⁷⁴⁾ refirieron que un aumento de la creatinina sérica mayor de 2 mg/dl y una radiografía de tórax patológica (definida como la presencia de derrame pleural y/o condensación en parénquima pulmonar) eran dos pruebas capaces de identificar, en las primeras 24 horas tras el ingreso, dos subgrupos de pacientes con una mayor mortalidad.

En un estudio prospectivo publicado en 2009 ⁽⁷⁵⁾ se analizó la importancia de la depleción del volumen intravascular en el desarrollo de necrosis pancreática y su repercusión en las cifras de creatinina sérica (tabla 10). Se observó que pacientes con una creatinina >1.8 mg/dl tenían un incremento de riesgo de 35 veces de desarrollar necrosis, al igual que los pacientes con BUN >27 mg/dl presentaron 7 veces más riesgo de desarrollar necrosis. Un pico de creatinina >1.8 mg/dl a las 48 horas tenía una gran especificidad

(98.9%) y un alto valor predictivo positivo (93.3), para el diagnóstico de necrosis, en cambio su sensibilidad era baja (41%), ya que sólo 14 de los 34 pacientes que desarrollaban necrosis, presentaron una creatinina >1.8.

	NECROSIS (n=34)	NO NECROSIS (n=93)
Creat>1.8 mg/dl	14	1
Creat<1.8 mg/dl	20	92

Tabla 10. Relación entre pico de creatinina y desarrollo de necrosis pancreática ⁽⁷⁵⁾.

La insuficiencia respiratoria es uno de los fallos orgánicos más frecuentes y que aparece de forma más temprana. La mortalidad secundaria a la pancreatitis está correlacionada con la presencia de infiltrados pulmonares y derrame pleural ⁽⁷⁶⁾.

Bracey et al. ⁽⁷⁷⁾ demostraron que una saturación de oxígeno menor de 92% era un predictor independiente de gravedad, el 44% de los pacientes con una saturación de oxígeno <92% tuvieron complicaciones locales o sistémicas.

Halonen et al. ⁽⁶⁶⁾ publicaron en el año 2000 un estudio donde identificaban la insuficiencia respiratoria como un factor de riesgo independiente de mortalidad. Otro estudio publicado por el mismo autor en el año 2002 ⁽⁷⁸⁾, comparaba distintos modelos de puntuación de fallo multiorgánico para predecir mortalidad; el fallo renal se asoció a la mayor tasa de mortalidad (63%), siendo del 55% para el fallo cardiaco y 56% para la alteración de la coagulación. La combinación de fallo renal y hepático fue la asociación con mayor mortalidad cuando se producía el fallo simultáneo de los dos órganos.

Vege et al. ⁽⁷⁹⁾ siguiendo la Clasificación de Atlanta de 1992 para definir pancreatitis grave, clasificaron los pacientes en tres grupos: pacientes con complicaciones locales sin fallo orgánico (NOF), pacientes con complicaciones locales y fallo de un solo órgano (SOF) y un último grupo que incluía a pacientes con complicaciones locales y fallo multiorgánico (MOF). Observaron que los pacientes con complicaciones locales sin fallo orgánico estaban más tiempo ingresados, pero su mortalidad era muy baja (tabla 11), creando así un nuevo grupo de pacientes denominado “pancreatitis aguda moderada”.

EVOLUCIÓN	NOF (n=99)	SOF (n=45)	MOF (n=63)	p
Estancia media hospitalaria	28±3	36±5	55±4	<0.05
% ingreso UCI	50	65	90	<0.02
Estancia media UCI (días)	5	9	34	<0.05
% mortalidad intra-hospitalaria	2	18	46	<0.01

Tabla 11. Evolución de la pancreatitis aguda grave según la presencia o no de fallo orgánico. NOF (no fallo orgánico), SOF (fallo orgánico en un solo órgano), MOF (fallo en múltiples órganos) ⁽⁷⁹⁾.

El grupo de pacientes NOF se incluiría en la definición original de Atlanta de PA grave por presentar complicaciones locales, pero al presentar una mortalidad similar a los pacientes con pancreatitis leve, los autores recomendaban crear una nueva clasificación que los definiera con una gravedad menor de aquellos que desarrollaban fallo orgánico.

Estos autores, observaron que el desarrollo de fallo multiorgánico era el factor más determinante en la morbi/mortalidad de la PA, más que la extensión de la necrosis pancreática.

3. Asociación entre necrosis pancreática, fallo orgánico y mortalidad en la PA

El fallo orgánico y la necrosis pancreática infectada (NPI) son los dos factores más determinantes en la morbilidad y mortalidad de la pancreatitis aguda ^(71,78,80,81).

La mayoría de estudios confirman la asociación del FO con una alta mortalidad en la PA ^(70,81,82). Una gran mayoría de pacientes que presentan una pancreatitis necrotizante sin fallo orgánico sobreviven, mientras que los pacientes que desarrollan fallo multiorgánico, la tasa de mortalidad puede llegar a ser de hasta el 50%.

Respecto a la infección de la necrosis pancreática, algunos autores ^(83,84) encuentran una asociación entre la NPI y aumento de mortalidad, mientras que otros estudios ^(85,86) afirman que no existe dicha asociación.

Parece existir una asociación entre la extensión de la necrosis pancreática y el desarrollo de insuficiencia orgánica. Existen numerosos estudios que han evaluado dicha relación aunque, al igual que ocurre con la asociación entre necrosis pancreática infectada y mortalidad, presentan resultados contradictorios. Mientras unos estudios demuestran una clara relación entre la extensión de la necrosis pancreática y el fallo orgánico ^(34,72,80,87), otros demuestran que no existe tal asociación ^(70,86,88,89).

3.1 Estudios que analizan la asociación de la extensión de la necrosis, fallo orgánico y mortalidad

Uno de los primeros autores en asociar la extensión de la necrosis pancreática y el desarrollo de FO fue Isenmann ⁽³⁴⁾. Realizó un estudio retrospectivo, donde se incluyeron un total de 300 pacientes con pancreatitis necrotizante. Demostró la importancia de la extensión de la necrosis, de modo que cuanto mayor fue el área de necrosis mayor era la incidencia de FO (Figura 1).

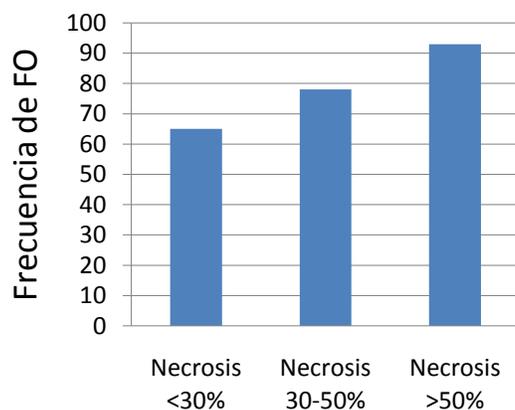


Figura 1. Asociación entre la frecuencia de fallo orgánico (FO) y la extensión de la necrosis. $P < 0.001$ ⁽³⁴⁾.

En un estudio prospectivo publicado en 2005, Garg PK et al. ⁽⁸⁰⁾ corroboraron estos resultados, observando una asociación significativa entre la extensión de la necrosis pancreática y el desarrollo de FO (Tabla 12).

EXTENSIÓN DE LA NECROSIS	<30% n=30	30-50% n=37	>50% n=37	p
Fallo orgánico (%)	6.6%	29.7%	64.9%	<0.001
Mortalidad (%)	3.3%	18.9%	43.2%	<0.001

Tabla 12. Asociación entre extensión de la necrosis y desarrollo de fallo orgánico y mortalidad ⁽⁸⁰⁾.

WigJD et al. ⁽⁷²⁾ observaron una asociación entre la extensión de la necrosis y el desarrollo de FO objetivando un incremento directamente proporcional del número de órganos afectados, con el aumento de la extensión de la necrosis (tabla 13).

NECROSIS n=157	0 FO n=77 (%)	1 FO n=41 (%)	2 FO n=28 (%)	3 FO n=15 (%)
<30%	29 (37.7)	6 (14.6)	5 (18.5)	1 (8.3)
30-50%	26 (33.8)	15 (36.6)	8 (29.6)	1 (8.3)
>50 %	22 (28.6)	20 (48.8)	14 (51.9)	10 (83.3)*

Tabla 13. Correlación entre fallo orgánico (FO) (número de órganos que fallan) y extensión de la necrosis. * p <0.001 compara frecuencia de aparición de necrosis >50% en pacientes con tres fallos orgánicos (3 FO) frente a pacientes sin fallo orgánico (0 FO) ⁽⁷²⁾.

Contrario a los resultados hallados por otros autores, Lankisch et al. ⁽⁸⁸⁾ no observaron asociación entre extensión de la necrosis y FO. Analizaron 217 pacientes que presentaron un primer episodio de PA entre 1988 y 1995. A todos se les realizó TC a las 72 horas de ingreso. Se clasificó a los pacientes que presentaron fallo orgánico en inicial (presente al ingreso) o tardío (no está presente al ingreso, pero aparece durante el ingreso). Observaron una correlación significativa entre la incidencia de necrosis pancreática y la presencia de FO tanto inicial como tardío, pero no así con la extensión de la necrosis, donde no existía una correlación significativa a pesar de que el 67% de los pacientes con necrosis >50% presentó FO inicial frente al 36% de los pacientes con necrosis <33%. Igualmente ocurrió con el FO tardío (lo desarrollan 67% de los pacientes con necrosis >50% frente al 44% de los pacientes con necrosis <33%).

En la misma línea, Zhu et al. ⁽⁸⁶⁾ afirmaron que no existía relación entre la presencia de fallo orgánico y la extensión de la necrosis. A pesar de obtener una importante diferencia

en el número de pacientes con fallo orgánico según presentaron necrosis o no y según la extensión de la necrosis, esta diferencia no fue significativa ($p > 0.05$) (Tabla 14).

EXTENSIÓN NECROSIS	FALLO ORGÁNICO n=47	NO FALLO ORGÁNICO n=27
<33%	21 (55.3%)	17 (44.7%)
33-50%	11 (64.7%)	6 (35.3%)
>50%	15 (78.9%)	4 (21.1%)
$p > 0.05$		

Tabla 14. Relación entre extensión de la necrosis y desarrollo de fallo orgánico (FO). $p > 0.05$ ⁽⁸⁶⁾.

Como conclusión, aunque los últimos estudios publicados hablan a favor de una relación entre la extensión de la necrosis y el FO, como hemos analizado anteriormente todavía siguen existiendo publicaciones que aseguran lo contrario. En esta línea se posiciona la última Revisión de la Clasificación de Atlanta de 2012 ⁽⁸⁾, donde se remarca que la extensión de los cambios morfológicos radiológicos no es directamente proporcional a la gravedad del fallo orgánico.

3.2 Estudios que analizan la asociación de la infección de la necrosis, fallo orgánico y mortalidad

En un artículo publicado en 1997, Tenner et al. ⁽⁸⁹⁾, estudiaron 51 pacientes con necrosis pancreática, de los cuales 26 desarrollaron FO, todos ellos a partir del quinto día de ingreso. No hallaron diferencias en la frecuencia de desarrollo de FO entre pacientes con necrosis infectada o estéril (Tabla 15).

	NECROSIS INFECTADA n (%)	NECROSIS ESTÉRIL n (%)	p
Fallo orgánico (%)	9 (50)	17 (52)	ns
No fallo orgánico (%)	9 (50)	16 (48)	ns

Tabla 15. Asociación entre presencia de necrosis estéril o infectada con fallo orgánico ⁽⁹⁰⁾.

En cambio, sí que observaron una mortalidad significativamente mayor en aquellos pacientes que desarrollaron fallo orgánico, respecto a los que no lo desarrollaban.

Isenmann et al. ⁽³⁴⁾ observaron que la incidencia del FO difería significativamente entre los pacientes con necrosis infectada o estéril (tabla 16).

	Necrosis infectada n=85 (%)	Necrosis estéril n=188 (%)	P
Insuficiencia Respiratoria	62 (73)	109 (58)	0.021
Sepsis	48 (56)	61 (32)	0.006
Coagulopatía	46 (54)	68 (36)	0.004
Insuficiencia renal	18 (21)	40 (21)	1.0
Shock	25 (29)	43 (23)	0.29

Tabla 16. Incidencia de fallo orgánico en pacientes con necrosis pancreática esteril e infectada ⁽³⁴⁾.

Petrov ⁽⁵²⁾ demostró en un meta-análisis publicado en 2010, que la presencia de FO y NPI estaba asociada con una mayor tasa de mortalidad (43%) frente a los pacientes que

presentaron FO sin NPI (22%). Resultados muy similares a los de un grupo francés ⁽⁹¹⁾ donde la presencia de FO y NPI, originaba una alta mortalidad del 39% (9/23 pacientes); en comparación a los que sólo desarrollaban fallo orgánico, que fallecían 1 de 7 (14%).

Un reciente artículo publicado en 2014 ⁽⁹²⁾ muestra similares resultados, presentando los pacientes con FO y NPI un aumento de riesgo de mortalidad de 5.5 veces más que los pacientes con FO sin NPI.

Rau et al. ⁽⁹³⁾ publicaron en 2006 un estudio donde observaban que el desarrollo de FO y necrosis pancreática superior al 30% aumentaba significativamente el riesgo de NPI. Establecieron que el FO era más determinante que la infección de la necrosis pancreática como factor pronóstico de mortalidad de la pancreatitis y que ésta aumentaba de forma directamente proporcional al número de órganos que fallaban. Para explicar el aumento de prevalencia de NPI en pacientes con insuficiencia orgánica, los autores sugerían que el FO mantenido provocaría una disfunción del sistema inmune con una alteración de la permeabilidad vascular, favoreciendo la translocación bacteriana desde el intestino hasta la necrosis pancreática.

4. Importancia del carácter dinámico del fallo orgánico en la PA

En los últimos años se han publicado distintos trabajos donde se evidencia, no sólo la importancia del FO sino, el papel fundamental que desarrolla la persistencia del FO en el tiempo en la morbi-mortalidad de la PA.

Existen dos estudios que valoraron inicialmente el carácter dinámico del FO y su importancia en el desenlace de la pancreatitis ^(69,81) en ambos se incluyeron a pacientes con un APACHE-II superior a 6. Para cuantificar la insuficiencia orgánica utilizaron la escala de MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) . El estudio de Buter et al. ⁽⁶⁹⁾ definió como **FO persistente** todo FO que presentara un empeoramiento en la escala de MODS, tras un mínimo de 24 horas tras su diagnóstico y como **FO transitorio** todo FO que se

mantuviera sin cambios o mejorara durante los primeros 7 días tras el diagnóstico. En cambio, Johnson y Abu Hilal ⁽⁸¹⁾ establecieron como **FO persistente** cuando el FO duraba más de 72 horas tras el diagnóstico, excluyendo las primeras 24 horas de ingreso y **FO transitorio** cuando el FO se resolvía en las primeras 72 horas tras el diagnóstico, excluyendo igualmente las primeras 24 horas de ingreso. En ninguno de los dos estudios se especificó el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el desarrollo de FO. En los dos estudios se observó que aquellos pacientes que presentaban FO transitorio, tenían una mortalidad muy similar respecto a los pacientes que no desarrollaban FO, en cambio, aquellos que presentaron un FO persistente sí que presentaron una elevada mortalidad. (tabla 17 y 18).

	Pacientes SIN FO que fallecen	Pacientes CON FO que fallecen
Buter y cols. ⁽⁶⁹⁾	2/68 (2.9%)	11/56 (20.8%)
Johnson y Abu-Hilal ⁽⁸¹⁾	3/116 (2.6%)	37/174 (21.3%)

Tabla 17. Frecuencia de pacientes con y sin fallo orgánico (FO) que fallecen ^(69,81).

	Pacientes con FO transitorio que fallecen	Pacientes con FO persistente que fallecen
Buter y cols. ⁽⁶⁹⁾	0/33	11/20 (55%)
Johnson y Abu-Hilal ⁽⁸¹⁾	1/71 (1.4%)	36/103 (35%)

Tabla 18. Frecuencia de pacientes con fallo orgánico (FO) transitorio y persistente que fallecen ^(69,81).

En ambos estudios se objetiva la importancia de la persistencia del FO en la mortalidad de la PA, poniendo de manifiesto una importante deficiencia de la Clasificación de Atlanta de 1992 en la cual no se valoraba la naturaleza dinámica del FO.

Posteriormente, otros estudios han reforzado la importancia de éste dato. En este sentido Lytras et al. ⁽⁷⁰⁾ evaluaron pacientes que presentaban marcadores pronósticos de gravedad al ingreso (APACHE-II ≥ 8 y/o PCR >150 mg/dL a las 24-48 horas del ingreso). El objetivo de su estudio fue evaluar la importancia clínica de la persistencia del FO de inicio en pacientes con PA grave. Definieron como Fallo Orgánico de Inicio (FOI) el FO que se desarrollaba dentro de los primeros 5 días de ingreso, clasificándolo **FOI persistente (FOIP)** si duraba más de 48 horas y **FOI transitorio (FOIT)** si se resolvía en las primeras 48 horas. Analizaron un total de 64 pacientes, 33 (51.5%) de ellos desarrollaron FOI, de los cuales 24 (37.5%) fueron FOIT y 9 (14.1%) FOIP. La mortalidad fue mayor en los pacientes con FOIP, falleciendo el 66.5% (6/9) de los pacientes con FOIP frente al 22% (2/24) de los pacientes con FOIT. Así mismo, el 77.8% (7/9) de los pacientes con FOIP presentaron necrosis infectada frente al 8.3% (2/24) de los pacientes con FOIT. El pronóstico de la pancreatitis dependió en gran medida de la duración del FOI, siendo más favorable si éste era menor a 48 horas (tabla 19 y 20).

	OR	95% IC	p
Presencia de FO vs ausencia FO	-	-	No significativo
FOIT vs FOIP	12.25	2.19-68.51	p= 0.0043
Extensión necrosis <30% vs >30%	-	-	No significativo

Tabla 19. Factores de riesgo para el desarrollo de necrosis infectada. Fallo orgánico (FO), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT), fallo orgánico de inicio persistente (FOIP) ⁽⁷⁰⁾.

	OR	95% IC	p
Presencia FO vs ausencia FO	-	-	No significativo
FOIT vs FOIP	8.84	1.12-69.49	p=0.038
Necrosis infectada	24.3	2.44-241.72	p=0.006
Extensión necrosis <30% vs >30%	-	-	No significativo

Tabla 20. Factores de riesgo de mortalidad en la PA. Fallo orgánico (FO), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT), fallo orgánico de inicio persistente (FOIP) ⁽⁷⁰⁾.

En un estudio similar, Thandassery et al. ⁽⁶⁸⁾ analizaron 114 episodios de PA con APACHE al ingreso mayor de 8, observando que los pacientes con FOIP presentaban una mayor frecuencia de necrosis infectada y mayor mortalidad que los pacientes con FOIT (tabla 21). En este trabajo, se definió como FOI el FO que ocurría en la primera semana tras el ingreso, denominándolo FOIP si se prolongaba más de 48 horas.

TIPO DE FOI	MORTALIDAD
FOIT	0%
FOIP	41.9%
Un único FOIP	12.5%
Empeoramiento del FOIP o multiorgánico	78.9%

Tabla 21. Mortalidad en la PA según el tipo de fallo orgánico de inicio (FOI), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) y fallo orgánico de inicio persistente (FOIP) ⁽⁶⁸⁾.

5. Nuevas clasificaciones de gravedad en la PA

Los nuevos datos, destacando la importancia de la persistencia del FO en el tiempo, pusieron de manifiesto la necesidad de una nueva Revisión de la Clasificación de Atlanta de 1992, ya que ésta no discriminaba los pacientes que presentaban complicaciones locales, de aquellos que desarrollaban complicaciones sistémicas, otorgando el mismo peso a la presencia de necrosis o pseudoquiste que al desarrollo de un fallo multiorgánico, englobándolos a todos ellos dentro de la nominación de PA Grave. Así mismo, tampoco diferenciaba a los pacientes en los que el FO se resolvía en unas horas, de aquellos en los que el FO se mantenía durante varios días.

Recientemente se han publicado dos nuevas clasificaciones de gravedad de la PA, que valoran la importancia del carácter dinámico del FO: la Revisión de la Clasificación de Atlanta ⁽⁸⁾ y la Clasificación de Gravedad por Determinantes ⁽⁹⁾.

5.1 Revisión de la Clasificación de Atlanta

En 2013 se publicó la nueva Clasificación de Atlanta ⁽⁸⁾ donde se habló por primera vez del carácter dinámico del FO y se redefinieron conceptos y criterios tanto de complicaciones locales como de complicaciones sistémicas.

El FO se limitó a tres órganos: respiratorio, renal y cardiovascular, siendo necesaria una puntuación en el sistema modificado de Marshall mayor o igual a dos para considerar FO. Éste se clasificó según su evolución en el tiempo. Así, FO transitorio es aquel que dura ≤ 48 horas y FO persistente aquel que dura > 48 horas. Así mismo, a diferencia de la Clasificación de Atlanta de 1992, la reagudización de una enfermedad de base, como una enfermedad coronaria o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en el contexto de una PA también se definió como complicación sistémica.

La Clasificación de Atlanta de 1992 dividía las PA en dos grupos, leves (sin FO ni complicación local) y graves (curso con FO y/o complicación local). La nueva Clasificación de Atlanta divide las PA en tres grupos:

- 1) PA leve: Se caracteriza por la ausencia tanto de FO como de complicaciones sistémicas o locales.
- 2) PA moderada: En esta categoría se engloban todos aquellos pacientes que desarrollan durante la PA una reagudización de su enfermedad de base (complicación sistémica), FO transitorio o alguna complicación local.
- 3) PA grave: Se caracteriza por el desarrollo de FO persistente, independientemente de la presencia o no de complicaciones locales.

Asímismo, se cambió las definiciones de complicaciones locales, diferenciando entre colecciones líquidas y colecciones necróticas. Si están rodeadas de una pared bien formada (a partir de la cuarta semana) la colección líquida se denomina pseudoquiste pancreático y la colección necrótica se denomina necrosis encapsulada.

5.2 Clasificación de Gravedad por Determinantes

Publicada paralelamente a la Revisión de la Clasificación de Atlanta, clasifica la PA en cuatro grados en base a la presencia de determinantes locales (necrosis, necrosis infectada) y de determinantes sistémicos (FO transitorio, FO persistente)

Al igual que la nueva Clasificación de Atlanta, delimita el FO a tres órganos (respiratorio, renal y cardiovascular), con una puntuación en el sistema de puntuación SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) mayor o igual a dos. Definen como FO transitorio si el FO dura <48 horas y FO persistente si dura \geq 48 horas.

- 1) PA leve: Ausencia de necrosis pancreática y FO
- 2) PA moderada: Presencia de necrosis y/o FO transitorio

- 3) PA grave: Presencia de necrosis infectada o FO persistente
 4) PA crítica: Presencia de necrosis infectada y FO persistente

En la tabla 22 se resumen las tres clasificaciones de gravedad en la PA

Atlanta 1992⁽⁴⁾ Complicaciones locales FO	Leve	Grave		
	No	Sí		
	y	y/o		
	No	Sí		
Revisión Atlanta 2012⁽⁸⁾ Complicaciones locales o sistémicas FO	Leve	Moderada	Grave	
	No	Sí	Si/No	
	y	y/o	y	
	NO	Transitorio	Persistente	
Gravedad por Determinantes⁽⁹⁾ Necrosis FO	Leve	Moderada	Grave	Crítica
	No	Estéril	Infectada	Infectada
	y	y/o	o	y
	No	Transitorio	Persistente	Persistente

Tabla 22. Clasificaciones de gravedad en PA: Clasificación de Atlanta 1992 ⁽⁴⁾, Revisión de la Clasificación de Atlanta ⁽⁸⁾ y Clasificación de Gravedad por Determinantes ⁽⁹⁾. Fallo orgánico (FO).

D. JUSTIFICACIÓN DE NUESTRO ESTUDIO

En los últimos años han existido un número creciente de publicaciones resaltando el carácter dinámico de las complicaciones sistémicas, en contraste con la antigua Clasificación de Atlanta de 1992 que concedía la misma importancia a la presencia de un FO que se resolvía en unas horas, que al desarrollo de fallo multiorgánico persistente. Ésta carencia ha sido resuelta con la aparición de la nueva Clasificación de Atlanta.

Basándonos en los estudios de Buter ⁽⁶⁹⁾, Johnson ⁽⁸¹⁾ y en la nueva Clasificación de Atlanta ⁽⁸⁾, el grupo de pacientes con PA y FO tendrán diferente evolución según la duración del mismo. Si el FO se resuelve durante las primeras 48 horas, la mortalidad será mínima. En cambio, si el FO se prolonga en el tiempo, tendrán una mortalidad más elevada, siendo ésta mayor cuanto mayor sea el número de órganos involucrados (fallo multiorgánico).

Sin embargo, ninguno de los estudios publicados hasta la fecha analizan el desarrollo del FO durante las primeras 48 horas tras el ingreso. Existen dos importantes razones para analizar el FO en estas primeras 48 horas:

1. Las primeras 48 horas son de suma importancia para establecer medidas terapéuticas más intensivas en los pacientes con PA grave.
2. Sabemos que son necesarios de 3 a 10 días para diagnosticar el 100% de las necrosis pancreáticas mediante el estudio con TC ⁽²⁷⁾. Sería interesante averiguar si los pacientes que presentan FO durante las primeras 48 horas del ingreso (antes de que haya habido tiempo para el desarrollo de necrosis pancreática) presentan una mayor frecuencia de desarrollo de necrosis pancreática u otras complicaciones locales. Hasta el momento, todos los artículos que analizan dicha relación incluyen el FO que se desarrolla en cualquier momento del ingreso, no distinguiendo si se desarrolla antes el FO o la necrosis.

Nuestro grupo de trabajo publicó una serie de datos preliminares sobre este tema ⁽⁹⁴⁾ analizando la aparición de FO de inicio (FOI) en las primeras 48 horas tras el ingreso; observando que los pacientes con FO de inicio transitorio (FOIT) presentaron un mayor número de necrosis pancreática, pero no presentaron mayor mortalidad que los pacientes que no desarrollaban FOI. En cambio, los pacientes que desarrollaron FOI persistente (FOIP), son los que presentaron un mayor número de complicaciones locales (tabla 23) así como un mayor porcentaje de ingreso en UCI y una mayor tasa de mortalidad (tabla 24).

	No FOI n=678 (%)	FOIT n=35 (%)	FOIP n=54(%)
Complicaciones locales	79 (11.6)	8 (22.8)	32 (59.3)* **
Necrosis	46 (6.7)	6 (17.1)***	25 (46.3)* **
Pseudoquiste	50 (7.3)	5 (14.3)	16 (29.3)*
Absceso	8 (1.2)	0	6(11.1)* **
<p>* Asociación significativa (p<0.001) FOIP vs No FOI ** Asociación significativa (p<0.05) FOIP vs FOIT ***Asociación significativa (p<0.05) FOIT vs No FOI</p>			

Tabla 23. Frecuencia de presentación de complicaciones locales, según el desarrollo o no de fallo orgánico de inicio, diferenciando entre persistente (FOIP) y transitorio (FOIT) ⁽⁹⁴⁾.

	No FOI n=678 (%)	FOIT n=35 (%)	FOIP n=54 (%)
Edad media (rango) años	60.8 (18-95)*	73.6 (34-90)	68.9 (28-93)
Estancia media (rango) días	7.2 (1-90)	9.7 (3-46)	21.2 (3-119)**
Ingreso UCI	10 (1.5)	1 (2.9)	34 (63)***
Mortalidad	2 (0.3)	0	14 (25.9)***
<p>* Significativamente más jóvenes ($p < 0.001$)</p> <p>** Estancia significativamente mayor ($p < 0.001$)</p> <p>*** Asociación significativa ($p < 0.001$)</p>			

Tabla 24. Relación entre la edad, estancia media, ingreso en UCI y mortalidad; según el desarrollo o no de fallo orgánico diferenciando entre persistente (FOIP) y transitorio (FOIT) ⁽⁹⁴⁾.

Por ello, hemos seguido recogiendo pacientes diagnosticados de PA ingresados en el Servicio de Gastroenterología del H. Clínico Universitario de Valencia para confirmar nuestras observaciones preliminares sobre el valor pronóstico del FOI persistente y su relación con la aparición de complicaciones locales y desenlace adverso en la PA (ingreso en UCI y mortalidad) y ello es el motivo de nuestro trabajo de Tesis Doctoral.

HIPÓTESIS

La presencia de fallo orgánico durante la evolución de la pancreatitis aguda (PA) es definitoria de pancreatitis grave según la Clasificación de Atlanta de 1992. En varios estudios posteriores se ha demostrado la importancia de la duración del fallo orgánico en determinar la gravedad de la PA, de tal modo que en las nuevas clasificaciones de gravedad publicadas recientemente, sólo el fallo orgánico persistente (aquel que dura más de 48 horas) define la PA grave.

Es fundamental la predicción precoz de la evolución de la PA, de modo que se pueda modular la actitud terapéutica.

La hipótesis de nuestro estudio es que la presencia de fallo orgánico de inicio (definido como aquel que aparece durante las primeras 48 horas desde el ingreso hospitalario) se asocia a una evolución diferente de la PA según la duración del mismo, diferenciando entre fallo orgánico transitorio (aquel que se resuelve en ≤ 48 horas) y persistente (duración > 48 horas).

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Comparar la frecuencia de variables de desenlace adverso (mortalidad e ingreso en UCI) en función de la ausencia o presencia de fallo orgánico que comienza durante las primeras 48 horas de ingreso (fallo orgánico de inicio) y de la duración de éste (transitorio o persistente).

Objetivos secundarios:

1. Valorar y comparar la frecuencia de complicaciones locales en pacientes con PA según presenten o no fallo orgánico de inicio y en función de su duración (transitorio o persistente).

2. Comparar el tiempo de estancia hospitalaria en función de la ausencia o presencia de fallo orgánico que comienza durante las primeras 48 horas de ingreso (fallo orgánico de inicio) y de la duración de éste (transitorio o persistente).

3. Analizar si existen factores predictivos de la aparición de fallo orgánico de inicio y de desarrollo de fallo orgánico persistente.

4. Determinar la contribución del fallo orgánico de inicio diferenciando entre transitorio y persistente, junto a otros factores, en la mortalidad de la PA.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo y observacional, realizado sobre todos los pacientes ingresados de forma consecutiva por un primer episodio de pancreatitis aguda (PA) en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV) durante el periodo comprendido entre el 01/01/2002 y el 31/12/2010.

B. PACIENTES

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes adultos ingresados de forma consecutiva con diagnóstico de PA en el Servicio de Medicina Digestiva durante el periodo comprendido entre el 01/01/2002 y el 31/12/2010.

El diagnóstico de PA se estableció en base a la presencia de dos o más de los siguientes criterios:

- Cuadro clínico característico (dolor abdominal en región superior del abdomen irradiado o no a espalda, náuseas, vómitos...).
- Elevación de los valores séricos de amilasa y/o lipasa mayor o igual a tres veces el valor normal.
- Hallazgos radiológicos compatibles con PA (Ecografía, TC o RM pancreática).

Criterios de exclusión

- Episodios de recidiva de PA.
- Episodios de reagudización de pancreatitis crónica previamente diagnosticada.
- La presencia de criterios diagnósticos radiológicos y/o funcionales de pancreatitis crónica (PC) detectados durante el ingreso por la PA o en los 6 meses posteriores.
- Edad inferior a 18 años.
- La ausencia de datos suficientes para realizar una evaluación mínima y satisfactoria del registro de datos.

C. MÉTODOS

1. Protocolo clínico-terapéutico durante el ingreso tras el diagnóstico de PA

En todos los pacientes se siguió el protocolo diagnóstico y terapéutico de la PA establecido en el Servicio de Medicina Digestiva del HCUV de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica y las técnicas diagnóstico-terapéuticas disponibles en cada momento a lo largo del tiempo de duración del estudio.

Durante la evaluación del paciente por el facultativo especialista de Digestivo en el servicio de Urgencias, así como durante su ingreso en planta de hospitalización, se realizó una detallada anamnesis y exploración física. Además, se siguió un protocolo clínico en el que se evaluaron criterios pronósticos, estudios específicos para diagnóstico etiológico y tratamiento general individualizado incluyendo cuidados intensivos y cirugía.

A continuación, se describen los datos recogidos de la clínica, los sistemas de evaluación de gravedad utilizados, así como los protocolos terapéuticos y de diagnóstico

etiológico. Finalmente, especificamos las variables utilizadas para la realización del estudio.

1.1 Datos de la anamnesis

- Características del cuadro clínico (localización del dolor abdominal, asociado o no a náuseas y vómitos, clínica de íleo paralítico asociado, fiebre...), momento del inicio del dolor abdominal, así como existencia de una sintomatología previa similar.
- Existencia de enfermedades crónicas y antecedentes patológicos, así como antecedentes familiares de patología pancreática.
- Hábitos tóxicos (alcohol y tabaco), detallando número de cigarrillos/día, años de hábito tabáquico, cantidad de alcohol ingerido por día (calculado en gramos/día) y tiempo de evolución en años.
- Toma de fármacos, prestando especial atención a la toma de fármacos con capacidad de inducir PA ⁽¹⁹⁾.

1.2 Datos registrados de la exploración física

- Valoración subjetiva del estado general del paciente al ingreso y diaria durante su estancia hospitalaria, clasificándolo en bueno, regular o mal estado general.
- Toma de constantes (Tensión Arterial, Frecuencia Cardíaca, Temperatura, diuresis, saturación oxígeno). Control diario en todos los pacientes hasta el alta hospitalaria o el fallecimiento del paciente.
- Exploración cardio-respiratoria del paciente al ingreso y diario durante su ingreso hospitalario, prestando especial atención a signos precoces de insuficiencia respiratoria y estasis pulmonar.

- Exploración abdominal, que incluye la palpación diaria valorando la presencia de dolor abdominal, defensa abdominal a la palpación, presencia de signos de empastamiento epigástrico o signos de irritación peritoneal; presencia de distensión abdominal y/o disminución de los ruidos hidroaéreos secundario a íleo paralítico.
- La mayoría de los pacientes fueron pesados y tallados y con los datos obtenidos se calculó el IMC siguiendo la fórmula:

$$\text{IMC: } \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$$

Se solicitaron pruebas complementarias y se realizó una estimación pronóstica del episodio de PA en todos los pacientes.

1.3 Pruebas complementarias

- A todos los pacientes se les realizó a su llegada a Urgencias y a las 24 horas del ingreso una analítica de sangre con gasometría arterial o venosa. La Proteína C Reactiva se valoró a las 48 horas.
- El estudio radiológico en urgencias incluyó radiografías simples de tórax y abdomen en el momento del ingreso.
- Ecografía abdominal en las primeras 24 horas desde la llegada a urgencias, valorando la presencia de litiasis biliar y/o colédocolitiasis.
- Se realizó TC abdominal con contraste i.v (excepto contraindicaciones al mismo) o en su defecto RM abdominal a la mayoría de pacientes, preferiblemente a partir del tercer día de ingreso, salvo si existió indicación para la realización de un TC urgente. Ante la presencia de signos y síntomas de empeoramiento clínico del paciente, fiebre, leucocitosis en aumento, o clínica de sepsis en general, fundamentalmente a partir de la segunda semana

de evolución de la PA, se realizó TC abdominal para valorar complicaciones y en el caso de objetivar necrosis pancreática y/o colecciones, se indicó la realización de Punción aspiración con Aguja Fina (PAAF) guiada radiológicamente para obtención de muestra para cultivo microbiológico.

1.4 Estimación pronóstica del episodio de PA

Se realizó en todos los pacientes la estimación pronostica del episodio de PA considerando que un paciente presentaba una PA con predicción de gravedad cuando:

- Tenía una puntuación en el sistema multifactorial de Ranson ≥ 3 puntos y/o
- Presentaba impresión clínica de gravedad según el criterio del facultativo responsable y/o
- Elevación máxima de la PCR en las primeras 48 horas ≥ 150 mg/l ⁽⁵⁾ y/o
- Índice de severidad de TC >3 ⁽³³⁾.

Las indicaciones de ingreso en la Unidad de Cuidados intensivos (UCI) fueron el desarrollo de fallo multiorgánico, la necesidad de ventilación invasiva, oligoanuria a pesar de reposición hidroeléctrica y administración de diuréticos, el shock mantenido que no respondió a expansores plasmáticos y administración de drogas inotrópicas y/o vasoactivas.

Las indicaciones de cirugía en la necrosis pancreática infectada han sufrido cambios a lo largo del tiempo del estudio con una tendencia a un tratamiento más conservador desde el año 2006; desde ese año, siempre que la situación clínica lo permitía, se intentaba tratamiento conservador con drenaje percutáneo con el objetivo de retrasar o evitar la necrosectomía quirúrgica.

En todos los pacientes en los que, tras la realización de la anamnesis y las pruebas complementarias, no se pudo filiar la etiología de la PA durante el ingreso, se siguió el mismo protocolo de diagnóstico etiológico.

1.5 Protocolo etiológico

- En pacientes con PA de causa no filiada, al alta hospitalaria se realizó una segunda ecografía abdominal. En pacientes con PA de perfil biliar que no se visualizó patología biliar en ésta ecografía, se realizó análisis microscópico de la bilis o una ecoendoscopia.
- En los pacientes con PA sin perfil analítico biliar, se realizó una ecoendoscopia y/o una colangio resonancia magnética estimulada con secretina (S-CRM).
- En las PA de origen etílico, en los que no se visualizaron signos morfológicos de PC en la TC, se realizó a los 6 meses de la PA una ecoendoscopia y/o una S-CPRM así como una determinación de elastasa fecal en heces, para valorar la posibilidad signos radiológicos y/o funcionales de PC.

1.6 Protocolo terapéutico general

- Dieta absoluta al ingreso.
- Tratamiento del dolor.
- Reposición hidroelectrolítica bajo control del balance hídrico diario, variando el volumen de acuerdo a la edad, comorbilidad del paciente y presencia de signos de pérdida de volemia.
- La administración de antibioticoterapia profiláctica en los pacientes con pronóstico de PA grave hasta el 2008, de acuerdo a las recomendaciones de las guías clínicas vigentes en ese momento.
- Aspiración con sonda nasogástrica en caso de íleo paralítico persistente.
- Alimentación con nutrición enteral a través de sonda naso-yeyunal colocada por vía endoscópica en los pacientes con PA con pronóstico de PA grave en los que se previó la posibilidad de ausencia de ingesta oral durante más de cinco días.

- CPRE en las primeras 48 horas del ingreso en el caso de PA asociada con colédocolitis y colangitis.
- Tratamiento antibiótico ante la aparición intercurrente de infección extrapancreática de cualquier localización (pulmonar, urinaria, vía venosa periférica, colecistitis aguda, colangitis, etc).

2. Variables analizadas

2.1 Datos demográficos

- **Género**
- **Edad:** Los pacientes se han distribuido por cuartiles de edad para el análisis uni y multivariante.

2.2 Etiología

- **Biliar.** Todo episodio de PA en el que se ha objetivado litiasis biliar en una prueba de imagen (ecografía, TC, RM o ecoendoscopia) o presencia de microcristales en el análisis microscópico de la bilis obtenida tras sondaje duodenal.
- **Etílica.** Se consideró etiología etílica cuando la ingesta de alcohol era mayor de 40gr/día en mujeres y 60 gr /día en hombres, durante un periodo de 5 años.
- **Hipertrigliceridemia.** Cuando el nivel de triglicéridos (TGL) era superior a 1000 mg/dL y sin la existencia de otra posible etiología. Si el suero era lactescente, se utilizó un corte superior a 1500 mg/dL.
- **Secundaria a fármacos:** Toma de fármacos con capacidad pancreato-lesiva demostrada ⁽¹⁹⁾, sin objetivar otra posible etiología.
- **PostCPRE, postoperatoria:** Existencia de fenómeno causa-efecto de cada una de estas circunstancias.

- **Páncreas Divisum:** Hallazgos compatibles en la S-CRM, habiéndose descartado otras etiologías.
- **Neoplasia de Páncreas:** Presencia de proceso neoplásico confirmado por prueba de imagen (TAC y/o RM y/o Ecoendoscopia).
- **Idiopática:** Si tras un exhaustivo estudio etiológico no se averiguó la causa de la PA.

En el análisis univariante, se agruparon a los pacientes en cuatro etiologías: biliar, etílica, idiopática y miscelánea (incluye hipertrigliceridemia, secundaria a fármacos, postCPRE, postoperatoria, páncreas divisum, neoplasia páncreas).

En el análisis multivariante, se agruparon a los pacientes en tres etiologías: no biliar ni etílica (incluye miscelánea e idiopática), biliar y etílica.

2.3 Factores de riesgo

Se consideró como factores de riesgo intrínsecos al paciente en la evolución de la PA la comorbilidad y el índice de masa corporal.

- **Comorbilidad:**

Hemos definido como comorbilidad la presencia de las enfermedades más habituales y relevantes en la clínica práctica, subsidiarias de descompensación o que pueden afectar a la evolución de la PA: Diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, neoplasia.

Se ha considerado como neoplasia la presencia de un tumor maligno activo o pacientes diagnosticados de una tumoración maligna en un plazo máximo de dos años previo al episodio de PA y libres de enfermedad.

La comorbilidad se ha clasificado en tres categorías:

- Comorbilidad 0: El paciente no presenta al diagnóstico de la PA ninguna de las enfermedades anteriormente descritas.
- Comorbilidad 1-2: Presencia de 1 ó 2 enfermedades.
- Comorbilidad >2: Presencia de 3 o más enfermedades.

- **Índice de Masa Corporal (IMC)**

Se clasificó en cuatro categorías, según los valores propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 25).

IMC (kg/m ²)	
<18	Bajo peso
18-24.9	Normal
25-29.9	Sobrepeso
≥30	Obeso

Tabla 25. Clasificación ponderal de los pacientes en función de los valores del índice de masa corporal (IMC).

Para el análisis de asociación entre IMC y desarrollo de FOI y el análisis multivariante de ingreso en UCI y mortalidad, los pacientes se agruparon en no sobrepeso (<24.9) y sobrepeso (>25).

2.4 Datos analíticos

Se valoró la analítica en Urgencias y la analítica a las 24 horas.

- **Analítica al ingreso:**

- Hemograma: Leucocitos ($\times 10^6/L$), Neutrófilos (%), Hemoglobina (g/dL), Hematocrito (%), Plaquetas ($\times 10^6/L$).
- Glucosa (mg/dL), Urea (mg/dL), Creatinina (mg/dL), GOT (UI/L), LDH (UI/L), Amilasa (UI/L), Proteínas totales (g/dL), Calcio corregido (mg/dL).

- **Analítica a las 24 horas:**

- Hemograma: Leucocitos ($\times 10^6/L$), Neutrófilos (%), Hemoglobina (g/dL), Hematocrito (%), Volumen Corpuscular Medio (VMC), Plaquetas ($\times 10^6/L$).
- Glucosa (mg/dL), Urea (mg/dL), Creatinina (mg/dL), GOT (UI/L), GPT (UI/L), GGT (UI/L), FA (UI/L), LDH (UI/L), Proteínas totales (g/dL), Calcio corregido (mg/dL), Triglicéridos (mg/dL), Velocidad Sedimentación Globular (VSG), Exceso de bases (mEq/L).
- La Proteína C Reactiva (PCR) (mg/L) se evaluó en la analítica a las 48 horas.

2.5 Estudio radiológico

Mediante la TC se evaluó el **Índice de severidad de TC** ⁽³³⁾ y la presencia de necrosis pancreática, determinando el porcentaje de la glándula afecto, así como la

existencia de gas en el interior de la necrosis o de las colecciones pancreáticas, que se consideraron indicativo de infección.

Se consideró de buen pronóstico una puntuación ISTC ≤ 3 .

2.6 Complicaciones locales

Se consideraron las complicaciones locales siguiendo los criterios de la conferencia de Atlanta de 1992.

- **Necrosis pancreática:** Presencia de áreas sin realce en la TC con contraste, dividiendo el grado de necrosis en $<30\%$, $30\%-50\%$ y $>50\%$ de la glándula.
- **Pseudoquiste:** Presencia de una colección líquida estéril englobada dentro de una pared, a partir de las cuatro semanas del brote de pancreatitis aguda.
- **Absceso:** Colección intraabdominal de pus, normalmente próxima al parénquima pancreático, que no contiene material necrótico y que presenta cultivo microbiológico positivo.
- **Necrosis infectada:** Necrosis con cultivo microbiológico de muestra obtenida mediante PAAF con aislamiento de bacterias y/o hongos. También se consideró la existencia de necrosis infectada ante la presencia de aire en un área de necrosis pancreática en la TC.

2.7 Fallo orgánico y fallo orgánico de inicio

El FO se definió siguiendo los criterios y las definiciones de la Clasificación de Atlanta de 1992 ⁽⁴⁾, que son los que estaban vigentes en el momento de la recogida de los datos.

- Shock (presión arterial sistólica <90 mmHg).
- Insuficiencia respiratoria aguda ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg).
- Insuficiencia renal aguda (creatinina sérica > 2 mg/dL tras una adecuada reposición de líquidos).

La eliminación de la hemorragia digestiva de los criterios de FO de la Clasificación de Atlanta ha sido propuesto por varios autores ^(24,79) al ser una complicación muy infrecuente en la PA y con una mínima repercusión en la morbi-mortalidad de la PA. En la revisión de la Clasificación de Atlanta ⁽⁸⁾, no se hace mención a la hemorragia digestiva ni como FO ni como complicación sistémica. En nuestra serie, únicamente 11 pacientes presentaron hemorragia digestiva, siendo en todos casos leves y sin repercusión sistémica; por lo que hemos excluido en nuestro estudio la hemorragia digestiva como criterio de FO.

Se definió como fallo orgánico de inicio (FOI) la presencia de FO, que se desarrolló durante las primeras 48 horas de ingreso. Con el objetivo de estandarizar la recogida de datos, el primer día de ingreso se definió como día uno. Como el primer día de ingreso variaba según la hora en la que se realizó el ingreso, el segundo día se contabilizó a partir de las 8:00 horas AM del día siguiente. Para considerar que el FO era persistente (duraba más de 48 horas) el paciente debía de presentar criterios de FO durante los tres primeros días del ingreso (95). De esta forma se definió:

- **Transitorio (FOIT):** Aparece durante las primeras 48 horas del ingreso y tiene una duración menor o igual a 48 horas.
- **Persistente (FOIP):** Fallo orgánico que aparece durante las primeras 48 horas del ingreso y dura más de 48 horas.

Se incluyeron dentro del grupo de FOIP a los pacientes que presentaron FO de inicio durante las primeras 48 h del ingreso y que fallecieron, debido al FO, durante las primeras 48 horas (en estos casos, se considera que el FO duró ≤ 48 horas porque el paciente falleció antes, pero evidentemente dada la gravedad del mismo, no se habría resuelto en 48 horas).

En los pacientes con FOIP se detalló el número de órganos afectados agrupando a los pacientes en:

- Fallo orgánico aislado: Presencia de un único fallo orgánico de inicio persistente en un paciente con PA.
- Fallo multiorgánico: Presencia de dos o más fallos orgánicos de inicio persistentes en un paciente con PA.

Se definió como fallo orgánico tardío, el que aparece pasadas las 48 horas de ingreso, diferenciando el que se desarrolló durante la primera semana y el que se desarrolló a partir de la segunda semana:

- Tardío >48h: Fallo orgánico que se desarrolla durante la primera semana, pasadas más de 48 horas tras el ingreso.
- Tardío >1sem: Fallo orgánico que se desarrolla a partir de la segunda semana de ingreso.

2.8 Tiempo de estancia hospitalaria

2.9 VARIABLES DE desenlace adverso

- **Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).**
- **Fallecimiento** del paciente durante su estancia hospitalaria.

3. Aspectos éticos

El protocolo de estudio ha sido aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Se ha garantizado la confidencialidad de la

información recogida según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en todo el proceso se han seguido las normas de Helsinki.

4. Estudio estadístico

4.1 Cálculo tamaño muestral

Para determinar el tamaño muestral mínimo para conseguir una determinada precisión es necesario, en primer lugar, definir la precisión deseada. Ello se hace a partir de dos valores:

- El error máximo $\varepsilon = [P^* - P]$ que se está dispuesto a admitir.
- La probabilidad α de que el error finalmente cometido resulte mayor que ε .

En nuestro caso, si el objetivo perseguido es analizar la importancia del FOI en la evolución de la PA, de forma que la probabilidad de cometer un error mayor que $\varepsilon = 0.05$ sea inferior a α , el tamaño muestral mínimo de acuerdo con:

$$N = 1.96^2 P(1-P) / 0.05^2$$

que suponiendo para P un valor 0.2 (20%) de prevalencia de FO en la PA, que es el recogido en la literatura, para la población ⁽²⁴⁾, resulta un N mínimo de 245 individuos.

4.2 Metodología estadística

Todos los datos referentes a cada uno de los pacientes, se incluyeron en una base de datos con los distintos campos referentes a datos demográficos, factores de riesgo, etiología y datos analíticos al ingreso y a las 24 horas del ingreso hospitalario, presencia y tipo de

FO, evolución del episodio (presencia y tipo de complicaciones locales, infección pancreática y/o extrapancreática, terapéuticas especiales, etc), tiempo de estancia hospitalaria e ingreso en UCI y éxitus.

Con el objetivo de analizar la asociación de los datos demográficos, etiología de la PA y factores de riesgo del episodio de PA con la aparición de FOI, se realizó:

- Un primer análisis, donde se incluyeron a todos los pacientes con PA, comparando pacientes que presentaron FOI frente a pacientes sin FOI.
- Un subanálisis incluyendo exclusivamente los pacientes con FOI, comparando pacientes con FOIP vs pacientes con FOIT.

En el estudio de la asociación de los principales datos analíticos al ingreso y a las 24 horas con la aparición de FOI, se estableció un grupo de estudio que incluyó:

- Pacientes con FOIP vs pacientes con FOIT vs pacientes sin FOI.

En el estudio de la asociación del FOI con las complicaciones locales, ingreso en UCI y mortalidad se estableció un grupo de estudio que incluyó:

- Pacientes con FOIP vs pacientes con FOIT vs pacientes sin FOI.

4.2.1 Estudio descriptivo

La estadística descriptiva se realizó mediante la estimación porcentual de las variables cualitativas en cada grupo de estudio, mientras que en las cuantitativas se determinó la media aritmética, mediana en el caso de distribuciones no normales, desviación estándar y valores extremos.

4.2.2 Estudio analítico de los datos demográficos, etiología de la PA y factores riesgo

Se analizan los datos demográficos, etiología de la PA y factores de riesgo comparando en primer lugar pacientes FOI vs No FOI y posteriormente pacientes FOIP vs FOIT.

El estudio estadístico de los datos demográficos, etiología de la PA y factores de riesgo se realizó mediante el estadístico chi-cuadrado, con la corrección de Fisher, si fue pertinente. Las variables resultado FOI vs No FOI y FOIP vs FOIT se representaron en columnas, detallado las frecuencias en filas. Se calculó la Odds Ratio (OR) y el intervalo de confianza 95% usando la regresión logística binaria.

4.2.3 Estudio analítico de los datos analíticos al ingreso y a las 24 horas

Se analizan los datos analítico al ingreso y a las 24 horas comparando pacientes con FOIP vs pacientes con FOIT vs pacientes sin FOI.

En el estudio de los datos analíticos, se comprobó en primer lugar, si seguían una distribución normal mediante el test de Z de Kolmogorov-Smirnov. Si la distribución fue normal, se utilizó ANOVA de un factor. Los datos se reflejaron como media y desviación estándar, determinando una asociación estadísticamente significativa si $p < 0.05$. Si la distribución no siguió un patrón normal, se utilizó la H de Kruskal-Wallis, exponiendo los datos como mediana e Intervalo Intercuartil (percentil 25-percentil 75) determinando una asociación estadísticamente significativa si $p < 0.016$.

4.2.4 Estudio analítico de complicaciones locales, tiempo estancia hospitalario, ingreso UCI y mortalidad

Se analizan las complicaciones locales, tiempo estancia hospitalario, ingreso en UCI y mortalidad, comparando pacientes con FOIP vs pacientes con FOIT vs pacientes sin FOI.

Para el estudio de relación entre las FOI y las complicaciones locales, ingreso en UCI y mortalidad se realizó mediante el estadístico chi-cuadrado, con la corrección de Fisher. Las variables resultado CL, ingreso UCI y mortalidad se representaron en columnas, reflejando los porcentajes de filas. Se calculó la Odds Ratio (OR) y el intervalo de confianza 95% usando la regresión logística binaria. Para el análisis del tiempo de estancia hospitalaria se utilizó la H de Kruskal-Wallis, al no seguir un patrón normal en el test de Z de Kolmogorov-Smirnov.

4.2.5 Análisis multivariante

Para el cálculo del peso de los datos analíticos relevantes en la aparición de FOI y la persistencia del FOI (FOIP), se recodificaron los datos analíticos en variables cualitativas, utilizando para los leucocitos, glucosa, LDH, GOT y calcio corregido el punto de corte de los criterios de Ranson ⁽⁶⁾; para el hematocrito, el punto de corte de $>44\%$ ⁽⁶²⁾ y para la PCR el punto de corte de ≥ 150 (mg/L) ⁽⁵⁾. Se introdujeron en un modelo de regresión logística binaria junto a los datos demográficos, etiología y factores de riesgo.

En el análisis multivariante para valorar los factores asociados al ingreso en UCI y mortalidad, se comparó el FOIT y FOIP, con el género, edad en cuartiles, obesidad, presencia de comorbilidad y desarrollo de necrosis y necrosis infectada.

Se consideró significación estadística cuando el valor de p fue inferior a 0.05 y una p inferior a 0.016 en las variables cuantitativas que no siguieron distribución normal.

Las variables analizadas en las que se han mostrado diferencias estadísticamente significativas, se han resaltado el resultado en color azul.

El estudio estadístico se ha realizado mediante el programa SPSS, versión 15 Windows.

RESULTADOS

A. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO

Durante el periodo de estudio (1 de Enero de 2002 a 31 de Diciembre de 2010) ingresaron en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia 1083 pacientes con el diagnóstico inicial de PA.

El grupo de nuestro estudio está constituido por 901 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Se excluyeron 182 episodios por los siguientes motivos:

- 132 episodios de recidiva de la PA.
- 50 episodios de PA con evidencia de criterios morfológicos y/o funcionales de pancreatitis crónica durante el ingreso o en los 6 meses siguientes tras el alta. Se consideraron reagudizaciones de la pancreatitis crónica.

1. Factores demográficos

1.1 Edad

La edad mediana del grupo fue de 67 años, con unos valores que abarcaron desde los 18 años a los 98 años. La figura 2 recoge la distribución de los rangos de edad por cuartiles y en la figura 3 se representa la distribución de edad por frecuencias.

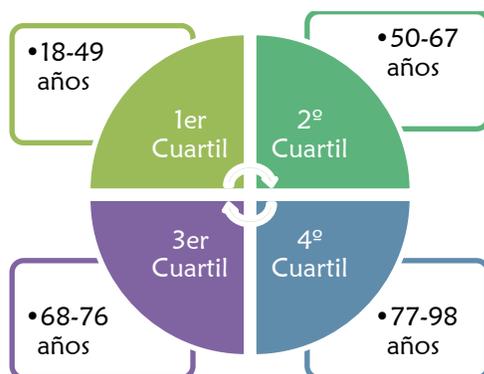


Figura 2. Distribución de Rangos de edad en cuartiles.

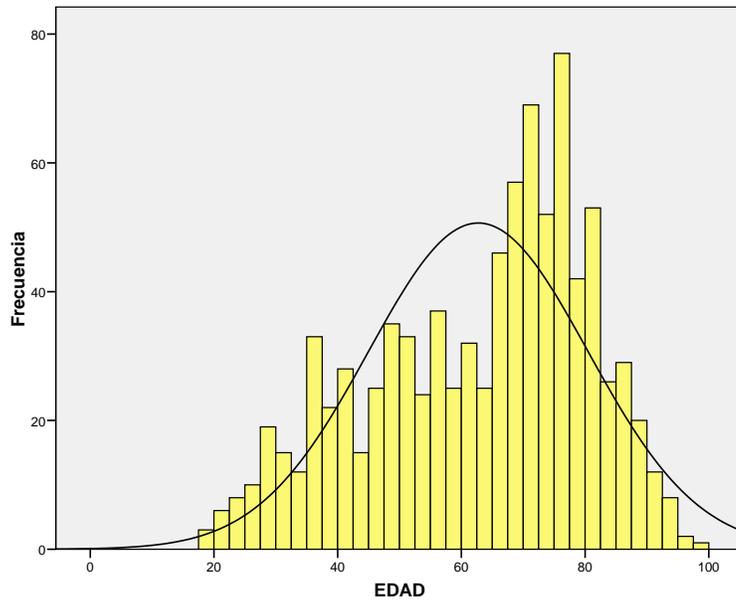


Figura 3. Distribución de la frecuencia de la edad en pacientes con PA y representación de la distribución normal.

1.2 Género

La distribución por género se repartió entre 446 (49.5%) hombres y 455 (50.5%) mujeres Figura 4.

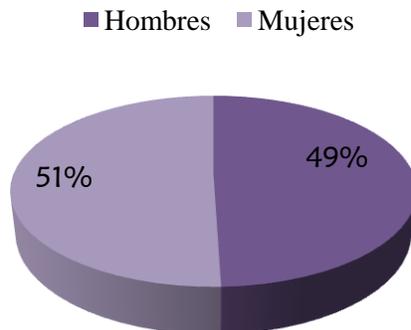


Figura 4. Distribución por género (en porcentaje).

El análisis de la edad entre los dos géneros, reveló una diferencia significativa en su distribución, con una mediana de 62 años entre los hombres y de 71 años entre las mujeres ($p < 0.05$).

2. Etiología de la PA

La etiología de los episodios de PA de nuestro estudio se representa en la figura 5. Presentaron un origen biliar 639 pacientes y 112 fueron de origen etílico. En 79 pacientes no se pudo filiar el origen de la PA, a pesar de realizarse un exhaustivo estudio.

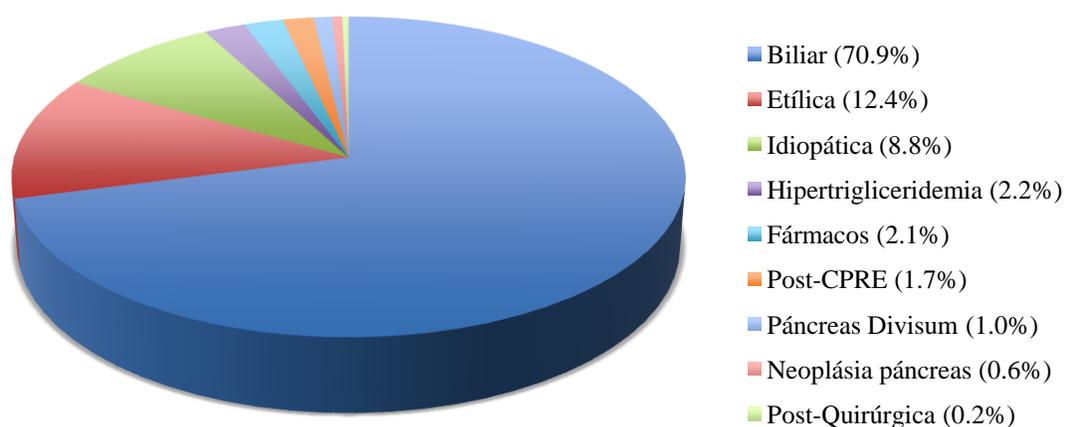


Figura 5. Proporción de pacientes con PA según su etiología.

Al estudiar la frecuencia de la etiología de la PA según el género, se evidenció un mayor porcentaje de hombres con PA de origen etílico (21.7%) y de origen secundario a hipertrigliceridemia (3.6%) respecto a las mujeres, siendo la diferencia estadísticamente

significativa. El 78.9% y 11.6% de las mujeres presentaron PA biliar e idiopática respectivamente, frente al 62.8% y el 5.8% de los hombres (tabla 26).

		ETIOLOGÍA						
		Biliar	Etílica	Idiopática	HiperTGL	Fármacos	Post-CPRE	Otros
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
GÉNERO	Hombres n=410	280 (62.8)	97 (21.7)*	26 (5.8)	16 (3.6)*	10 (2.2)	6 (1.3)	11 (3.9)*
	Mujeres n=422	359 (78.9)*	15 (3.3)	53 (11.6)*	4 (0.9)	9 (2.0)	9 (2.0)	6 (1.4)

Tabla 26. Distribución de la etiología de la PA según género. * $p < 0.05$

3. Factores de Riesgo

3.1 Comorbilidad

Al analizar los antecedentes patológicos, las enfermedades de base y la comorbilidad se evidenció, que 435 pacientes (48,3%) presentaron alguna enfermedad previa no relacionada con la PA.

Un total de 135 (15%) pacientes tuvieron una alta comorbilidad (Comorbilidad>2) (Figura 6).

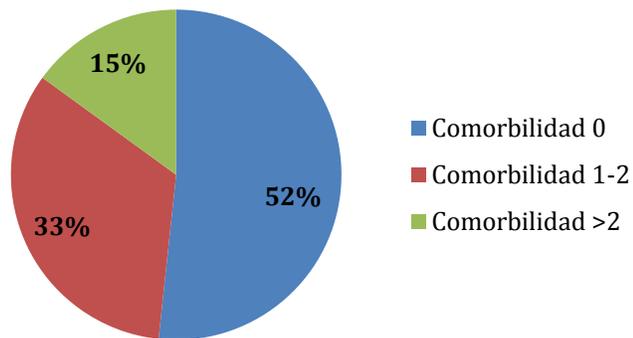


Figura 6. Frecuencia de pacientes con PA, según la comorbilidad.

La tabla 27 muestra la frecuencia de las principales patologías basales o antecedentes patológicos en los pacientes con PA. La Diabetes Mellitus fue la enfermedad más frecuente, seguida de la cardiopatía isquémica y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Comorbilidad	n	(%)	Comorbilidad	n	(%)
Diabetes Mellitus	149	(16.6)	Cirrosis Hepática	11	(1.3)
Cardiopatía Isquémica	70	(7.9)	Insuf. Renal Crónica	33	(3.8)
Insuficiencia Cardíaca	39	(4.4)	Neoplasia	47	(5.3)
EPOC	62	(6.9)			

Tabla 27. Frecuencia de la comorbilidad en pacientes con PA.

3.2 IMC (kg/m²)

Se obtuvo el peso y talla en 832 pacientes (92.3%). El 54.7% de los pacientes que ingresaron por PA presentaron un IMC ≥ 25 (sobrepeso y obesos) (tabla 28).

IMC	n	(%)
Bajo peso (IMC <18)	6	(0.7)
Normal (IMC 18-24.9)	333	(37.7)
Sobrepeso (IMC 25.29.9)	299	(33.2)
Obeso (IMC ≥ 30)	194	(21.5)
Valores perdidos	69	(7.7)

Tabla 28. Distribución de los pacientes con PA, según su IMC al ingreso.

Al analizar la distribución del IMC según el género, se observó una mayor proporción estadísticamente significativa de obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) en mujeres (30.8%) que en hombres (15.6%) (tabla 29).

		IMC							
		Bajo Peso		Normal		Sobrepeso		Obeso	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
GÉNERO	Hombres n:410	2	(0.5)	174	(42.4)	170	(41.5)	64	(15.6)
	Mujeres n:422	4	(0.9)	159	(37.7)	129	(30.6)	130	(30.8)*
								* p<0.001	

Tabla 29. Distribución de los pacientes con PA, según su IMC por género.

El análisis de la asociación entre el IMC de los pacientes y la etiología de la PA, reflejó un mayor porcentaje de PA de origen biliar en pacientes con sobrepeso u obesos (IMC ≥ 25) respecto a pacientes con normopeso (IMC < 25), a diferencia de las de origen etílico en las que predomina el normopeso (tabla 30).

		ETIOLOGÍA							
		Biliar		Etílica		Miscelánea		Idiopática	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
IMC	< 25	213	(62.8)	59	(17.4)*	33	(9.7)	34	(10.0)
	≥ 25	379	(76.9)*	44	(8.9)	30	(6.1)	40	(8.1)
								* p < 0.001	

Tabla 30. Distribución de los pacientes con PA, según su IMC por etiología.

4. Fallo orgánico

4.1 Fallo orgánico global

El 14.7% de los pacientes (n= 133) presentaron FO de 1 o más órganos en algún momento durante el ingreso, siendo la insuficiencia respiratoria el fallo orgánico más frecuente (Tabla 31). Presentaron fallo multiorgánico (FMO) 46 (5.1%) pacientes.

FALLO ORGÁNICO	n	Incidencia por 100 PA
	133	(14.8)
Respiratorio	92	(10.2)
Renal	69	(7.7)
Shock	45	(5.0)

Tabla 31. Frecuencias según tipo de fallo orgánico (% de PA con FO por tipo FO).

4.2 Clasificación del fallo orgánico según el momento de instauración

Atendiendo al tiempo de presentación del FO, los 133 pacientes con FO se clasificaron:

- En 112 pacientes (12.4%) el FO apareció en las primeras 48 horas de ingreso **Fallo Orgánico Inicio (FOI)**
- En 14 pacientes (1.6%), el FO se desarrolló entre el tercer y séptimo día de ingreso **Fallo Orgánico Tardío >48 horas (Tardío>48h)**
- Por último, en 7 pacientes (0.8%), el FO comenzó después de la primera semana de ingreso **Fallo Orgánico Tardío >1semana (Tardío >1sem)**



Figura 7. Clasificación tipo FO, según tiempo de instauración.

4.3 Clasificación del fallo orgánico de inicio

La insuficiencia respiratoria fue el fallo orgánico más frecuente en los pacientes con FOI, seguido de la insuficiencia renal y shock (Tabla 32).

	n	Incidencia por 100 PA
FALLO ORGÁNICO INICIO (FOI)	112	(12.4)
Respiratorio	73	(8.1)
Renal	60	(6.7)
Shock	30	(3.3)

Tabla 32. Distribución de los pacientes con FOI por órgano afecto.

El 7.9% de los pacientes con PA presentó FOIP, frente al 4.6% de los pacientes en los que el FOI se resolvió en ≤ 48 horas (FOIT). En la figura 8 se detallan y especifica la frecuencia y el porcentaje de los dos tipos de FOI, detallando los que presentaron fallo de 1 sólo órgano y fallo de más de 1 órgano (multiorgánico).

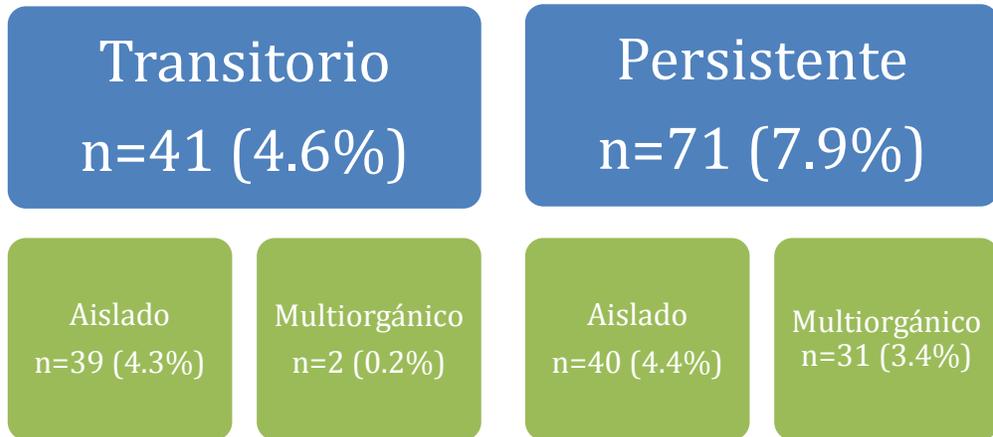


Figura 8. Frecuencia de FOI según la duración del fallo orgánico (transitorio/persistente) y el número de órganos afectados.

4.3.1 Fallo orgánico de inicio transitorio

En 41 pacientes (4.6%) el fallo orgánico se resolvió en las primeras 48 horas de ingreso. Del total de pacientes con FOI transitorio, la mayoría presentó un único FO:

- Fallo orgánico aislado: 39 pacientes.
- Fallo respiratorio + renal: 1 paciente.
- Fallo respiratorio + shock: 1 paciente.

El fallo respiratorio fue el más frecuente (n= 19 pacientes), seguido del renal (n = 18) y shock (n = 3).

4.3.2 Fallo orgánico de inicio persistente

De los 112 pacientes con FOI, 71 pacientes (7.9%) presentaron FOIP. En 60 pacientes (6.7%), el FOI se prolongó durante más de 48 horas mientras que en 11 pacientes

(1.2%) el FO desencadenó el fallecimiento del paciente durante las primeras 48 horas del ingreso.

De los 11 pacientes que fallecieron en las primeras 48 horas de ingreso, 9 fallecieron por FMO, 1 paciente falleció por insuficiencia renal y anuria y 1 paciente presentó insuficiencia renal pero falleció por causa independiente al fallo orgánico (aspiración broncopulmonar). Hemos considerado que este paciente desarrolló FOIP, debido a que desarrolló insuficiencia renal y no se había resuelto cuando falleció.

Se muestra en el esquema los órganos afectados en los 11 pacientes con FOI que fallecieron en las primeras 48 horas:

- FOI renal + respiratorio + shock: 7 pacientes
 - FOI renal + respiratorio: 1 paciente
 - FOI renal + shock: 1 paciente
 - FOI renal: 2 pacientes
- } 9 pacientes con FMO
→ 2 pacientes FO aislado

De los 71 pacientes con FOIP, en 40 pacientes (56.3%) se detectó afectación de un solo órgano aislado, mientras que 31 pacientes (43.6%) tuvieron dos o tres FOIP simultáneos. En la tabla 33 se describen los órganos afectados en los pacientes con FOIP según sea la afectación de fallo orgánico aislado o fallo multiorgánico.

	n	Incidencia por 100 PA
FALLO ORGÁNICO AISLADO	40	
Respiratorio	24	(2.7)
Renal	14	(1.5)
Shock	2	(0.1)
FALLO MULTIORGÁNICO	31	
Dos FO		
Respiratorio + Renal	7	(0.8)
Respiratorio + Shock	5	(0.5)
Renal + Shock	2	(0.2)
Tres FO		
Respiratorio + Renal + Shock	17	(1.9)

Tabla 33. Frecuencias de fallo orgánico de inicio persistente aislado y fallo multiorgánico.

En la Figura 9 se especifica la evolución de los pacientes según el tipo de FO

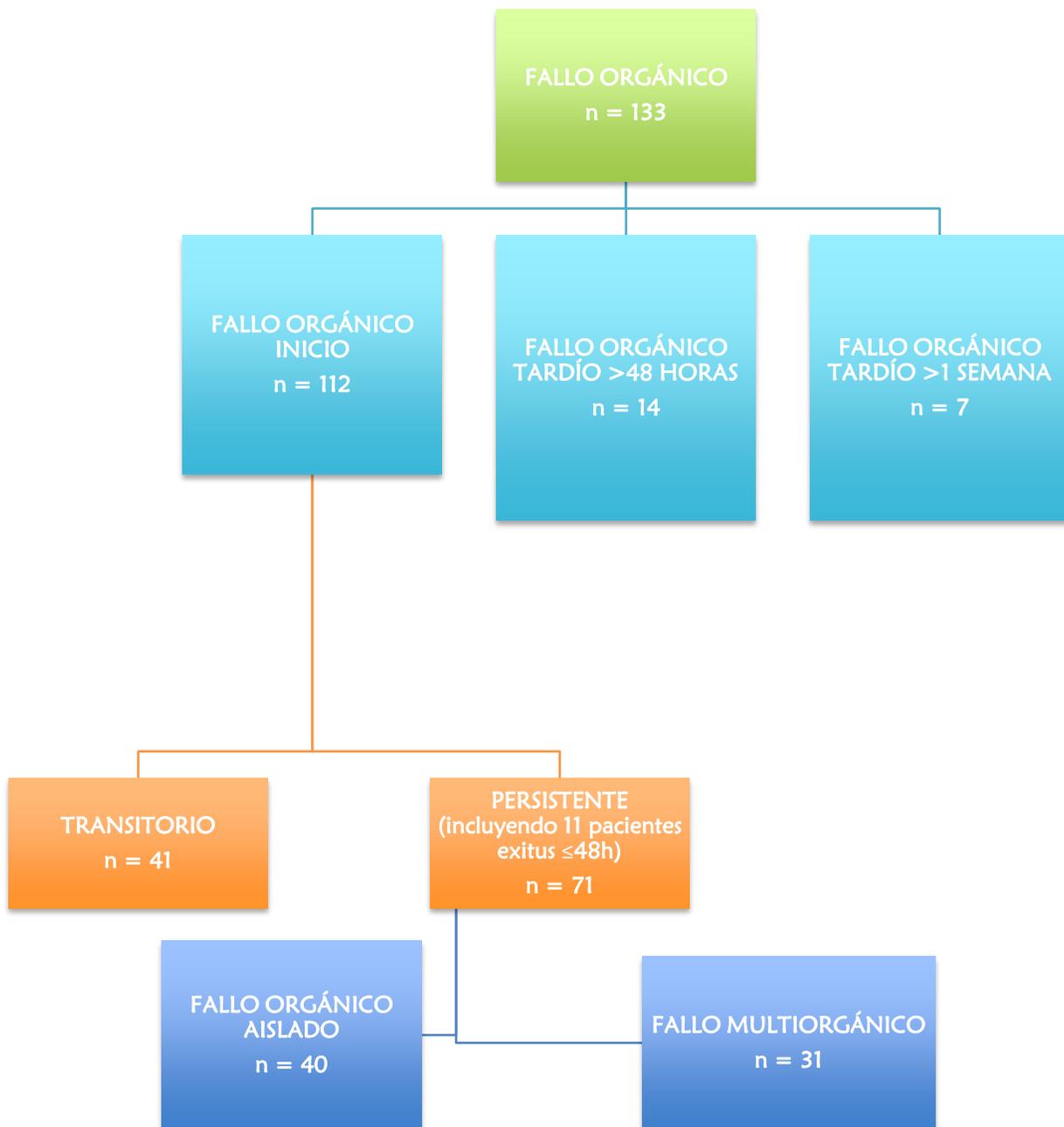


Figura 9. Organigrama donde se resume la frecuencia de fallo orgánico diferenciando según el momento de instauración y duración del mismo.

5. Estudio radiológico

Se realizó estudio radiológico del páncreas mediante TC o RM a 851 (94.5%) pacientes, siendo la TC la técnica de elección más realizada, en 757 (84%) pacientes.

Atendiendo a la clasificación original de **Balthazar**, 402 pacientes (44.6%) presentaron PA grado A, 99 pacientes (11.0%) grado B, 135 pacientes (15.0%) grado C, 116 pacientes (12.9%) grado D y 100 pacientes (11.1%) grado E (figura 10)

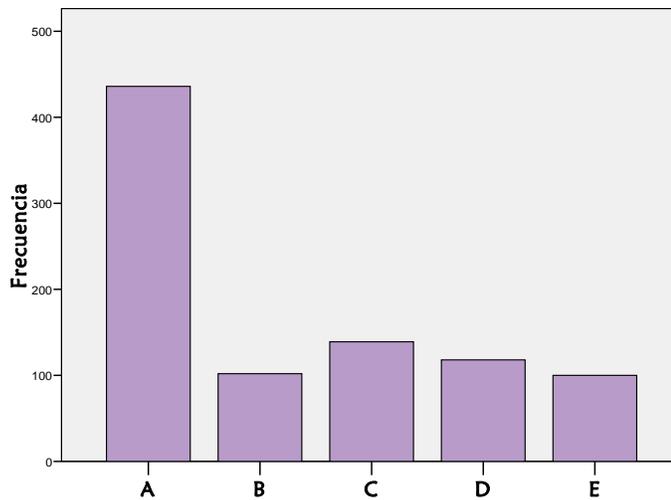


Figura 10. Distribución de pacientes con PA (en porcentaje) según la clasificación de Balthazar.

Se detectó **necrosis** de la glándula pancreática en 102 pacientes (11.3%), en más de la mitad de los pacientes (58.8%) la extensión de la necrosis fue <33% del parénquima pancreático (tabla 34).

Necrosis		n	(%)
		102	(11.3)
Extensión	<33%	60	(6.7)
	33%-50%	20	(2.2)
	>50%	22	(2.4)

Tabla 34. Distribución de la extensión de la necrosis (en porcentaje) en los pacientes con PA.

El índice de Severidad TC es la clasificación radiológica más utilizada en la práctica clínica habitual. Se describe a continuación la distribución de los pacientes de nuestro estudio atendiendo a la puntuación obtenida en el Índice de Severidad, según los hallazgos descritos en el TC o en la RM (tabla 35).

ÍNDICE DE SEVERIDAD	n	(%)	ÍNDICE DE SEVERIDAD	n	(%)
0	393	(43.6)	6	32	(3.6)
1	97	(10.8)	7	9	(1.0)
2	131	(14.5)	8	11	(1.2)
3	89	(9.9)	9	4	(0.4)
4	48	(5.3)	10	17	(1.9)
5	21	(2.3)	Prueba de imagen no realizada: 49 (5.4%)		

Tabla 35. Distribución de pacientes con PA según el Índice de Severidad de TC.

Según el Índice de Severidad del TC, 710 (79%) pacientes presentaron una pancreatitis leve (ISTC ≤ 3), mientras que 41 (5%) pacientes tuvieron un ISTC ≥ 7 (figura 11).

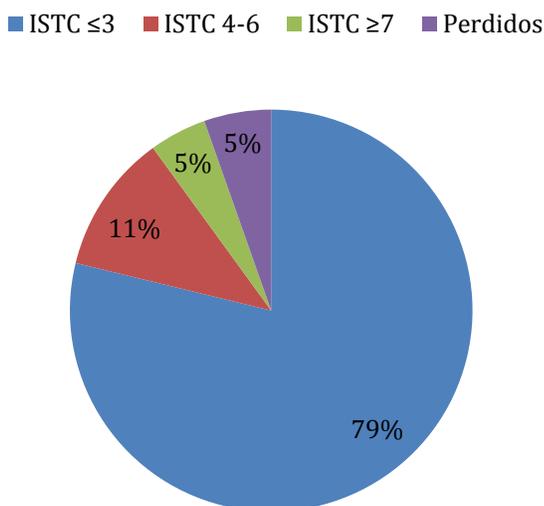


Figura 11. Distribución de pacientes con PA según el Índice de Severidad de TC leve, moderado o grave.

6. Complicaciones locales

Se detectaron complicaciones locales, definidas por la Clasificación de Atlanta de 1992, en 159 (17.6%) pacientes. En la tabla 36 se muestra el número y porcentaje de pacientes del grupo de estudio que presentaban cada una de las complicaciones locales.

COMPLICACIONES LOCALES	n	(%)
	159	(17.6)
Necrosis	102	(11.3)
Pseudoquiste	106	(11.8)
Necrosis pancreática infectada	22	(2.4)
Absceso	6	(0.7)

Tabla 36. Frecuencia de complicaciones locales.

El diagnóstico de necrosis infectada se realizó en 18 pacientes en base al cultivo de la muestra obtenida mediante PAAF y en 4 pacientes en base a la presencia de aire en el área de la necrosis pancreática en el TC (posteriormente confirmado por cultivo de muestra obtenida durante la necrosectomía).

Todos los pacientes con absceso pancreático, presentaron cultivo bacteriológico positivo de la muestra obtenida mediante PAAF guiada por ecografía o TC.

7. Ingreso en UCI

De los 901 pacientes 57 (6.3%) requirieron ingreso en la UCI. De ellos, 52 (91.2%) presentaban fallo orgánico.

8. Tiempo de estancia hospitalaria

El tiempo medio de estancia hospitalaria fue de 8.4 ± 10 días (rango 1-119 días) y una mediana de 6 días. En la figura 12 se describe el número de pacientes según la duración del ingreso (en días).

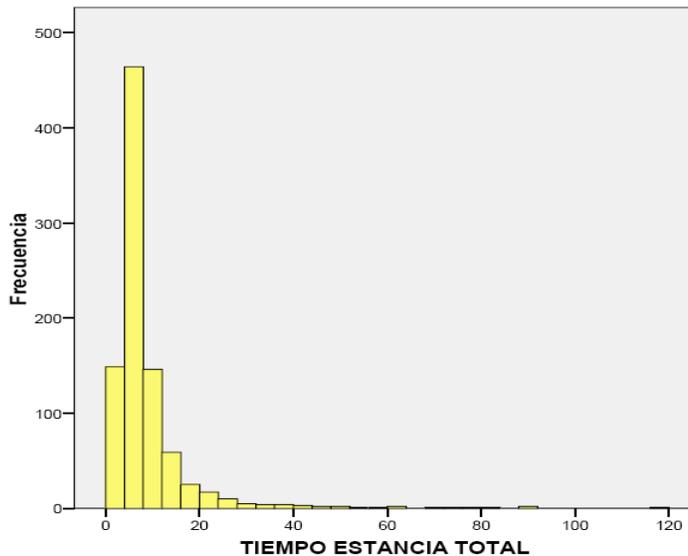


Figura 12. Distribución de los pacientes con PA, según el tiempo de estancia hospitalaria. Frecuencia = n pacientes.

9. Mortalidad

Fallecieron 31 pacientes, lo que supone una tasa de mortalidad del 3.4%, de los cuales 11/31 (35.5%) lo hicieron durante las primeras 48 horas de ingreso y 21/31 (67.7%) durante la primera semana (figura 13).

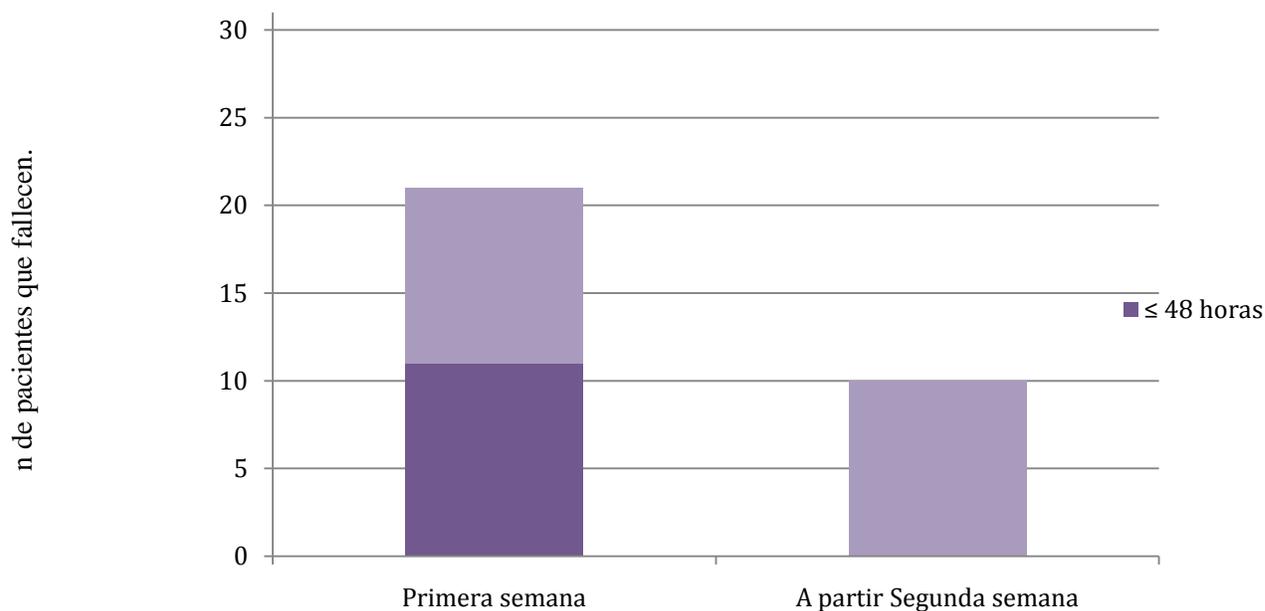


Figura 13. Frecuencia de mortalidad en pacientes con PA en diferentes intervalos de tiempo.

La estancia media hospitalaria de los pacientes que fallecieron a partir de la segunda semana fue de 42 ± 30 días (rango 10-90 días), siendo la mediana de 30 días.

9.1 Relación de la mortalidad con la presencia de complicaciones locales

De los 31 pacientes que fallecieron, únicamente en 24 pacientes se pudo realizar la TC, observando que 13 (54,2%) desarrollaron complicaciones locales (tabla 37).

Un 22.6% ($n = 7$) de pacientes falleció antes de la realización de la TC (en 6 de los 11 pacientes que fallecieron ≤ 48 horas, no se pudo realizar la TC por éste motivo). Debido a la gravedad del proceso, en 11 pacientes (35.5%) la TC se realizó el primer día de ingreso. Se calculan los porcentajes de complicaciones locales en los pacientes que fallecieron respecto a los pacientes que se realizaron TC ($n=24$).

	n	(%)
COMPLICACIONES LOCALES	13/24	(54.2)
Necrosis	11	(45.8)
<33%	1	(4.2)
33-50%	2	(8.3)
>50%	8	(33.3)
Necrosis infectada	6	(25.0)
Pseudoquiste	3	(12.5)
Absceso	0	(0.0)

Tabla 37. Frecuencia de complicaciones locales en pacientes que fallecen. (% sobre el total de pacientes fallecidos con TC realizado).

9.2 Relación de la mortalidad con la aparición de fallo orgánico

De los 31 pacientes que fallecieron, 30 (96.8%) desarrollaron FO. La mayoría de los pacientes que fallecieron (71%) desarrolló fallo multiorgánico (tabla 38).

	n	(%)
FALLO ORGÁNICO	30/31	(96.8)
FOI	25	(80.6)
FOI Transitorio	0	(0)
FOI Persistente	25	(80.6)
Un FO	3	(9.7)
FMO	22	(71.0)
Tardío >48 horas	3	(9.4)
Tardío >1 semana	2	(6.3)

Tabla 38. Frecuencia de fallo orgánico en pacientes que fallecen. (% sobre el total de pacientes fallecidos).

9.3 Relación de la mortalidad con la aparición de fallo orgánico y necrosis pancreática infectada

Al evaluar la frecuencia de necrosis pancreática infectada y fallo multiorgánico en los pacientes que fallecen, según el tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario hasta el fallecimiento se observa:

- Éxitus ≤ 48 horas (n = 11)
 - o FMO: 9 pacientes
 - o Necrosis infectada: 0 pacientes (en 6 no se realiza TC ni RM)
 - o FMO + Necrosis pancreática infectada: 0 pacientes

- Éxitus durante la primera semana (n = 10) (se excluyen los pacientes con éxitus ≤ 48 h)
 - o FMO: 8 pacientes
 - o Necrosis pancreática infectada: 1 paciente

- FMO + Necrosis infectada: 0 pacientes
- Éxitus a partir de la segunda semana (n = 10)
 - FMO: 4 pacientes
 - Necrosis infectada: 0 pacientes
 - FMO + necrosis infectada: 5 pacientes

9.4 Causas de mortalidad

A continuación se describen las causas de mortalidad en los 31 pacientes que fallecieron

	n	(%)
CAUSAS MORTALIDAD	31	
Fallo multiorgánico	24	(77.4)
Shock séptico	3	(9.7)
Insuficiencia renal	1	(3.2)
Broncoaspiración	2	(6.5)
Coma neurológico *	1	(3.2)

Tabla 39. Causas de mortalidad. * El paciente que falleció por coma neurológico fue secundario a un tumor cerebral avanzado, diagnosticado un mes antes de la PA, con edema perilesional y desplazamiento ventricular.

De los tres pacientes que fallecieron por shock séptico:

- Un paciente falleció al mes por shock séptico secundario a colangitis.
- Dos pacientes fallecieron al 26° y 45° día tras cirugía pancreática por NPI.

Las causas detalladas de mortalidad atendiendo al tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el fallecimiento, se describen en la tabla 40. En el grupo de pacientes que fallecen durante la primera semana se excluyen los pacientes que fallecen durante las primeras 48 horas.

CAUSAS MORTALIDAD	Éxito <48 h		Éxito 1ª semana		Éxito a partir 2ª semana	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	11	(100)	10	(100)	10	(100)
Fallo multiorgánico	9	(81.8)	9	(90.0)	6	(60.0)
Shock séptico					3	(30.0)
Insuficiencia renal	1	(9.1)				
Broncoaspiración	1	(9.1)	-		1	(10.0)
Tumor cerebral	-		1	(10.0)	-	

Tabla 40. Causas de mortalidad, atendiendo al tiempo transcurrido desde el ingreso al fallecimiento.

B. ESTUDIO ANALÍTICO COMPARANDO PACIENTES CON FALLO ORGÁNICO DE INICIO (PERSISTENTE/TRANSITORIO) vs PACIENTES SIN FALLO ORGÁNICO DE INICIO.

En el estudio analítico comparamos en primer lugar qué características asociadas al paciente (datos demográficos, etiología de la PA y factores de riesgo) diferencian a los pacientes que desarrollan FOI frente a los pacientes que no desarrollan FOI. El análisis se representa en el lado izquierdo de la tabla, reflejando los resultados de los pacientes con FOI. Los porcentajes se calculan respecto al total de pacientes con PA.

En segundo lugar analizamos esas mismas características en el subgrupo de pacientes que presentan FOI. En el análisis, comparamos a los pacientes con FOI persistente frente a los pacientes que presentan FOI transitorio. Los resultados se reflejan en el lado derecho de la tabla. Los porcentajes se calculan respecto al total de pacientes con FOI.

1. Relación entre fallo orgánico de inicio (persistente/transitorio) y datos demográficos

No hubo diferencias en la distribución por género entre los pacientes con o sin FOI y entre los pacientes con FOIP/FOIT.

Los pacientes con ≥ 77 años, presentaron un aumento de riesgo de desarrollar FOI 4.7 veces mayor que los pacientes con < 50 años. No ocurrió así con la persistencia del FOI, donde los pacientes con FOIP no presentaron diferencias por edad respecto a los pacientes con FOIT (tabla 41).

Datos Demográficos	n	FOI			FOI Transitorio		FOI Persistente		OR (FOIP vs FOIT)
		n	%	OR (IC 95%)	n	(%)	n	(%)	OR (IC 95%)
Género									
Hombres	446	59	(13.2)	1	18	(30.5)	41	(69.5)	1
Mujeres	455	53	(11.6)	0.8 (0.6-1.3)	23	(43.4)	30	(56.6)	0.6 (0.3-1.2)
Edad cuartiles (años)									
Primer cuartil (49 años)	225	12	(5.3)	1	3	(25.0)	9	(75.0)	1
Segundo cuartil (50-67 años)	224	21	(9.4)	1.8 (0.9-3.8)	5	(23.8)	16	(76.2)	1.1 (0.2-5.5)
Tercer cuartil (68-76 años)	226	32	(14.2)	2.9 (1.5-5.8)	14	(43.8)	18	(56.3)	0.4 (0.1-1.9)
Cuarto cuartil (77 años)	226	47	(20.8)	4.7(2.4-9.1)	19	(40.4)	28	(59.6)	0.5 (0.1-2.1)

Tabla 41. Relación entre fallo orgánico de inicio (FOI) (persistente/transitorio) y datos demográficos.

2. Relación entre fallo orgánico de inicio (persistente/transitorio) y etiología de la PA

Ninguna etiología de la PA presentó una asociación significativa con el riesgo de aparición de FOI.

Entre los pacientes que presentaron FOI, llama la atención que el 86% de aquellos con etiología etílica desarrollaron FOIP, y esto sucedió en un porcentaje menor de pacientes con etiología biliar (49.2%). No obstante, la asociación etiología etílica-desarrollo FOIP no alcanzó significancia estadística. (tabla 42).

ETIOLOGÍA	n	FOI			FOI Transitorio		FOI Persistente		OR (FOIP vs FOIT)
		n	%	OR (IC 95%)	n	(%)	n	(%)	OR (IC 95%)
Biliar	639	76	(11.9)	1	31	(40.8)	45	(49.2)	1
Etílica	112	12	(12.5)	1.1 (0.6-1.9)	2	(14.3)	10	(85.7)	4.1 (0.8-9.7)
Miscelánea	71	7	(9.9)	0.8 (0.4-1.8)	2	(28.6)	5	(71.4)	1.7 (0.3-9.4)
Idiopática	79	15	(19.0)	1.7 (0.9-3.2)	6	(40.0)	9	(60.0)	1.0 (0.3-3.2)

Tabla 42. Frecuencia de fallo orgánico de inicio (FOI) (persistente/transitorio) según la etiología de la PA

3. Relación entre fallo orgánico de inicio (persistente/transitorio) y factores de riesgo

De los factores de riesgo al ingreso analizados, la presencia de comorbilidad y un IMC ≥ 25 (sobrepeso y obesos) se asoció estadísticamente con un incremento de riesgo de desarrollar FOI (tabla 43).

FACTORES DE RIESGO	n	FOI			FOI Transitorio		FOI Persistente		OR (FOIP vs FOIT)
		n	%	OR (IC 95%)	n	(%)	n	(%)	OR (IC 95%)
Comorbilidad									
Comorbilidad 0	449	32	(7.1)	1	12	(37.5)	20	(62.5)	1
Comorbilidad 1-2	300	42	(14.0)	2.1 (1.3-3.4)	16	(38.1)	26	(61.9)	0.9 (0.4-2.5)
Comorbilidad >2	135	26	(19.3)	3.1 (1.7-5.4)	13	(50.0)	13	(50.0)	0.6 (0.2-1.7)
IMC									
<25	339	28	(8.3)	1	11	(39.3)	17	(60.7)	1
≥ 25	493	66	(13.4)	1.7 (1.1-2.7)	24	(36.4)	42	(63.6)	1.1 (0.5-2.8)

Tabla 43. Frecuencia de fallo orgánico de inicio (FOI) (persistente/transitorio) según la comorbilidad y el IMC.

Los pacientes con 1 ó 2 enfermedades de base presentaron un aumento de riesgo de desarrollar FOI de 2.1 y los pacientes con > 2 enfermedades, un aumento de riesgo de 3.1, respecto a los pacientes que no tuvieron comorbilidad.

El 13.4% de los pacientes con un IMC ≥ 25 desarrollaron FOI frente al 8.3% de los pacientes con peso normal o bajo peso (IMC <25).

Tras el análisis univariante, se objetivó que la presencia de comorbilidad y el sobrepeso-obesidad (IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$) no se asociaron a mayor riesgo de FOIP, respecto de FOIT.

4. Relación entre fallo orgánico de inicio y analítica al ingreso (en urgencias) y a las 24 horas

En la tabla 44 se exponen los resultados de los datos analíticos obtenidos al ingreso y a las 24 horas (salvo el valor de la PCR que es a las 48 horas) en los pacientes con PA de nuestro estudio, diferenciando 3 grupos: los que no desarrollaron FOI y los que presentaron FOI transitorio o FOI persistente. Los datos que según el análisis de Kolmogorov-Smirnov siguieron la normalidad se presentan como media \pm desviación típica (se calcula p de Anova). Los datos que no siguieron la normalidad se presentan como mediana y entre paréntesis intervalo intercuartil P25-P75 (se calcula p de Kruskal-Wallis reseñado con *).

En azul se remarcan las diferencias que alcanzaron significación estadística:

^a: Diferencia Significativa FOIT/No FOI

^b: Diferencia Significativa FOIP/No FOI

^c: Diferencia Significativa FOIP/FOIT

* p de Kruskal Wallis

ANALÍTICA	n	No FOI		FOI Transitorio		FOI Persistente		Anova p
		n		n		n		
AL INGRESO (URGENCIAS)								
Leucocitos	900	788	12884.9±4729.5 ^{ab}	41	15085.4±6190.7 ^a	71	15471.8±5568.4 ^b	0.001
Neutrofilos*	900	788	85.2 (78.3-90.0) ^a	41	89.8 (85.4-92.5) ^a	71	87.9 (80.6-91.9)	0.001*
Hemoglobina	900	788	13.9± 1.7	41	13.9 ±1.8	71	14.6 ±2.1	0.534
Hematocrito	900	788	40.8 ±4.9 ^b	41	40.8 ±4.7	71	42.9 ±6.2 ^b	0.003
Plaquetas*	900	788	234000 (192000-287750)	41	225000 (155000-257000)	71	220000 (185000-284000)	0.111*
24 HORAS								
Glucosa*	895	783	134 (111-167) ^{ab}	41	163 (120-206) ^a	71	151 (124-185) ^b	0.001*
Urea*	896	784	35 (26-45) ^{ab}	41	60 (40-73) ^a	71	48 (37-74) ^b	0.001*
Creatinina*	896	785	0.9 (0.8-1.1) ^{ab}	40	1.2 (0.9-2.0) ^a	71	1.3 (1.0-2.0) ^b	0.001*
GOT*	874	770	142 (43-310)	37	174 (62-305)	67	108 (50-241)	0.436*
LDH*	722	634	583 (423-838)	32	731 (573-841)	56	638 (444-900)	0.098*
Amilasa*	895	784	1188 (557-2136)	40	1128 (630-2179)	70	1429 (530-2353)	0.867*
Proteínas	742	648	7.2 ±0.8 ^b	35	7.2 ±1.1 ^c	59	6.8 ±0.9 ^{bc}	0.001
Calcio corregido	635	555	9.1 ±0.9	33	9.1 ±1.0	47	9.1 ±0.9	0.946
24 HORAS								
Leucocitos	895	786	11151.1 ±5018.5 ^b	41	12377.3 ±6596.4	68	13795.8 ±6249.7 ^b	0.001
Neutrofilos*	895	786	80.0 (70.7-86.6) ^{ab}	41	86.3 (78.3-90.0) ^a	68	88.6 (83.2-91.3) ^b	0.001*
Hemoglobina	895	786	12.8 ±1.6 ^b	41	12.3 ±1.8 ^c	68	13.4 ±2.3 ^{bc}	0.003
Hematocrito	895	786	37.5 ±4.6 ^b	41	36.2 ±5.1 ^c	68	39.5 ±6.8 ^{bc}	0.001
VCM	895	786	89.9 ±6.5 ^b	41	90.9 ±6.0	68	91.9 ±7.0 ^b	0.038
Plaquetas*	895	786	202000	41	180000	68	181500	0.004*

		(166000-251000) ^a	(138500-21600) ^a	(143750-239750)				
Glucosa*	894	785	106 (91-133) ^{ab}	41	145 (99-212) ^a	68	157 (132-202) ^b	0.001*
Urea*	882	774	29 (21-41) ^{ab}	41	61 (35-87) ^a	67	74 (42-106) ^b	0.001*
Creatinina*	892	783	0.9 (0.8-1.0) ^{ab}	41	1.2 (0.9-1.5) ^{ac}	68	1.8 (1.1-2.5) ^{bc}	0.001*
GOT*	879	776	51 (22-110)	40	60 (32-133)	63	49 (25-104)	0.300*
GPT*	880	776	90 (22-110)	41	87 (35-197)	63	44 (21-157)	0.162*
GGT*	859	764	175 (60-219)	40	186 (53-316)	55	97-(52-336)	0.263*
FA*	853	757	239 (161-391)	41	264 (180-354)	55	196 (153-292)	0.131*
LDH*	845	746	393 (324-504) ^b	38	456 (337-764)	61	619 (458-826) ^b	0.001*
Proteínas	843	741	6.3 ±0.7	40	6.2 ±1.5	62	5.8 ±0.9	0.351
Calcio corregido	701	621	9.1 ±0.8 ^b	34	9.1 ±0.9	46	8.7 ±0.9 ^b	0.030
PCR (48h)	837	740	112.7 ±103.5 ^{ab}	39	172.2 ±135.2 ^a	58	213.2 ±129.8 ^b	0.001
VSG	557	498	35.7 ±32.1	27	43.8 ±30.4	32	37.2 ±31.1	0.432
Exceso Bases	748	644	-0.5 ±2.9 ^b	38	-1.3 ±3.1 ^c	66	-3.5 ±5.2 ^{bc}	0.001
pO ²	684	584	83.9 ±17.6 ^{ab}	35	73.7 ±17.8 ^a	65	72.7 ±18.4 ^b	0.001

Tabla 44. Dtos analíticos al ingreso y a las 24 horas en pacientes sin fallo orgánico de inicio (No FOI) vs fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) vs fallo orgánico de inicio persistente (FOIP).

4.1 Analítica al ingreso

Los pacientes con FOIT presentaron en la analítica al ingreso niveles significativamente más elevados de leucocitos, glucosa, urea y creatinina comparado con los pacientes que no desarrollaron FOI. En los pacientes con FOIP, se objetivó elevación significativa de los parámetros previamente mencionados y niveles de hematocrito más elevados y de proteínas totales más disminuidos, con diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes sin FOI.

Ningún parámetro en la analítica al ingreso, excepto los niveles de proteínas totales que tuvieron niveles significativamente más disminuidos en los pacientes con FOIP, mostró diferencias significativas entre los pacientes con FOIT y FOIP.

Se detallan de forma esquemática los parámetros analíticos al ingreso que alcanzaron diferencia significativa entre los distintos tipos de FOI.

- FOIT vs No FOI
 - Incremento de leucocitos, neutrófilos, glucosa, urea y creatinina
- FOIP vs No FOI
 - Incremento de leucocitos, hematocrito, glucosa, urea y creatinina
 - Descenso de proteínas totales
- FOIP vs FOIT
 - Descenso de proteínas totales

4.2 Analítica a las 24 horas

Tanto los pacientes con FOIP como los pacientes con FOIT presentaron en la analítica a las 24 horas del ingreso un aumento de neutrófilos, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, LDH y PCR (48h), así como un descenso de la pO_2 con diferencias estadísticas significativas respecto a los pacientes que no presentaron FOI. Los pacientes con FOIP también presentaron niveles significativamente más elevados de leucocitos, hemoglobina, hematocrito, VCM y exceso de bases, así como una disminución de los niveles de calcio corregido respecto a los pacientes sin FOI.

Al comparar los pacientes con FOIP respecto a los pacientes con FOIT, encontramos que el aumento de la hemoglobina, el hematocrito, la creatinina, así como el exceso de bases se asoció con la persistencia del FOI.

Se detallan los parámetros analíticos a las 24 horas que alcanzaron diferencia significativa entre los distintos tipos de FOI.

- FOIT vs No FOI
 - Incremento de neutrófilos, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, LDH y PCR (48 horas)
 - Descenso de pO^2
- FOIP vs No FOI
 - Incremento de leucocitos, neutrófilos, hemoglobina, hematocrito, VCM, glucosa, urea, creatinina, LDH, PCR (48 horas) y exceso de bases
 - Descenso de calcio corregido y pO^2
- FOIP vs FOIT
 - Incremento de hemoglobina, hematocrito, creatinina y exceso de bases

5. Relación entre fallo orgánico de inicio (persistente/transitorio) y hallazgos en la TC

Se analizó en los pacientes que se realizaron TC o RM (n= 852) la relación entre la presencia de FOI, diferenciando si éste era transitorio o persistente, con la Clasificación pronóstica de gravedad de la PA de Balthazar ⁽⁶⁰⁾. Se observó que los pacientes con FOIP presentaban con mayor frecuencia PA grado E de Balthazar (43%) que los pacientes con FOIT (15%) y los pacientes sin FOI (8.8%), con diferencias estadísticamente significativas. Así mismo, los pacientes sin FOI presentaron con mayor frecuencia PA grado A y B de Balthazar que los pacientes con FOIT y los pacientes con FOIP (tabla 45).

		ÍNDICE DE BALTHAZAR				
		A	B	C	D	E
No FOI n=747	n (%)	375 (50.2)**	94 (12.6)**	123 (16.5)	89 (11.9)	66 (8.8)
FOIT n=40	n (%)	14 (35.0)	1 (2.5)	8 (20.0)	11 (27.5)***	6 (15.0)***
FOIP n=65	n (%)	13 (20.0)	4 (6.2)	4 (6.2)	16 (24.6)	28 (43.1)*
		* FOIP vsFOIT y FOIP vs No FOI p <0.001				
		** No FOI vs FOIT y No FOI vs FOIP p<0.001				
		*** FOIT vs No FOI p<0.001				

Tabla 45. Relación entre no fallo orgánico de inicio (No FOI), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) y fallo orgánico persistente (FOIP) con los hallazgos en la TC según la Clasificación de Balthazar.

El desarrollo de necrosis pancreática se describe con más detalle en el siguiente apartado, donde se analiza la relación del FOI y la aparición de complicaciones locales. A modo de introducción podemos decir que, los pacientes con FOIP fueron los que mayor riesgo presentaron de desarrollar necrosis pancreática seguidos de los pacientes con FOIT; los pacientes sin FOI fueron los que presentaron menor riesgo de desarrollar necrosis.

Para realizar el cálculo del Índice de Severidad del TC, tras el análisis de la clasificación de Balthazar, se estudió la asociación del FOI con la extensión de la necrosis. La presencia del FOI se asoció con la extensión de la necrosis, presentado los pacientes con FOIP un mayor porcentaje de necrosis extensa >50%, que los pacientes con FOIT o sin FOI, con diferencias estadísticamente significativas (tabla 46).

		EXTENSIÓN NECROSIS		
		<33%	33%-50%	>50%
No FOI n=747	n (%)	45 (6.0)	12 (1.6)	10 (1.3)
FOIT n=40	n (%)	5 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.5)
FOIP n=65	n (%)	10 (15.4)	8 (12.3)	11 (16.9)*
		*FOIP vs FOIT y FOIP vs No FOI p<0.001		

Tabla 46. Relación entre no fallo orgánico de inicio (No FOI), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) y fallo orgánico persistente (FOIP) con la extensión de la necrosis pancreática.

Los pacientes con FOIT presentaron de forma significativa una mayor afectación pancreática según la clasificación de Balthazar (grados D y E) que los pacientes sin FOI (tabla 45). En cambio la mayoría de necrosis que presentaron los pacientes con FOIT, fue de extensión <33% de la glándula pancreática (de los 6 pacientes con necrosis, en 5 fue <33%) (tabla 46).

Respecto al Índice de Severidad de TC, los pacientes con FOIP presentaron una puntuación más elevada (indicativa de mayor gravedad morfológica del páncreas) que los pacientes con FOIT o sin FOI, con diferencias estadísticamente significativas. El 29% de los pacientes con FOIP presentaron un ISTC ≥ 7 , frente al 3% de los pacientes sin FOI y 2.5% de los pacientes con FOIT.

Al analizar el ISTC entre los pacientes con FOIT y los pacientes sin FOI (tabla 47), observamos que ambos presentaron porcentajes muy pequeños de afectación pancreática grave (ISTC 7-10), en cambio los pacientes con FOIT presentaron una mayor frecuencia de afectación moderada (22.5%) que los pacientes sin FOI (10.0%) con una asociación estadísticamente significativa.

Los grados de mayor afectación pancreática (ISTC 7-10) ocurren fundamentalmente en pacientes con FOIP, mientras que la afectación moderada (ISTC 4-6) acontece tanto en pacientes con FOIP como con FOIT. Los pacientes sin FOIT son los que presentan afectaciones más leves (ISTC 0-3) (tabla 47).

		ÍNDICE SEVERIDAD TC		
		0-3	4-6	7-10
No FOI n=747	n (%)	651 (87.1)	75 (10.0)	21 (2.8)
FOIT n=40	n (%)	30 (75.0)	9 (22.5)**	1 (2.5)
FOIP n=65	n (%)	(29 (44.6)	17 (26.2)	19 (29.2)*
		*FOIP vs FOIT y FOIP vs No FOI p<0.001		
		** FOIT vs No FOI p = 0.001		

Tabla 47. Puntuación en Índice de Severidad de TC según no fallo orgánico de inicio (No FOI), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) y fallo orgánico persistente (FOIP).

6. Relación entre fallo orgánico de inicio (persistente/transitorio) y complicaciones locales

Hemos observado que los pacientes con FOIP presentan una PA con mayor gravedad morfológica en la TC. Vamos a analizar si la presencia de FOI se asocia con un aumento de las complicaciones locales y si los pacientes con FOIP presentan más complicaciones locales que los pacientes con FOIT o sin FOI (tabla 48). Los porcentajes están calculados sobre el número total de pacientes a los que se realiza TC o RM.

		COMPLICACIONES LOCALES		
		n (%)	p	OR (IC 95%)
No FOI	n = 748	114 (15.2)		1
FOIT	n = 40	11 (27.5)	0.043	2.1 (1.0-4.3)
FOIP	n = 65	34 (52.3)	< 0.001	6.1 (3.6-10.3)

Tabla 48. Relación entre no fallo orgánico de inicio (No FOI), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) y fallo orgánico persistente (FOIP) con el desarrollo de complicaciones locales.

Los pacientes con FOIT tuvieron 2.1 veces más riesgo de desarrollar CL que los pacientes sin FOI. Los pacientes con FOIP tuvieron un aumento de riesgo de 6.1 de desarrollar CL frente a los pacientes sin FOI. Más de la mitad de los pacientes con FOIP (52.3%) presentaron CL.

6.1 Necrosis pancreática

En la figura 14 se observa que los pacientes con FOIT desarrollaron más frecuentemente necrosis que los pacientes sin FOIT, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa debido probablemente al escaso número de pacientes con FOIT y necrosis (n=6).

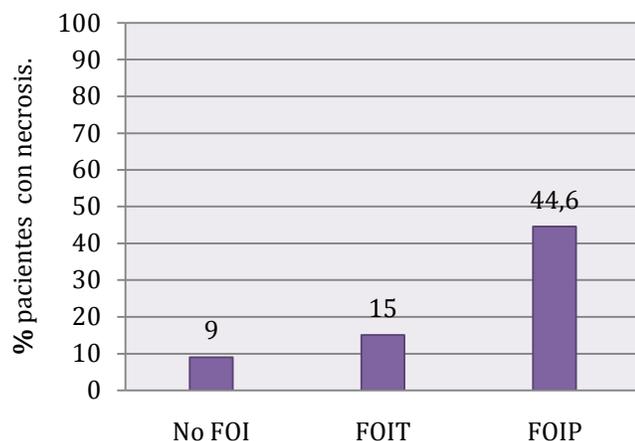


Figura 14. Frecuencia de necrosis pancreática según la presencia y tipo de fallo orgánico de inicio (FOI).

Los pacientes con FOIP presentaron 8.1 veces más riesgo de desarrollar necrosis que los pacientes sin FOI (tabla 49).

		NECROSIS		
		n (%)	p	OR (IC 95%)
No FOI	n = 747	67 (9.0)		
FOIT	n = 40	6 (15.0)	0.206	1.8 (0.7-4.4)
FOIP	n = 65	29 (44.6)	< 0.001	8.1 (4.7-14.2)

Tabla 49. Relación entre no fallo orgánico de inicio (No FOI), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) y fallo orgánico persistente (FOIP) con el desarrollo de necrosis pancreática.

6.2 Necrosis pancreática infectada

Llama la atención que sólo los pacientes con FOIP presentaron necrosis pancreática infectada. Los pacientes con FOIP presentaron 16.7 veces más riesgo de desarrollar necrosis infectada, que los pacientes sin FOI (tabla 50).

Ningún paciente con FOIT presentó necrosis infectada, frente al 18.2% de los pacientes con FOIP que sí la desarrollaron.

		NECROSIS INFECTADA		
		n (%)	p	OR (IC 95%)
No FOI	n = 747	10 (1.3)		1
FOIT	n = 40	0 (0.0)	-	-
FOIP	n = 65	12 (18.5)	< 0.001	16.7 (6.9-40.4)

Tabla 50. Relación entre no fallo orgánico de inicio (No FOI), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) y fallo orgánico persistente (FOIP) con el desarrollo de necrosis pancreática infectada.

6.3 Pseudoquiste

Al igual que ocurre con la necrosis, en la figura 15 se observa cómo los pacientes con FOIT tuvieron una tendencia a presentar pseudoquiste más frecuentemente que los pacientes sin FOI, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa debida probablemente al escaso número de pacientes con FOIT y pseudoquiste (n=7).

Los pacientes con FOIP desarrollaron con mayor frecuencia pseudoquiste pancreático (30.8%) que los pacientes sin FOI (10.8%), siendo la diferencia estadísticamente significativa (figura 15, tabla 51).

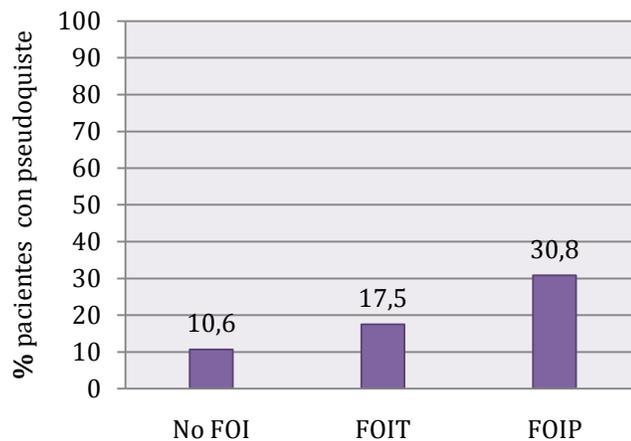


Figura 15. Frecuencia de pseudoquiste según la presencia y tipo de fallo orgánico de inicio (FOI).

		PSEUDOQUISTE		
		n (%)	p	OR (IC 95%)
No FOI	n = 748	79 (10.6)		1
FOIT	n = 40	7 (17.5)	0.176	1.8 (0.8-4.2)
FOIP	n = 65	20 (30.8)	< 0.001	3.8 (2.1-6.7)

Tabla 51. Relación entre no fallo orgánico de inicio (No FOI), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) y fallo orgánico persistente (FOIP) con el desarrollo de pseudoquiste.

6.4 Absceso pancreático

A pesar del escaso número de pacientes por celda, se observó un incremento progresivo del porcentaje de pacientes que desarrollaron absceso, según la ausencia de FOI y la presencia del mismo y su duración (FOIP/FOIT) (tabla 52).

		ABSCESO		
		n (%)	p	OR (IC 95%)
No FOI	n=747	2 (0.3)		1
FOIT	n=40	1 (2.5)	0.068	9.5 (0.9-107.6)
FOIP	n=65	3 (4.6)	0.002	18.1 (3.0-110.0)

Tabla 52. Relación entre no fallo orgánico de inicio (No FOI), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) y fallo orgánico persistente (FOIP) y el desarrollo de absceso.

En el estudio de las complicaciones locales, hemos visto que los pacientes con FOIP presentaban mayor frecuencia de complicaciones locales y mayores puntuaciones en el ISTC, que los pacientes con FOIT o pacientes sin FOI. Asimismo, se observó que los pacientes con FOIT presentaban una tendencia a desarrollar más necrosis que los pacientes sin FOI, a expensas de necrosis con una extensión <33% de la glándula.

7. Relación entre fallo orgánico de inicio (persistente/transitorio) e ingreso en UCI

Más de la mitad (54.9%) de los pacientes con FOIP ingresaron en UCI. Únicamente el 2.2% de los pacientes sin FOI y el 2.4% de los pacientes con FOIT ingresaron en UCI (tabla 53).

		INGRESO UCI		
		n (%)	p	OR (IC 95%)
No FOI	n = 789	17 (2.2)		1
FOIT	n = 41	1 (2.4)	0.903	1.1 (0.1-8.7)
FOIP	n = 71	39 (54.9)	< 0.001	55.4 (28.3-108.2)

Tabla 53. Relación entre no fallo orgánico de inicio (No FOI), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) y fallo orgánico persistente (FOIP) e ingreso en UCI.

8. Relación entre fallo orgánico de inicio (persistente/transitorio) y tiempo estancia hospitalaria.

La persistencia del FOI se relacionó significativamente con el aumento del tiempo de la estancia hospitalaria (tabla 54). No existieron diferencias significativas entre el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes con FOIT y los pacientes sin FOI.

TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA	n	No FOI		FOI Transitorio		FOI Persistente	
		n	IIQ (p25-p75)	n	IIQ (p25-p75)	n	IIQ (p25-p75)
	901	789	5 (4-8) ^b	41	7 (5-11)) ^c	71	12 (5-24)) ^{bc}
							p<0.001

Tabla 54. Tiempo de estancia hospitalaria [mediana (p25-p75)] según no fallo orgánico de inicio (No FOI), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) y fallo orgánico persistente (FOIP).

9. Relación entre fallo orgánico de inicio y mortalidad

Al igual que el ingreso en UCI, la mortalidad en la PA estuvo claramente asociada con el desarrollo de FOIP (tabla 55).

		MORTALIDAD		
		n (%)	p	OR (IC 95%)
No FOI	n = 789	6 (0.8)		1
FOIT	n = 41	0 (0.0)	-	-
FOIP	n = 71	25 (35.2)	< 0.001	71 (27.7-181.4)

Tabla 55. Relación entre no fallo orgánico de inicio (No FOI), fallo orgánico de inicio transitorio (FOIT) y fallo orgánico persistente (FOIP) y mortalidad en la PA.

La presencia de FOIP se asoció a un incremento de riesgo de mortalidad de 71 veces mayor que los pacientes sin FOI. Del total de pacientes con FOI que fallecieron, el 100% presentó FOIP.

Ningún paciente con FOIT falleció, mientras que en el grupo de pacientes que no desarrolló FOI la mortalidad fue prácticamente nula, no existiendo diferencias significativas.

C. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS PARÁMETROS QUE SE ASOCIAN AL DESARROLLO DE FALLO ORGÁNICO DE INICIO

Hemos visto los parámetros que se relacionaban de forma individual con la aparición de FOI y el desarrollo de FOIP. Los introducimos en un modelo de regresión logística binaria, con el objetivo de discernir su peso e importancia en la aparición de FOI.

1. Aparición de fallo orgánico de inicio

En primer lugar analizamos qué parámetros al ingreso del paciente están relacionados con la aparición de FOI. En la valoración de los parámetros analíticos al ingreso se introducen los de mayor relevancia clínica; para asignar el punto de corte, seguimos los criterios de Ranson para leucocitos, glucosa, LDH, GOT y calcio corregido y el nivel de hematocrito (tabla 56).

Análisis Multivariante	FOI		
	p	OR	IC 95%
Edad <50 años		1	
Edad 50-67 años	0.489	1.5	(0.4-5.6)
Edad 68-76 años	0.095	3.0	(0.9-11.1)
Edad ≥ 77 años	0.043	3.9	(1.3-4.9)
IMC ≥25			
	0.005	2.5	(1.3-4.9)
Etiología no biliar ni etílica			
		1	
Etiología biliar	0.873	1.1	(0.4-2.9)
Etiología etílica	0.540	1.6	(0.3-8.2)
Comorbilidad 0			
		1	
Comorbilidad 1-2	0.012	2.7	(1.2-6.0)
Comorbilidad >2	0.001	4.3	(1.7-10.7)
Leucocitos >18000			
	0.003	2.9	(1.5-6.0)
Hematocrito >44			
	0.168	1.6	(0.8-2.9)
Glucosa >220			
	0.563	0.7	(0.3-2.0)
LDH >350			
	0.379	1.5	(0.6-3.7)
GOT >250			
	0.999	1.0	(0.5-1.9)
Calcio corregido <8			
	0.702	0.8	(0.2-2.6)

Tabla 56. Análisis multivariante de variables relacionadas con la aparición de fallo orgánico de inicio (FOI).

Al ingreso, presentar comorbilidad, sobrepeso, una edad ≥ 77 años y una cifra de leucocitos superior a 18000, se relacionó con la aparición de FOI. Los pacientes con edad comprendida entre 68 y 76 años presentaron una tendencia a desarrollar más FOI que los pacientes <50 años, aunque sin llegar a ser esta asociación estadísticamente significativa.

2. Desarrollo de fallo orgánico de inicio persistente

A continuación analizamos, dentro del grupo de pacientes que presentaron FOI al ingreso, qué datos demográficos o factores de riesgo al ingreso, etiología de la PA y datos analíticos a las 48 horas prologaron el FOI, comparando pacientes que desarrollaron FOIP frente a pacientes con FOIT (tabla 57).

Análisis Multivariante	DESARROLLO FOIP		
	p	OR	IC 95%
Edad <50 años		1	
Edad 50-67 años	0.664	1.7	(0.1-21.1)
Edad 68-76 años	0.519	2.7	(0.1-56.7)
Edad ≥ 77 años	0.382	3.8	(0.2-79.3)
IMC ≥25			
	0.258	0.5	(0.1-1.7)
Etiología no biliar ni etílica			
		1	
Etiología biliar	0.548	0.6	(0.1-3.0)
Etiología etílica	0.336	4.1	(0.2-70.6)
Comorbilidad 0			
		1	
Comorbilidad 1-2	0.397	1.8	(0.4-7.6)
Comorbilidad >2	0.772	1.3	(0.3-6.0)
Leucocitos >18000			
	0.972	1.0	(0.3-3.8)
Hematocrito >44			
	0.115	7.4	(0.6-89.0)
Glucosa >220			
	0.432	0.6	(0.1-2.4)
LDH >350			
	0.321	2.0	(0.5-7.7)
GOT >250			
	0.806	1.2	(0.2-8.3)
Calcio corregido <8			
	0.347	0.5	(0.1-2.0)
PCR >150			
	0.082	3.3	(0.9-13.0)

Tabla 57. Análisis multivariante de variables relacionadas con el desarrollo de fallo orgánico de inicio persistente.

Tras el análisis multivariante, ninguna de las variables analizadas alcanzó significación estadística. En la analítica a las 48 horas, llama la atención los pacientes con un Hematocrito >44% y los pacientes con PCR>150, que presentaron respectivamente un incremento de riesgo de 7.4 veces y de 3.3 veces de desarrollar FOIP, sin ser estadísticamente significativo.

D. FACTORES QUE FAVORECEN DESENLACE ADVERSO (INGRESO UCI, MORTALIDAD)

1. Ingreso UCI

En la tabla 53 hemos observado en los pacientes con FOIP, un aumento de riesgo de 55.4 veces de ingresar en UCI, frente a los pacientes que no presentaban FOI. Vamos a valorar otras variables que podrían estar relacionadas con el ingreso en UCI como los datos demográficos, presencia y cuantificación de la comorbilidad, obesidad, etiología de la PA y el desarrollo de necrosis pancreática con o sin infección. En la tabla 58, se describe el análisis multivariante de estas principales variables y su asociación con el riesgo de presentar ingreso en UCI.

Análisis Multivariante	INGRESO UCI		
	p	OR	IC 95%
Mujer	0.172	1.9	(0.8-4.7)
Edad <50 años		1	
Edad 50-67 años	0.497	1.5	(0.4-5.3)
Edad 68-76 años	0.944	1.1	(0.2-4.7)
Edad ≥ 77 años	0.076	0.2	(0.3-2.2)
Comorbilidad			
Comorbilidad 0		1	
Comorbilidad 1-2	0.761	0.8	(0.3-2.6)
Comorbilidad >2	0.063	3.1	(0.9-10.4)
IMC			
IMC >25	0.766	0.9	(0.3-2.2)
Etiología			
Etiología no biliar ni etílica		1	
Etiología biliar	0.505	0.7	(0.2-2.1)
Etiología etílica	0.078	3.5	(0.9-14.1)
FOI			
No FOI		1	
FOIT	0.675	1.6	(0.2-13.9)
FOIP	<0.001	95.6	(32.1-284.9)
Necrosis			
No necrosis		1	
Necrosis	0.006	3.9	(1.5-10.5)
Necrosis infectada	<0.001	26.1	(5.1-132.5)

Tabla 58. Análisis multivariante de las principales variables y su relación con ingreso en UCI.

La presencia de FOIP se reveló como el principal factor para ingresar en UCI, con un aumento de riesgo de 95.6 veces respecto a pacientes sin FOI. El desarrollo de necrosis (con un incremento de riesgo de 3.9 veces) y la necrosis infectada (con un incremento de riesgo de 26.1 veces) también se asoció con el ingreso en UCI.

Aunque no se detectó una asociación estadística significativa, los pacientes con una comorbilidad >2 y los pacientes con PA de etiología alcohólica presentaron una tendencia mayor a ingresar en UCI.

2. Mortalidad

Al igual que con el ingreso en UCI, hemos visto que los pacientes con FOIP presentaban un incremento de riesgo de mortalidad, respecto a los pacientes que no desarrollaron FOI. Se analizó en un análisis multivariante el FOI diferenciando entre transitorio y persistente junto con las principales variables que pueden estar asociadas con la mortalidad para discernir el “peso” de cada una de ellas (tabla 59).

Análisis Multivariante	Mortalidad		
	p	OR	IC 95%
Mujer	0.241	2.1	(0.6-6.8)
Edad <50 años		1	
Edad 50-67 años	0.976	0.9	(0.2-5.5)
Edad 68-76 años	0.780	1.3	(0.2-10.2)
Edad ≥ 77 años	0.747	1.6	(0.2-12.1)
Comorbilidad 0		1	
Comorbilidad 1-2	0.226	0.4	(0.1-1.7)
Comorbilidad >2	0.425	1.8	(0.4-7.3)
IMC >25	0.359	0.6	(0.2-1.9)
Etiología no biliar ni etílica		1	
Etiología biliar	0.522	0.6	(0.1-2.7)
Etiología etílica	0.828	1.2	(0.2-8.4)
No FOI		1	
FOIT	0.998	-	-
FOIP	<0.001	36.6	(9.8-136.1)
No necrosis		1	
Necrosis	0.222	2.3	(0.6-9.4)
Necrosis infectada	0.079	4.5	(0.8-24.0)

Tabla 59. Análisis multivariante de las principales variables y su relación con la mortalidad en la PA

En nuestro estudio, el desarrollo de FOIP fue el principal factor asociado a la mortalidad de la PA con una OR de 36.6 (9.8-136.1).

El desarrollo de necrosis pancreática infectada se asoció, sin ser estadísticamente significativo, con un incremento de riesgo de mortalidad de 4.5 mayor que los pacientes que no presentaron necrosis.

DISCUSIÓN

La incidencia estimada de la PA es de 10-40 casos/100000 habitantes/año, siendo la causa más frecuente de ingreso en servicios de gastroenterología en EEUU. A pesar de que la tasa de mortalidad por paciente en la PA ha disminuido, la tasa de mortalidad global poblacional se mantiene sin cambios debido al aumento de la frecuencia de PA ⁽¹¹⁾.

Durante la evolución de la PA se distinguen dos fases. Una primera que se desarrolla durante la primera semana del ingreso, en la que se produce una activación en cascada de las citoquinas que se manifiesta clínicamente, con la aparición del SIRS y/o el desarrollo de FO y una segunda fase a partir de la segunda semana del ingreso, que se caracteriza por la aparición de las complicaciones locales ⁽¹⁶⁾.

Un 20-25% ⁽²⁴⁾ de los pacientes con PA, desarrollan FO y/o complicaciones locales; lo que ha sido denominado como episodio de PA grave en la Clasificación de Atlanta 1992 ⁽⁴⁾.

Posteriormente, se ha ido constatando que esta definición de PA grave englobaba pacientes con una evolución muy heterogénea, planteándose la necesidad de introducir en la clasificación un grupo de PA moderada. Varios estudios han resaltado ^(69,70,81) la importancia de la duración del FO en la evolución de la PA, poniendo de relevancia la deficiencia importante de la Clasificación Atlanta 1992 ⁽⁴⁾, que no valoraba la evolución en el tiempo del FO. Esto ha sido corregido en la nueva Clasificación de Atlanta de 2012 ⁽⁸⁾, en la cual es necesaria la presencia de FO persistente durante más de 48 horas, para definir como grave un episodio de PA. En la Clasificación de Atlanta revisada, no hablan propiamente de FO de inicio, sino de una primera etapa en la evolución de la PA, de una semana de duración (denominada fase precoz) donde el principal determinante de la gravedad es la presencia y duración del FO, considerando FO transitorio cuando se resuelve en ≤ 48 horas y FO persistente cuando dura >48 horas. Existen estudios ^(68,70,93) que han analizado el papel del FO durante la primera semana tras el ingreso, denominándolo FO precoz (“early organ failure”).

Es importante predecir la gravedad de la PA lo más precozmente posible de cara a seleccionar los pacientes que requieren cuidados de soporte y tratamiento más intensivo ⁽⁵³⁾.

Por este motivo, pensamos que sería interesante analizar el efecto que en la evolución de la PA tiene el FOI que se desarrolla en las primeras 48 horas, periodo en el que es de máxima importancia instaurar un mayor control e intensidad terapéutica en la PA con predicción de gravedad.

En la mayoría de estudios que analizan el papel del FO en la evolución de la PA no se tiene en cuenta el momento de su aparición, no precisando si se desarrolla al inicio o antes o después de la aparición de las complicaciones locales. No hemos encontrado ningún artículo que analice el efecto del FO que se inicia durante las primeras 48 horas de ingreso (FOI) sobre la aparición de complicaciones locales.

Por todo ello, decidimos realizar este estudio para valorar el impacto que tiene la aparición de FO durante las primeras 48 horas de ingreso, teniendo en cuenta su duración (transitorio/persistente) en la evolución de la PA. Dentro de la evolución de la PA, un punto muy interesante que merece reseña aparte, es valorar la asociación de FOI con la aparición de complicaciones locales, teniendo en cuenta que el completo desarrollo de éstas es posterior al comienzo del FOI.

1. Valoración del grupo de estudio

En el presente estudio han sido incluidos 901 pacientes con un primer episodio de PA, habiendo excluido 50 pacientes en los que se evidenció criterios morfológicos y/o funcionales de pancreatitis crónica durante el ingreso o en los 6 meses siguientes tras el alta. Nuestra serie sobre el FO en la PA, es una de las más amplias publicadas hasta la fecha, excluyendo el meta-análisis realizado por Petrov et al. ⁽⁵²⁾ donde se incluyeron un total de 1478 pacientes, procedentes de 14 estudios y el estudio de Perez et al. ⁽³⁵⁾ que incluyó 1110 pacientes.

La recogida de pacientes se realizó durante varios años (1 enero 2002 a 31 diciembre 2010). Durante estos años se han desarrollado cambios en los criterios de las guías clínicas

del manejo de la PA, que han ocasionado una variación en nuestras pautas de actuación. Estos cambios han afectando fundamentalmente a tres campos:

- Realización TC: Durante el estudio se realizó TC abdominal a la mayoría de pacientes, independientemente del curso leve o grave de la PA. Actualmente no se realiza TC en pacientes con un curso leve de la PA, sin desarrollo de FO ni presencia de alteraciones de interés en los datos analíticos.
- Antibioterapia profiláctica: Hasta el 2008 el diagnóstico de PA con pronóstico grave era indicación de tratamiento antibiótico profiláctico, con el objetivo de evitar la NPI. Actualmente se indica el uso de antibióticos en pacientes en los que se ha confirmado por la TC o PAAF la presencia de NPI.
- Tratamiento quirúrgico: Durante los primeros años la presencia de NPI era indicación de tratamiento quirúrgico urgente. A partir de 2006 se ha ido imponiendo una tendencia más conservadora, buscando demorar la cirugía pancreática mediante el uso de técnicas endoscópicas, drenajes percutáneos y antibioterapia.

1.1 Datos demográficos

En nuestro estudio, la edad no seguía una distribución normal por lo que no hemos calculado la edad media, pero sí la mediana con un valor de 67 años, presentando las mujeres una mediana de edad (71 años) significativamente mayor que los hombres (62 años). La edad media de los pacientes con PA varía según las series entre 45 y 55 años. Garg et al. ⁽⁸⁰⁾ refieren una edad media en su grupo de PA de 41.25 años, Frey et al. ⁽⁹⁶⁾ 54.5 años, Choi et al. ⁽⁹²⁾ 55 años. En las recomendaciones de actuación en la PA del club Español Biliopancreático para el tratamiento de la PA, refieren que la edad media de los pacientes con PA en nuestro medio es de 55 años ⁽¹⁸⁾.

1.2 Etiología

En nuestra serie no se pudo filiar la causa de la PA en el 8.8% de los casos. Este dato confirma que el estudio etiológico fue exhaustivo, presentando nuestra serie porcentajes menores a los publicados por otras series, que oscilan entre el 10% y el 20% de PA idiopáticas ^(16,18,24). La patología biliar fue la causa del 70.9% de las PA, mientras que el 12.4% de las PA tuvo una etiología etílica, porcentajes similares publicados en la guía clínica de la AGA (American Gastrointestinal Association) en 2012 ⁽¹⁶⁾ donde refieren que el 40%-70% de las PA son de origen biliar y el 25%-35% de origen etílico.

1.3 Factores de riesgo

1.3.1 Comorbilidad

El 33% de nuestros pacientes presentaba 1 ó 2 enfermedades comórbidas al ingreso, mientras que el 15% presentaba más de 2. En la serie publicada por Murata et al. ⁽⁹⁷⁾ el 12.9% de los pacientes presentó al ingreso 1 ó 2 enfermedades de base y tan sólo el 2.3% presentó >2 enfermedades.

1.3.2 IMC

En nuestra serie el 33.2% de los pacientes tenían sobrepeso (IMC 25-29.9) mientras que el 21.5% eran obesos (IMC ≥ 30), resultados similares a los obtenidos por Martinez et al. ⁽⁹⁸⁾ donde el 30.6% de los pacientes tenían sobrepeso y el 24.4% eran obesos.

1.4 Fallo orgánico

La prevalencia del FO en la PA varía según los criterios de inclusión utilizados en los diferentes estudios. Los estudios en los que se incluyen pacientes con PA de pronóstico grave (basándose en la escala APACHE-II al ingreso y en los valores de la PCR), presentan mayores porcentajes de FO. Así, Thandassery et al. ⁽⁶⁸⁾ objetivaron en su serie de pacientes con pronóstico de PA grave, que el 68.8% presentaba FO; en el estudio de Lytras et al. ⁽⁷⁰⁾ el 51.5% de los pacientes tenían FO. En cambio, en los estudios donde se incluyen a todos los pacientes de forma consecutiva los porcentajes de FO son menores; así, Papachristou et al. ⁽⁵⁹⁾ observaron que el 22% de sus pacientes con PA presentaron FO, en la serie de Nawaz et al. ⁽⁷³⁾ el 27% de los pacientes tenían FO y en la de Perez et al. ⁽³⁵⁾ la frecuencia de FO fue de un 4.6%. En nuestra serie, el 14.7% de los pacientes presentó FO, resultados similares a los presentados por De-Madaria et al. ⁽⁹⁹⁾ donde 9.7% de sus pacientes con PA desarrolló FO.

Desde la publicación de los criterios de Atlanta 1992 ⁽⁴⁾, se han desarrollado diferentes escalas que clasifican y cuantifican la magnitud y gravedad del FO [la escala de Marshall ⁽¹⁰⁰⁾, el Organ Failure Assessment (SOFA) ⁽¹⁰¹⁾ y el Logistic Organ Dysfunction (LOD) ⁽¹⁰²⁾]. En nuestro estudio hemos establecido el FO siguiendo las definiciones de la Clasificación de Atlanta 1992, no habiendo utilizado ninguno de estos sistemas de puntuación para medir y cuantificar el FO. Hay que decir que prácticamente ninguno de los estudios publicados que analizan el FO en la PA utilizan estos índices de medición.

En nuestra serie el 12.4% de los pacientes presentaron FOI. No existe ningún artículo que valore la presencia de FO en las primeras 48 horas de ingreso. Johnson et al. ⁽⁸¹⁾ refieren un 51% de FO al ingreso en pacientes con PA con pronóstico grave. Perez et al. ⁽³⁵⁾ presentaron los datos del FO al ingreso, únicamente en los pacientes que presentaron necrosis pancreática (52% de FO).

1.5 Complicaciones locales

El 11.3% de nuestros pacientes tuvieron necrosis pancreática y en 2.4% fueron necrosis >50% de la glándula, resultados similares a los obtenidos por Perez et al. ⁽³⁵⁾ donde al igual que nosotros analizamos una larga serie de pacientes que se incluyeron en el estudio de forma consecutiva; el 9% de los pacientes desarrollaron necrosis pancreática y 2.6% necrosis >50%. Lankisch et al. ⁽⁸⁸⁾ refirieron 19.3% de pacientes con necrosis y 1.4% con necrosis >50%. Otras series en las que se incluyen pacientes con PA con pronóstico grave presentan importantes variaciones en el porcentaje de necrosis. Wig et al. ⁽⁷²⁾ 97.5% necrosis, con 41% de los pacientes con necrosis >50%; Lytras et al. ⁽⁷⁰⁾ 86% de necrosis, 6.2% de pacientes con necrosis >50%.

En nuestra serie el 2.4% de los pacientes desarrolló infección de la necrosis, al igual que Perez et al. ⁽³⁵⁾ donde el 3.3% de los pacientes presentó necrosis infectada. Garg et al. ⁽⁸⁰⁾ observó que el 8.3% de los pacientes con PA tuvo necrosis infectada. En el trabajo de Thandassery et al. ⁽⁶⁸⁾ el 11% de los pacientes presentó necrosis infectada.

Un aspecto importante de nuestra serie es que en prácticamente todos los pacientes (94.5%) se realizó un estudio con TC o RM abdominal. Existen muy pocas series con un porcentaje tan alto de pacientes estudiados con TC o RM, siendo este dato omitido en la mayoría de las publicaciones. En la serie de Wig et al. ⁽⁷²⁾ se realizó TC al 97.5% de los pacientes.

1.6 Tiempo de estancia hospitalaria

El tiempo de estancia media de los pacientes de nuestro grupo de estudio fue de 8.4 días y una mediana de 6 días, muy similar a otras series (en el estudio de Nawaz et al. ⁽⁷³⁾ observaron una estancia media de 7 días, muy similar a la observada por el grupo de Choi et al. ⁽⁹²⁾ que fue de 7.5 días y al grupo de Mofidi et al. ⁽⁷¹⁾ donde los pacientes con pacientes con PA tuvieron una estancia media de 6 días).

1.7 Ingreso en UCI

El 6.3% de los pacientes de nuestro estudio ingresaron en la UCI. La tasa de ingreso en UCI varía dependiendo de la presencia o no de complicaciones locales y/o FO. Choi et al. ⁽⁹²⁾ observaron que ninguno de los pacientes con PA leve ingresó en UCI, mientras que si desarrollaban complicaciones locales, el 5.7% ingresaba en UCI y si aparecía FO persistente el porcentaje de pacientes que ingresaban en la UCI aumentaba hasta el 79.6%. En el estudio de Vege et al. ⁽⁷⁹⁾ el 50% de los pacientes con complicaciones locales ingresaron en la UCI, mientras que si desarrollaban fallo multiorgánico, la tasa aumentaba hasta el 90%.

1.8 Mortalidad

La mortalidad global de nuestra serie fue del 3.4%, siendo prácticamente nula (0.8%) en los pacientes que no presentaron FOI, ajustándose a los datos publicados por De-Madaria et al. ⁽⁹⁹⁾ y Vege et al. ⁽⁷⁹⁾ en los que ningún paciente con FO falleció. La tasa de mortalidad de la PA no es homogénea entre las series publicadas, variando entre el 1% y el 5% en las PA leves y llegando al 30%-50% en las PA con fallo multiorgánico ^(52,78).

La mortalidad en la PA sigue una distribución bimodal. En nuestra serie de los 31 pacientes que fallecieron, en el 67.7% ocurrió durante la primera semana. Existe discrepancia en la literatura sobre los patrones de mortalidad, variando la mortalidad precoz (entendida como la ocurrida durante la primera semana) desde un 21% en los pacientes fallecidos por PA (Uhl et al. ⁽¹⁰³⁾), a un 47% (Mutinga et al. ⁽¹⁰⁴⁾), un 50.9% (Carnovale et al. ⁽¹⁰⁵⁾) y llegando hasta el 82.3% (Talami et al. ⁽¹⁰⁶⁾). La explicación a esta variación puede deberse a que en algunos estudios los datos recogidos provienen de series quirúrgicas, donde antiguamente se optaba por actitudes terapéuticas más agresivas ante signos de un empeoramiento en la evolución.

En nuestra serie 11 pacientes fallecieron en las primeras 48 horas. Los 11 pacientes (100%) presentaron FO. En ninguno de estos pacientes se detectó necrosis pancreática. No obstante, la frecuencia de necrosis pancreática puede estar infraestimada por dos razones: 1) Seis pacientes (54.5%) fallecieron antes de la realización de la TC y 2) generalmente, es necesario que transcurran de 3 a 5 días para que la necrosis esté plenamente establecida y se pueda diagnosticar; debido a la gravedad del proceso, en los 5 pacientes que se realizó TC, éste se realizó en las primeras 24 horas tras el ingreso.

2. ¿Existen factores predictivos de la aparición de fallo orgánico de inicio y de desarrollo de fallo orgánico de inicio persistente?

No existen estudios publicados que evalúen el FO desarrollado en las primeras 48 horas tras el ingreso. A la hora de discutir nuestros resultados, la mayoría de las comparaciones que se realizan son con estudios que analizan el FO global.

2.1 Aparición del fallo orgánico de inicio

El primer punto de estudio que nos planteamos es ver si existe alguna característica del paciente que favorezca la aparición de tanto el FOI, como la persistencia de éste en el tiempo. Nuestros datos constatan que ciertas circunstancias intrínsecas del paciente juegan un papel importante ligado al FOI: la edad, la comorbilidad y un $IMC \geq 25$. Así, los pacientes con una edad ≥ 68 años, con enfermedades crónicas asociadas o con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25$) presentan mayor frecuencia significativa de FOI. No se observó asociación significativa entre la distribución por género y por etiología con la aparición de FOI.

2.1.1 Edad

En nuestra serie observamos que el desarrollo de FOI está claramente asociado a una edad avanzada. Los pacientes con ≥ 68 años y los pacientes con ≥ 77 años presentaron, respectivamente, un aumento de riesgo de desarrollar FOI 2.9 y 4.7 veces mayor que los pacientes con < 50 años. Esta asociación se confirma en el análisis multivariante, donde observamos que la edad ≥ 77 años es un factor de riesgo independiente para la aparición de FOI.

La mayoría de estudios donde se analiza el efecto de la edad avanzada en la evolución de la PA, se centran en el papel de la edad en la mortalidad de la PA, no valorando su efecto en el desarrollo de FO. Ranson ⁽⁶⁾ fue uno de los primeros autores en destacar la importancia de la edad, considerando una edad >55 años, como uno de los factores de mal pronóstico, al incluirla en sus criterios. Paajanen et al. ⁽¹⁰⁷⁾ en 1996 estudiaron dos grupos de pacientes distribuidos por la edad, uno integrado por pacientes mayores de 80 años y otro por pacientes con edades comprendidas entre 61 y 79 años, demostrando que el grupo de mayor edad presentó mayor porcentaje de PA necrotizantes y mayor mortalidad; hay que destacar que en este estudio no se valoró el estado de salud previo de los pacientes (comorbilidad). Wig et al. ⁽⁷²⁾ observaron un incremento proporcional de la edad al ingreso según el número de FO que se desarrollaban. Así, los pacientes sin FO tenían una edad media de 39.9 años, los pacientes con 1 FO, 41.2 años y los pacientes con 3 FO, 51.7 años ($p = 0.007$).

El único estudio publicado hasta la fecha, donde se analiza específicamente el efecto de la edad y la comorbilidad en la aparición de FO, es el publicado por Frey et al. ⁽⁹⁶⁾ en donde observaron que los pacientes entre 65 y 74 años presentaban una discreta tendencia significativa a desarrollar FO con una OR (IC 95%) de 1.3 (1.1-1.6). Los pacientes con ≥ 75 años, también tenían una tendencia a desarrollar FO, pero esta asociación no fue estadísticamente significativa.

2.1.2 Comorbilidad

Los pacientes con 1 ó 2 patologías crónicas comórbidas y los pacientes con >2 enfermedades, presentaron un aumento de riesgo de desarrollar FOI de 2.1 y 3.1 respectivamente, frente a los pacientes que no tuvieron comorbilidad. En el análisis multivariante se confirma la comorbilidad como un factor independiente para la aparición de FOI.

Son escasos los estudios que han analizado el efecto de la comorbilidad del paciente en el desarrollo de FO en la PA. En un estudio publicado por Halonen et al. ⁽⁶⁶⁾ donde se valoraban factores pronósticos en 270 pacientes con PA grave, observaron que la comorbilidad (definida como toma de fármacos para enfermedades crónicas) era un factor pronóstico independiente en el análisis de supervivencia, presentado los pacientes con comorbilidad 2.4 veces más riesgo de fallecer que los pacientes sin comorbilidad.

En concordancia con nuestros resultados, Frey et al. ⁽⁹⁶⁾ describieron en los pacientes con 1 enfermedad crónica un incremento de riesgo de 4.6 veces de desarrollar FO, mientras que los pacientes con 2 enfermedades crónicas obtuvieron un incremento de riesgo de 9.4 veces ($p < 0.005$).

2.1.3 Obesidad

El 13.4% de los pacientes con un $IMC \geq 25$ desarrolló FOI, frente al 8.3% de los pacientes con $IMC < 25$. Los pacientes con un $IMC \geq 25$ presentaron un incremento de riesgo de 1.7 veces de desarrollar FOI comparado con los pacientes con un $IMC < 25$.

En un meta-análisis publicado en 2011 ⁽¹⁰⁸⁾ en donde se incluyeron 8 estudios, no encontraron diferencias en la incidencia de FO entre los pacientes con sobrepeso ($IMC 25-30$) comparado con los pacientes con normopeso ($IMC < 25$), observando una OR (IC 95%)

de 1.6 (0.7-3.4). En cambio sí que observaron que los pacientes obesos (IMC >30) tuvieron 6.2 veces más riesgo de desarrollar FO que los pacientes no obesos (IMC ≤30).

2.2 Persistencia del fallo orgánico de inicio

Ninguno de los factores analizados alcanzó significación estadística, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, al comparar los pacientes con FOIP respecto a los pacientes con FOIT.

El único estudio donde se comparan las características de los pacientes según desarrollan FO precoz transitorio o persistente (consideran como FO precoz el que se desarrolla durante la primera semana tras el ingreso), Thandassery et al. ⁽⁶⁸⁾ tampoco observaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con FO persistente respecto a los pacientes con FO transitorio al analizar la edad (41.5 años vs 38.9 años; $p = 0.30$), el género (25 hombres/18 mujeres vs 25 hombres/9 mujeres; $p = 0.18$) o la etiología (Biliar: 16 pacientes vs. 11 pacientes, Etfílica: 11 pacientes vs 8 pacientes; $p = 0.30$). En cambio, sí que observaron diferencias al analizar el IMC, presentando los pacientes con FO persistente una media de IMC de 24.3 mientras que los pacientes con FO transitorio tuvieron un IMC de 22.8 ($p < 0.001$). En nuestro estudio no hemos analizado la media de IMC entre los dos grupos, sino que hemos utilizado un punto de corte para el IMC de 25, diferenciando entre pacientes con sobrepeso y obesos frente a pacientes con normopeso y bajo peso. Los pacientes con IMC ≥25 tuvieron prácticamente el mismo porcentaje de FOIP (63.6%) que los pacientes con IMC <25 (60.7%), $p < 0.05$. Igualmente ocurrió con el desarrollo de FOIT (36.4% con IMC ≥25 vs 39.3% con IMC <25, $p > 0.05$).

3. ¿Existen datos analíticos al ingreso o a las 24 horas predictivos de la aparición de fallo orgánico de inicio y de desarrollo de fallo orgánico de inicio persistente?

3.1 Analítica de ingreso

3.1.1 Aparición del fallo orgánico de inicio

Hemos detectado un aumento de los parámetros ligados a una mayor intensidad inflamatoria (leucocitosis y neutrofilia) y de los asociados a daño renal (urea y creatinina) tanto en los pacientes que desarrollaron FOIP, como en los pacientes con FOIT respecto a los pacientes que no desarrollaron FOI.

Los criterios de Ranson al ingreso ⁽⁶⁾, asocian el aumento de leucocitos, LDH, GOT y glucemia a un peor pronóstico de la PA. En nuestros resultados la leucocitosis (el grupo de FOIP con una media de $15.471 \times 10^6/L$, el de FOIT con $15085 \times 10^6/L$ y el de No FOI con $12884 \times 10^6/L$) y el aumento de glucemia (el grupo de FOIP con una media de 151 mg/dL, el de FOIT con 163 g/dL y el grupo de No FOI con 134 g/dL) se asociaron con el desarrollo de FOIT y FOIP, en concordancia con los resultados publicados por Meek et al. ⁽¹⁰⁹⁾, donde determinaron que una leucocitosis $>14500 \times 10^6/L$ y una glucemia >150 mg/dL al ingreso predecían el desarrollo de complicaciones locales y FO en las PA biliares.

El aumento de hematocrito es un parámetro que se ha asociado a un incremento de riesgo de desarrollar necrosis pancreática y FO ⁽⁶²⁾. En nuestra serie, los pacientes que desarrollaron FOIP presentaron un aumento significativo del hematocrito al ingreso (42.9%), respecto a los pacientes que no presentaron FOI (40.8%).

En nuestra serie los pacientes con FOI tenían niveles más elevados de urea al ingreso (48 g/dL), que los pacientes sin FOI (35 g/dL). La elevación de los niveles de urea ha sido incluida en varios sistemas pronósticos (BISAP ⁽⁵³⁾, SPS ⁽¹¹⁰⁾ y Meeket al. ⁽¹⁰⁹⁾), cuya finalidad es la predicción de gravedad de la PA al ingreso de un modo sencillo y rápido.

En el análisis multivariante, únicamente la leucocitosis $>18000 \text{ } 10^6/\text{L}$ se asoció de modo independiente a la aparición de FOI, presentando estos pacientes 2.9 veces más riesgo de desarrollar FOI que los pacientes que no tenían leucocitosis al ingreso.

3.1.2 Persistencia del fallo orgánico de inicio

El único dato analítico que diferenció a los pacientes que iban a desarrollar FOIP respecto a los pacientes con FOIT fue el menor nivel de proteínas al ingreso en los pacientes con FOIP (6.8 g/dL / 7.2 g/dL). No existe ninguna serie donde se evalúe las diferencias analíticas entre los pacientes que desarrollan FO en las primeras 48 horas, ni tampoco en pacientes con FO persistente vs FO transitorio.

3.2 Analítica a las 24 horas

3.2.1 Aparición del fallo orgánico de inicio

Además de los datos analíticos descritos al ingreso, los pacientes con FOI presentaron en la analítica a las 24 horas un aumento significativo tanto de la LDH, como de la PCR a las 48 horas, comparado con los pacientes sin FOI.

Los pacientes con FOIP tuvieron unos niveles elevados de LDH con una media de 619 UI/L, respecto a los pacientes sin FOI (393 UI/L). El aumento de LDH (350 UI/L) fue descrito por Ranson et al. ⁽⁶⁾ como un predictor de gravedad en la PA. Asimismo, Ueda et al. ⁽¹¹⁰⁾ calcularon un sencillo sistema de tres variables de predicción de mortalidad y desarrollo de FO en la PA, que incluía la elevación de LDH (900 UI/L).

En nuestra serie, unos niveles de PCR por encima de 150 mg/L, se asociaron al desarrollo de FOIT y de FOIP. La PCR es el reactante de fase aguda más estudiado y usado en la práctica clínica como predictor de gravedad en la PA. En la Conferencia de Consenso

de Santorini ⁽⁵⁾, establecieron que unos niveles de PCR >150 mg/L a las 48 horas se asociaban a un incremento de riesgo de aparición de necrosis pancreática. Thandassery et al. ⁽⁶⁸⁾ observaron que los pacientes con FO persistente tenían mayores niveles de PCR (148.6 mg/l) que los pacientes con FO transitorio (132.7 mg/l), aunque no fue estadísticamente significativa (p = 0.055).

3.2.2 Persistencia del fallo orgánico de inicio persistente

Al comparar el grupo de pacientes con FOIP vs FOIT, observamos que en la analítica a las 24 horas, existen un mayor número de datos analíticos diferenciadores que en la analítica al ingreso. Así, observamos que los pacientes con FOIP exhiben unas cifras mayores de hematocrito (36.5% / 37.5%), hemoglobina (13.4 g/dl / 12.3 g/dl) y creatinina (1.8 mg/dL / 1.2 mg/dL), así como un exceso de bases (-3.5 mEq/L / -1.5 mEq/L) respecto a los pacientes con FOIT. No hubo diferencias entre los niveles de PCR entre ambos grupos.

En el análisis multivariante ningún parámetro analítico a las 24 horas se asoció de forma significativa al desarrollo de FOIP comparado con los pacientes con FOIT.

4. ¿Está asociado el desarrollo de complicaciones locales a la presencia o no de fallo orgánico de inicio y a su duración en el tiempo (persistente/transitorio)?

Como se ha indicado en los resultados, hay que destacar previamente al análisis detallado de los datos obtenidos al valorar la asociación entre la presencia de FOI y el desarrollo de complicaciones locales, lo siguiente:

1. Los pacientes con FOI presentan un mayor número de complicaciones locales que los pacientes sin FOI. Este incremento está fuertemente asociado al desarrollo de FOIP, siendo los pacientes con FOIP los que presentan una

mayor frecuencia de complicaciones locales, mayor extensión de necrosis pancreática y una mayor puntuación en el Índice de Severidad de TC (ISTC) respecto a los pacientes con FOIT y a los pacientes sin FOI.

2. Los pacientes con FOIT presentan un aumento significativo de la frecuencia de complicaciones locales y una tendencia, aunque ésta no llega a ser estadísticamente significativa, a presentar una mayor frecuencia de necrosis pancreática que los pacientes sin FOI. Esta diferencia es a expensas de necrosis de pequeño tamaño (extensión <33%) y una puntuación moderada en el ISTC (4-6).

A continuación pasaremos a detallar diversos aspectos relacionados con el desarrollo de complicaciones locales y la presencia y duración del FOI.

4.1 Hallazgos en la TC

Los pacientes con FOIP presentaron una afectación más grave en la clasificación de Balthazar así como en el ISTC. El 43.1% de los pacientes con FOIP presentaron PA grado E de Balthazar, frente al 15% de los pacientes con FOIT y el 8.8% de los pacientes sin FOI. Así mismo, el 29.1% de los pacientes con FOIP presentó una puntuación grave en el ISTC (≥ 7), frente al 2.5% de los pacientes con FOIT y el 2.8% de los pacientes sin FOI.

Tanto en los pacientes con FOIT como los pacientes sin FOI, los porcentajes de pacientes que presentaron una puntuación grave en el ISTC (≥ 7) fueron similares y muy pequeños (2.5% y 2.8% respectivamente) pero sí que se observó una diferencia significativa en las puntuaciones de gravedad moderada en el ISTC entre estos dos grupos. El 22.6% de los pacientes con FOIT tuvieron un ISTC de 4-6 puntos (PA moderada) y esto sucedió en el 10% de los pacientes sin FOI.

Los pacientes sin FOI se asociaron con las puntuaciones más leves tanto de la clasificación de Balthazar como del ISTC. El 50.2% de los pacientes sin FOI presentó PA

grado A, frente al 35% de los pacientes con FOIT y el 20% de los pacientes con FOIP. Igualmente, el 87.1% de los pacientes sin FOI tuvo una puntuación en el ISTC de 0-3, frente al 75% de los pacientes con FOIT y 44.6% de los pacientes con FOIP.

Estos resultados confirman la asociación que existe entre la aparición de FOI y su persistencia en el tiempo (FOIP) con una mayor afectación pancreática en la TC. Los pacientes que desarrollaron FOIP se asociaron con más frecuencia a una afectación pancreática más grave, en cambio en los pacientes sin FOI la afectación radiológica es mínima.

Wig et al. ⁽⁷²⁾ en una serie de 161 pacientes con PA de pronóstico grave y en la que se realizó TC al 97.5% de los pacientes, determinaron que el 85.4% de los pacientes con FO tenían un ISTC ≥ 7 . En el único estudio publicado hasta la fecha ⁽⁶⁸⁾ que ha estudiado la asociación entre No FO/ FO transitorio/FO persistente (definiendo como FO, el que se desarrolla durante la primera semana tras el ingreso) y el ISTC, se obtuvieron resultados similares a los nuestros. Observaron que la puntuación media del ISTC se incrementaba en relación a la aparición de FO y a su persistencia en el tiempo; los pacientes No FO, FO transitorio y FO persistente obtuvieron respectivamente, una puntuación media de 3.2 ± 1.5 , 4.6 ± 1.8 y 8.4 ± 1.7 ($p < 0.001$).

4.2 Necrosis y extensión de la necrosis

En nuestro estudio, los pacientes con FOIP presentaron 8.1 veces más riesgo de desarrollar necrosis que los pacientes sin FOI. Casi la mitad de los pacientes con FOIP desarrolló necrosis (44.6%), frente al 15% de los pacientes con FOIT y el 9% de los pacientes sin FOI.

Igualmente, los pacientes con FOIP presentaron mayor frecuencia de necrosis extensa que los pacientes con FOIT o sin FOI. El 16.9% de los pacientes con FOIP desarrolló

necrosis >50%, frente al 2.5% de los pacientes con FOIT y el 1.3% de los pacientes sin FOI.

Los pacientes con FOIT desarrollaron más frecuentemente necrosis (15%) que los pacientes sin FOIT (9%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa debido probablemente al escaso número de pacientes con FOIT y necrosis (n=6). De los 6 pacientes que presentaron FOIT y necrosis pancreática, en 5 (83.3%) eran necrosis <33%.

Podemos concluir, que en nuestra serie el FO está asociado con la necrosis pancreática y con un aumento de la extensión de la necrosis, siendo los pacientes sin FOI los que presentan con menor frecuencia necrosis. Los pacientes con FOI que se resuelve en ≤ 48 horas presentan una mayor tendencia a desarrollar necrosis que los pacientes sin FOI, aunque la mayoría de estas necrosis son de pequeño tamaño; mientras que los pacientes con persistencia del FOI son los que presentan con mayor frecuencia necrosis pancreática, así como necrosis de mayor extensión.

En la reciente revisión de la Clasificación de Atlanta ⁽⁸⁾ se sostiene que la extensión de los cambios morfológicos en la TC no son directamente proporcionales a la gravedad del FO. La asociación entre el FO y la extensión de la necrosis ha sido largamente estudiada, con resultados contradictorios (tabla 60)

Estudios EN CONTRA asociación FO/extensión necrosis	Estudios A FAVOR asociación FO/extensión necrosis
<p>Lytras et al. ⁽⁷⁰⁾</p> <p>Zhu et al. ⁽⁸⁶⁾</p> <p>Perez et al. ⁽³⁵⁾</p> <p>Lankisch et al. ⁽⁸⁸⁾</p> <p>Tenner et al. ⁽⁹⁰⁾</p>	<p>Thandassery et al. ⁽⁶⁸⁾</p> <p>Mole et al. ⁽¹¹¹⁾</p> <p>Wig et al. ⁽⁷²⁾</p> <p>Rau et al. ⁽⁹³⁾</p> <p>Garg et al. ⁽⁸⁰⁾</p> <p>Johnson et al. ⁽⁸¹⁾</p> <p>Götzinger et al. ⁽⁸⁷⁾</p> <p>Isenmann et al. ⁽³⁴⁾</p>

Tabla 60. Estudios en contra y a favor de la asociación entre FO y extensión de la necrosis.

Estudios clínicos ⁽¹¹²⁾ han demostrado la importancia de la alteración de la microcirculación en la evolución de la PA. En la PA grave la activación de la cascada inflamatoria a nivel pancreático genera una alteración de la perfusión tisular pancreática y fenómenos de isquemia-reperfusión, que desembocan en el desarrollo de necrosis pancreática. Buter et al. ⁽⁶⁹⁾ observaron que el FO persistente estaba asociado a un Síndrome de Respuesta Sistémico Inflamatorio (SIRS) mantenido durante más de 48 horas. Es lógico pensar que la persistencia del SIRS y de la cascada inflamatoria a nivel pancreático generen un mayor daño pancreático, con un mayor porcentaje de necrosis extensas.

Muchos de los estudios analizan el efecto de la extensión de la necrosis en el FO, mientras que unos pocos analizan el efecto del FO en el desarrollo de necrosis, pero no valoran la persistencia o resolución del FO antes del desarrollo de la necrosis pancreática. En nuestro estudio se analiza el efecto de la persistencia o resolución del FO de inicio, desarrollado antes de la aparición de la necrosis pancreática.

Thandassery et al. ⁽⁶⁸⁾ puntuaron la extensión de la necrosis en 0 (no necrosis), 2 (necrosis <33%), 4 (necrosis 33%-50%) y 6 (necrosis >50%). La TC se realizaba a las 72

horas tras el ingreso y se utilizó para valorar el FO la escala MOFS durante la primera semana tras el ingreso. Observaron que los pacientes con FO persistente obtuvieron una puntuación media significativamente superior (3.8), que los pacientes con FO transitorio (2.8) y los pacientes sin FO (2.3). La puntuación en la extensión de la necrosis en los pacientes con FO transitorio y los pacientes sin FO fue muy similar. Nuestros resultados son similares a los publicados por Thandassery et al., pero nuestro estudio tiene el valor añadido de que evalúa el FO que aparece en las primeras 48 horas, antes del desarrollo completo de la necrosis, permitiendo confirmar una asociación entre la persistencia del FO en el tiempo y el desarrollo de necrosis pancreática.

En el estudio publicado en 2009 por Wig et al. ⁽⁷²⁾ observaron que el incremento del porcentaje de necrosis extensa era directamente proporcional al número de FO que se desarrollaban. El 28.6% de los pacientes sin FO tenían una necrosis >50%, si existía 1 FO el porcentaje de pacientes con necrosis extensa aumentaba a 48.8%, si existían 2 FO era 51.9% y si se producían 3 FO hasta el 83.3% de los pacientes tenían necrosis extensa. Resultados similares a los obtenidos por Isenmann et al. ⁽³⁴⁾ donde a mayor extensión de la necrosis aumentaba de forma significativa el porcentaje de desarrollo de FO (necrosis <33%, 58% de FO; necrosis 33%-50% 75% de FO y necrosis >50%, 90% de FO).

De los estudios donde no encuentran una asociación entre la extensión de la necrosis y el FO destacamos tres. El estudio de Lankisch et al. ⁽⁸⁸⁾ y el de Lytras et al. ⁽⁷⁰⁾ que analizan el efecto del FO al ingreso y del FO de inicio (desarrollado en los 5 primeros días de ingreso) y el estudio de Perez et al. ⁽³⁵⁾ por ser el más referenciado en la literatura.

Lankisch et al. ⁽⁸⁸⁾ en un estudio que incluyó a 217 pacientes, de los cuales 42 (19.3%) presentaron necrosis; determinaron que no existía una asociación significativa entre el FO al ingreso ni el FO desarrollado durante el ingreso con la aparición de necrosis más extensa. Llama la atención que en su serie, el 67% de los pacientes con necrosis extensa presentaron FO y que de los 25 pacientes con necrosis <33%, únicamente el 36% presentó FO al ingreso. A pesar de éstas diferencias la p fue de 0.25, tal vez debido al escaso número de pacientes con necrosis extensa (n=3).

Lytras et al. ⁽⁷⁰⁾ tampoco encontraron diferencias significativas a pesar de que el 100% (n=4) de los pacientes con necrosis extensa (necrosis >50%) desarrolló FO de inicio. En sus resultados se observa una tendencia entre el aumento de extensión de la necrosis y el desarrollo de FO, aunque no es estadísticamente significativo (tabla 61)

EXTENSIÓN DE LA NECROSIS	No FO (n = 28)	FO (n = 26)
<30%	24 (86%)	17 (65%)
30%-50%	4 (14%)	5 (20%)
>50%	0 (0%)	4 (15%)
		p = 0.072

Tabla 61. Asociación entre extensión de la necrosis y fallo orgánico (FO) ⁽⁷⁰⁾

Perez et al. ⁽³⁵⁾ observaron que el porcentaje de pacientes que desarrollaban FO era muy similar entre los pacientes con necrosis >50% (n = 16/29) (55%) y entre los pacientes con necrosis <50% (n = 35/70) (50%), p = 0.67.

4.3 Necrosis pancreática infectada

En nuestra serie la presencia de FOIP se asoció de forma significativa con el desarrollo de NPI, presentando los pacientes con FOIP un incremento de riesgo de 16.7 veces de desarrollar NPI comparado con los pacientes sin FOI. El 18.5% de los pacientes con FOIP presentó NPI, frente al 0% de los pacientes con FOIT y el 1.3% de los pacientes sin FOIT. Es importante destacar que ninguno de los 40 pacientes con FOIT desarrolló NPI.

Al igual que ocurre con la extensión de la necrosis, la asociación entre el FO y la NPI sigue siendo objeto de discusión en las publicaciones científicas. Aunque algunos autores (35,90,72,86) no encuentran asociación entre el FO y la NPI, otros autores hablan a favor de una asociación entre FO y NPI (34,68,70,80,93).

Isenman et al. (34) observaron que los pacientes con NPI tenían un riesgo 4.15 veces mayor de desarrollar FO que los pacientes con necrosis estéril. Garg et al. (80) calcularon un incremento de riesgo de 3.3 de desarrollar FO en los pacientes con NPI; el 63.3% de los pacientes con NPI desarrolló FO, frente al 24.% de los pacientes con necrosis estéril; $p = <0.001$. Rau et al. (93) observaron un incremento del riesgo de desarrollo de NPI con el aumento del número de FO, así pacientes con 2 FO tenían un riesgo 1.5 veces mayor, mientras que los pacientes con 3 FO tenían un riesgo 3.4 veces mayor, respecto a los pacientes sin FO.

No sólo la presencia de FO se ha asociado con el desarrollo de NPI. Algunos autores también han señalado la importancia de la persistencia del FO en el desarrollo de la NPI. En el estudio de Lytras et al. (70) los pacientes con FO persistente tenían 8.8 más veces riesgo de NPI que los pacientes con FO transitorio. Thandassery et al. (68) observaron que el 25.6% de los pacientes con FO persistente desarrollaba NPI frente al 2.9% de los pacientes con FO transitorio.

4.4 Pseudoquiste

Los pacientes con FOIP fueron los que presentaron un porcentaje mayor de pseudoquiste (30.8%), comparado con el 17.5% de los pacientes con FOIT y el 10.6% de los pacientes sin FOI; presentando los pacientes con FOIP 3.8 veces más riesgo de desarrollar pseudoquiste que los pacientes sin FOI.

Según los criterios de Atlanta 1992 (4) el término de pseudoquiste se refiere a una colección de jugo pancreático delimitada por una pared fibrótica o de tejido de granulación,

formada a partir de las 4 semanas del inicio de los síntomas. En los artículos que analizan la evolución de la PA se mezclan muchas veces el concepto de pseudoquiste para definir las colecciones líquidas formadas tras un episodio de PA. En nuestra búsqueda bibliográfica, no hemos encontrado artículos que analicen la asociación entre pseudoquiste y FO. La mayoría de artículos sobre pseudoquiste van enfocados al manejo y la valoración de las distintas opciones terapéuticas del pseudoquiste.

Bollen et al. ⁽¹¹³⁾ realizaron una revisión de 447 artículos en los que se revisó el uso de las definiciones de los criterios de Atlanta 1992. En 17 artículos se mencionaban las colecciones líquidas como complicación local, pero en sólo tres se incluyó como definición de PA grave. Mole et al. ⁽¹¹¹⁾ describieron un aumento de riesgo de 5.7 veces en los pacientes con colecciones líquidas de desarrollar FO, comparado con los pacientes que no presentaron colecciones líquidas. De-Madaria et al. ⁽⁹⁹⁾, observaron en una serie de 130 pacientes, que un 39.2% desarrolló colecciones líquidas; los pacientes con FO persistente (desarrollado durante la primera semana) presentaron un mayor porcentaje de colecciones líquidas (55%) comparado con los pacientes que no desarrollaron FO persistente (36.8%).

4.5 Absceso

En nuestra serie únicamente 5 pacientes desarrollaron absceso pancreático, sin necrosis infectada. El 4.6% de los pacientes con FOIP presentó absceso pancreático, frente al 2.3% de los pacientes con FOIT y el 0.3% de los pacientes sin FOI.

La denominación de absceso de la Clasificación de Atlanta 1992 (colección intraabdominal de pus, próxima al páncreas, que no presenta en su interior detritus ni necrosis pancreática) es un término que en la clínica práctica es muy poco real, ya que la mayoría de las colecciones infectadas contiene restos necróticos en su interior y generalmente se desarrollan tras una PA necrotizante. Por otro lado, la TC no permite discriminar adecuadamente la presencia o no de restos necróticos en el interior de una colección ^(114,115). Por este motivo, en la revisión de Atlanta 2012 ⁽⁸⁾ modifican la

clasificación de las complicaciones locales y desaparece el término de absceso tal y como estaba definido en la Clasificación de Atlanta 1992. Hasta la revisión de Atlanta 2012, en los distintos estudios se ha utilizado el término de absceso tanto para definir pseudoquistes infectados como colecciones necróticas (Walled Off Pancreatic Necrosis en Atlanta 2012) infectadas; y hay que tener en cuenta que estas dos entidades tienen un manejo y pronóstico diferentes.

No hemos encontrado artículos que analicen la asociación entre el FO y el desarrollo de absceso

5. ¿Está asociado el tiempo de estancia hospitalaria a la presencia o no de fallo orgánico de inicio y a su duración en el tiempo (persistente/transitorio)?

En nuestra serie los pacientes con FOIP presentaron una estancia hospitalaria significativamente superior (mediana = 12 días) a los pacientes con FOIT (mediana = 7 días) y a los pacientes sin FOI (mediana = 5 días).

Los pacientes con FOIT no presentaron diferencias significativas en su tiempo de estancia hospitalaria respecto a los pacientes sin FOI.

Estos resultados concuerdan con los presentados por Thandassery et al. ⁽⁶⁸⁾ donde los pacientes con FO persistente fueron los que tuvieron un mayor tiempo de estancia hospitalaria (media = 21.5 días). Los pacientes con FO transitorio no presentaron diferencias significativas en el tiempo de estancia hospitalaria (media = 13.8 días) respecto a los pacientes sin FO (media = 10.7 días).

6. ¿Está asociado el ingreso en UCI a la presencia o no de fallo orgánico de inicio y a su duración en el tiempo (persistente/transitorio)?

En nuestra serie la aparición de FOIP incrementó el riesgo de ingreso en UCI en 55.4 veces respecto a los pacientes que no desarrollaron FOI.

En cambio la presencia de FOIT no supuso un incremento de riesgo de ingreso en UCI, presentando los pacientes con FOIT el mismo porcentaje de ingreso en UCI (2.4%) que los pacientes sin FOI (2.2%).

La aparición de insuficiencia respiratoria que no responde a ventilación no invasiva, la oligoanuria que no responde a sobrecarga hídrica ni diuréticos o la hipotensión son complicaciones que deben ser manejadas en una unidad de cuidados intensivos. La principal indicación de ingreso en UCI en la mayoría, si no en todas las unidades, es el fallo multiorgánico, lo que explica que los pacientes con FOIP presenten un incremento de riesgo tan elevado (de 55.4 veces) comparado con los pacientes que no desarrollan FOI.

De-Madaria et al. ⁽⁹⁹⁾ observaron que el 50% de los pacientes que desarrollaban FO persistente ingresaban en UCI, frente al 0% de los pacientes sin FO. Nawaz et al. ⁽⁷³⁾ evidenció que el 85% de los pacientes con FO persistente ingresó en UCI.

Al realizar el análisis multivariante observamos que el FOIP, la necrosis pancreática y la NPI son factores independientes en la indicación de ingreso en UCI, siendo el FOIP el que presenta un mayor peso e importancia, superior al de la NPI y a la necrosis pancreática. Los pacientes con FOIP presentaron un aumento de riesgo de ingreso en UCI de 96.5 veces frente a los pacientes sin FOI. En cambio los pacientes con NPI tuvieron un aumento de riesgo de 26.1 veces de ingreso en UCI respecto a los pacientes sin necrosis infectada, mientras que los pacientes con necrosis pancreática presentaron un aumento de riesgo de 3.9 veces de ingreso en UCI respecto a los pacientes sin necrosis.

Vege et al. ⁽⁷⁹⁾ observaron que la presencia de fallo multiorgánico era el principal determinante en la indicación de ingreso en UCI. El 90% de los pacientes con fallo

multiorgánico y complicaciones locales ingresaban en UCI, frente al 65% de los pacientes que tenían un único FO y complicaciones locales o el 50% de los pacientes que únicamente presentaron complicaciones locales sin FO. En cambio Nawaz et al. ⁽⁷³⁾ observaron que los pacientes con FO persistente presentaban porcentajes de ingreso en UCI (84.6%) muy similares a los pacientes con FO persistente y NPI (88.2%).

Podemos concluir que el FOIP es el principal determinante en el ingreso en UCI, por encima de la necrosis infectada. El desarrollo de FOIT no supone un aumento de riesgo en la evolución de la PA para ingresar en UCI.

7. ¿Está asociada la mortalidad de la PA a la presencia o no del fallo orgánico de inicio y a su duración en el tiempo (persistente/transitorio)?

En nuestra serie, el 35.2% de los pacientes con FOIP fallecieron, presentando un aumento de riesgo de mortalidad de 71 veces respecto a los pacientes sin FOI.

Ninguno de los pacientes con FOIT falleció. La tasa de mortalidad de los pacientes sin FOI fue prácticamente nula (0.8%).

El desarrollo de FOIP incrementa de forma significativa el riesgo de mortalidad en la PA, mientras que el FOIT no tiene repercusión en la mortalidad. Resultados similares fueron publicados por varios autores. Johnson et al. ⁽⁸¹⁾ observaron un 57.1% de mortalidad en los pacientes con FO persistente y un 0.2% en los pacientes con FO transitorio. Thandaserry et al. ⁽⁶⁸⁾ observaron una mortalidad del 41.9% en pacientes con FOIP y un 0% en pacientes con FOIT. Lytras et al. ⁽⁷⁰⁾ determinaron que los pacientes con FO persistente tenían 8.8 veces más riesgo de mortalidad que los pacientes con FOIT.

8. ¿Cuál es la contribución del fallo orgánico de inicio, diferenciando entre transitorio y persistente, y de la presencia de necrosis pancreática infectada en la mortalidad de la PA?

Para analizar la asociación del FOI junto a la presencia de NPI y otros factores de relevancia en la mortalidad de la PA, hemos realizado un análisis multivariante. El FOIP fue el único factor asociado de forma independiente a un aumento de la mortalidad en la PA, presentando los pacientes con FOIP 36.6 veces más riesgo de mortalidad que los pacientes sin FOI. El desarrollo de NPI se asoció, sin ser estadísticamente significativo, con un incremento de mortalidad de 4.5 veces comparado con los pacientes sin NPI. La edad, la presencia de comorbilidad, la etiología de la PA y la obesidad no se asociaron a un incremento de la mortalidad.

La Clasificación de Gravedad por Determinantes ⁽⁹⁾ ha puesto de relevancia el papel de la NPI en la mortalidad de la PA. La Revisión de la Clasificación de Atlanta ⁽⁸⁾ otorga a la NPI un papel secundario en la morbi-mortalidad de la PA, al considerar como episodio grave únicamente la presencia de FO persistente, independientemente de la coexistencia o no de la NPI. En cambio, la Clasificación de Gravedad por Determinantes ⁽⁹⁾ clasifica como episodio grave la presencia de NPI o de FO persistente y define como episodio crítico si concurren el FO persistente con la NPI.

Tras la publicación de ambas clasificaciones, varios artículos ^(73,92,116,117) han comparado la capacidad predictiva de ambas clasificaciones.

Previamente a la publicación de ambas clasificaciones, Petrov et al. ⁽⁵²⁾ tras incluir 14 estudios en un meta-análisis, determinaron que el efecto del FO sobre la mortalidad era similar al de la NPI, pero cuando los pacientes presentaban FO asociado a NPI, el riesgo de mortalidad era dos veces mayor frente a los pacientes con FO sin NPI y los pacientes con NPI sin FO. Resultados muy similares a los obtenidos por Choi et al. ⁽⁹²⁾, donde los pacientes con FO persistente y NPI tuvieron un aumento de riesgo de mortalidad de 5.5 veces frente a los pacientes con FO persistente sin NPI.

Nawaz et al. ⁽⁷³⁾ en cambio, no observaron que la concurrencia de la NPI en los pacientes con FO persistente aumentara la mortalidad, comparado con los pacientes que desarrollaban FO persistente sin NPI. En el grupo de PA graves de la Revisión de la Clasificación de Atlanta de 2012, en donde se incluyen pacientes con FO persistente con independencia de si presentan NPI o no, la mortalidad fue de 15.4%. En el grupo de PA crítica de la Clasificación de Gravedad por Determinantes (que incluye pacientes con FO persistente y con NPI) la tasa de mortalidad fue del 17.7%, muy similar al grupo de PA grave (que incluye pacientes con FO persistente o con NPI) que fue del 14.3%.

CONCLUSIONES

En base a los resultados de nuestro estudio, se puede concluir:

- Los pacientes con fallo orgánico de inicio persistente presentan peor evolución de la Pancreatitis Aguda, con mayor mortalidad, aumento del riesgo de ingreso en UCI, así como un tiempo de estancia hospitalaria más prolongado.
- Los pacientes con fallo orgánico de inicio persistente presentan una frecuencia significativamente mayor de complicaciones locales, que los pacientes con fallo orgánico de inicio transitorio y aquellos sin fallo orgánico de inicio. Este aumento de complicaciones locales engloba tanto una mayor frecuencia de necrosis y necrosis infectada, como el desarrollo de necrosis más extensa. También asocian un aumento en la frecuencia de pseudoquistes.
- El fallo orgánico de inicio persistente es el factor más determinante en la mortalidad de la Pancreatitis Aguda, siendo superior a la necrosis infectada.
- La edad ≥ 68 años, la comorbilidad y un IMC ≥ 25 kg/m² se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de fallo orgánico de inicio en la Pancreatitis Aguda. No se han observado diferencias en los parámetros estudiados (género, edad, comorbilidad e IMC) entre los pacientes con fallo orgánico de inicio persistente vs transitorio.
- Los pacientes con fallo orgánico de inicio transitorio presentan una mayor frecuencia de complicaciones locales que los pacientes sin fallo orgánico de inicio, además de una tendencia no significativa a desarrollar mayor frecuencia de necrosis pancreática (a expensas de necrosis de pequeño tamaño) y de pseudoquistes. En cambio, los pacientes con fallo orgánico de inicio transitorio presentan una estancia hospitalaria muy similar a los pacientes sin fallo orgánico de inicio.

- El desarrollo de fallo orgánico de inicio transitorio no conlleva un mayor riesgo de ingreso en UCI ni de mortalidad en los pacientes con Pancreatitis Aguda. Ningún paciente con fallo orgánico de inicio transitorio ingresó en UCI. La mortalidad de los pacientes con fallo orgánico de inicio transitorio fue nula, siendo muy similar a los pacientes sin fallo orgánico de inicio

BIBLIOGRAFÍA

1. Pancreatitis: Symposium, Marseille, April 1963. 1 edition. S. Karger; 1965. 228 p.
2. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984;25(7):756-9.
3. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology* 1985;89(3):683-5.
4. 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):586-90.
5. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999;25(3):195-210.
6. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139(1):69-81.
7. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
8. 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;62(1):102-11.

9. Layer P, Dellinger EP, Forsmark CE, Levy P, Maravi-Poma E, Shimosegawa T, et al. [Determinant-based classification of acute pancreatitis severity. International multidisciplinary classification of acute pancreatitis severity: the 2013 German edition]. *Z Gastroenterol* 2013;51(6):544-50.
10. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006;33(4):323-30.
11. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012;143(5):1179-87 e1-3.
12. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007;17(7):491-7.
13. MV. de la Torre Prados AGA A Soler García, I. Fernández-García, J Merino Vega, MP. Luque Fernández. La Pancreatitis Aguda desde la perspectiva de la medicina intensiva y crítica. *Med Intensiva*. 2003;27:74-6.
14. Boadas J. Aspectos claves en el tratamiento actual de la Pancreatitis Aguda. *Pancreatic*. 3ª Edición. 2014;
15. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set: Pathophysiology, Diagnosis, Management, 10e. Edición: 10. Philadelphia, PA: Saunders; 2015. 2616 p.
16. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(9):1400-15; 1416.

17. Whitcomb DC. Value of genetic testing in the management of pancreatitis. *Gut* 2004;53(11):1710-7.
18. Navarro S, Amador J, Arguello L, Ayuso C, Boadas J, de Las Heras G, et al. [Recommendations of the Spanish Biliopancreatic Club for the Treatment of Acute Pancreatitis. Consensus development conference]. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31(6):366-87.
19. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(8):709-16.
20. Delhaye M, Engelholm L, Cremer M. Pancreas divisum: congenital anatomic variant or anomaly? Contribution of endoscopic retrograde dorsal pancreatography. *Gastroenterology* 1985;89(5):951-8.
21. Burtin P, Person B, Charneau J, Boyer J. Pancreas divisum and pancreatitis: a coincidental association? *Endoscopy* 1991;23(2):55-8.
22. Niccolini DG, Graham JH, Banks PA. Tumor-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1976;71(1):142-5.
23. Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *Jama* 2004;291(23):2865-8.
24. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2379-400.
25. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med* 2005;353(13):1386.

26. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas* ;41(8):1176-94.
27. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54 Suppl 3:iii1-9.
28. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97(6):1309-18.
29. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90(12):2134-9.
30. De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De Vos M, Duyck P, Colardyn FA. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas* 2007;34(2):185-90.
31. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
32. Delrue LJ, De Waele JJ, Duyck PO. Acute pancreatitis: radiologic scores in predicting severity and outcome. *Abdom Imaging* 2010;35(3):349-61.
33. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174(2):331-6.
34. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1999;86(8):1020-4.

35. Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD Jr, Hughes MD, Sica GT, et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas* 2002;25(3):229-33.
36. Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144(2):333-40 e2.
37. Garg PK, Sharma M, Madan K, Sahni P, Banerjee D, Goyal R. Primary conservative treatment results in mortality comparable to surgery in patients with infected pancreatic necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(12):1089-94 e2.
38. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(10):1070-6.
39. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg* 2013;257(2):182-8.
40. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Bmj* 2004;328(7453):1407.
41. Abou-Assi S, O'Keefe SJ. Nutrition support during acute pancreatitis. *Nutrition* 2002;18(11-12):938-43.
42. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365(6):506-17.

43. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med.*2012; 51(6):523-30.
44. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100(2):432-9.
45. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. *Ann Surg* 2006;244(6):959-67
46. Sainio V, Kemppainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 1995;346(8976):663-7.
47. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD002941.
48. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007;245(5):674-83.
49. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;126(4):997-1004.

50. Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, Hornung CA, Galandiuk S. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2009;197(6):806-13.
51. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2010;46(3):261-70.
52. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139(3):813-20.
53. 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):1698-703.
54. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, de Diego JM, Rabago L, Simon MA, et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study. *Br J Surg* 1991;78(10):1230-4.
55. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982;77(9):633-8.
56. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2(8656):201-5.
57. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25(12):1340-6.
58. Singh VK, Wu BU, 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;104(4):966-71.

59. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105(2):435-41; quiz 442.
60. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985;156(3):767-72.
61. 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: an international validation study. *Arch Intern Med* 2011;171(7):669-76.
62. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000;20(4):367-72.
63. 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(7):2081-5.
64. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Diaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11(44):7018-23.
65. Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Leppaniemi AK, Karonen SL, et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2001;29(1):63-9.

66. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, Lundin JE, Kemppainen EA, Hietaranta AJ, et al. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas* 2000;21(3):266-71.
67. Guo Q, Li A, Xia Q, Liu X, Tian B, Mai G, et al. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Ann Surg* 2014;259(6):1201-7.
68. Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R. Dynamic nature of organ failure in severe acute pancreatitis: the impact of persistent and deteriorating organ failure. *HPB* 2013;15(7):523-8.
69. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89(3):298-302.
70. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, Paraskeva C, Delis S, Avgerinos C, et al. Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas* 2008;36(3):249-54.
71. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93(6):738-44.
72. Wig JD, Bharathy KG, Kochhar R, Yadav TD, Kudari AK, Doley RP, et al. Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis. *Jop.* 2009;10(3):271-5.
73. Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, Yabes JG, Slivka A, Whitcomb DC, et al. Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a

- prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2013;108(12):1911-7.
74. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, Rabitti PG, Billi P, Bassi C, et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1999;177(1):7-14.
75. 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;104(1):164-70.
76. Pezzilli R, Bellacosa L, Felicani C. Lung injury in acute pancreatitis. *Jop.* 2009;10(5):481-4.
77. Bracey EECL, et al. *Br J Surg* 2003; 90(Suppl 1):126. Poster 52.
78. Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002;30(6):1274-9.
79. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include «moderately severe acute pancreatitis». *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):710-5.
80. 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;3(2):159-66.
81. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53(9):1340-4.

82. Vege SS, Chari ST. Organ failure as an indicator of severity of acute pancreatitis: time to revisit the Atlanta classification. *Gastroenterology* 2005;128(4):1133-5.
83. Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000;232(5):619-26.
84. Gloor B, Muller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Buchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88(7):975-9.
85. Company L, Saez J, Martinez J, Aparicio JR, Laveda R, Grino P, et al. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3(2):144-8.
86. Zhu AJ, Shi JS, Sun XJ. Organ failure associated with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9(11):2570-3.
87. Gotzinger P, Sautner T, Kriwanek S, Beckerhinn P, Barlan M, Armbruster C, et al. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determine outcome. *World J Surg* 2002;26(4):474-8.
88. Lankisch PG, Pflichthofer D, Lehnick D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 2000;20(3):319-22.
89. Heller SJ, Noordhoek E, Tenner SM, Ramagopal V, Abramowitz M, Hughes M, et al. Pleural effusion as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1997;15(3):222-5.

90. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113(3):899-903.
91. Le Mee J, Paye F, Sauvanet A, O'Toole D, Hammel P, Marty J, et al. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2001;136(12):1386-90.
92. Choi JH, Kim MH, Oh D, Paik WH, Park do H, Lee SS, et al. Clinical relevance of the revised Atlanta classification focusing on severity stratification system. *Pancreatology* 2014;14(5):324-9.
93. Rau BM, Bothe A, Kron M, Beger HG. Role of early multisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):1053-61.
94. Lizarraga J, Pascual I, Pacheco G, Añon R, Villagrana R, Almela P, et al. Association Between Early Transient Versus Persistent Organ Failure, Local Complications and Outcome in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;136(5):A - 541.
95. Working Group Atlanta Classification 2008. <http://pancreasclub.com/wp-content/uploads/2011/11/AtlantaClassification.pdf>
96. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2007;11(6):733-42.
97. Murata A, Ohtani M, Muramatsu K, Matsuda S. Influence of comorbidity on outcomes of older patients with acute pancreatitis based on a national

administrative database. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT*. 2015;14(4):422-8.

98. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Aparicio JR, Picó A, Pérez-Mateo M. Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1999;19(1):15-20.
99. de-Madaria E, Soler-Sala G, Lopez-Font I, Zapater P, Martínez J, Gómez-Escolar L, et al. Update of the Atlanta Classification of severity of acute pancreatitis: should a moderate category be included? *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2010;10(5):613-9.
100. 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*. octubre de 1995;23(10):1638-52.
101. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. julio de 1996;22(7):707-10.
102. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA*. 11 de septiembre de 1996;276(10):802-10.
103. Uhl W, Büchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999;45(1):97-104.

104. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol* 2000;28(2):91-5.
105. 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 J Pancreas* 2005;6(5):438-44.
106. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Frulloni L, Di Francesco V, et al. Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple «routine» data. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol* 1996;19(1):15-24.
107. Paaianen H, Jaakkola M, Oksanen H, Nordback I. Acute pancreatitis in patients over 80 years. *Eur J Surg.* junio de 1996;162(6):471-5.
108. Wang S, Li S, Feng Q, Feng X, Xu L, Zhao Q. Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* 2011;11(2):92-8.
109. Meek K, Toosie K, Stabile BE, Elbassir M, Murrell Z, Lewis RJ, et al. Simplified admission criterion for predicting severe complications of gallstone pancreatitis. *Arch Surg Chic Ill* 2000;135(9):1048-54
110. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, et al. Simple scoring system for the prediction of the prognosis of severe acute pancreatitis. *Surgery* 2007;141(1):51-8.
111. Mole DJ, McClymont KL, Lau S, Mills R, Stamp-Vincent C, Garden OJ, et al. Discrepancy between the extent of pancreatic necrosis and multiple organ failure score in severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2009;33(11):2427-32.

112. Vollmar B, Menger MD. Microcirculatory dysfunction in acute pancreatitis. A new concept of pathogenesis involving vasomotion-associated arteriolar constriction and dilation. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* 2003;3(3):181-90.
113. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny PC, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 2008;95(1):6-21.
114. Park JJ, Kim SS, Koo YS, Choi DJ, Park HC, Kim JH, et al. Definitive treatment of pancreatic abscess by endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc* 2002;55(2):256-62.
115. Baron TH, Morgan DE, Vickers SM, Lazenby AJ. Organized pancreatic necrosis: endoscopic, radiologic, and pathologic features of a distinct clinical entity. *Pancreas* 1999;19(1):105-8.
116. Yadav D. Acute pancreatitis: too many classifications-what is a clinician or researcher to do? *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2014;12(2):317-9.
117. Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R. Prospective validation of 4-category classification of acute pancreatitis severity. *Pancreas* 2013;42(3):392-6.