

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**Aplicación de la gammagrafía de
leucocitos marcados con tecnecio 99
metaestable hexametil propilen amino
oxima (^{99m}Tc -HMPAO) en la valoración
pronóstica de la pancreatitis aguda**

Antonio López Serrano

Directores

Eduardo Moreno Osset

Ramón Sopena Monforte

Eduardo Moreno Osset, Profesor Titular del *Departament de Medicina* de la *Universitat de València* y **Ramón Sopena Monforte**, Doctor en Medicina por la *Universitat de València*,

CERTIFICAMOS:

Que la Tesis Doctoral titulada “**APLICACIÓN DE LA GAMMAGRAFÍA DE LEUCOCITOS MARCADOS CON TECNECIO 99 METAESTABLE HEXAMETIL PROPILEN AMINO OXIMA (^{99m}Tc -HMPAO) EN LA VALORACIÓN PRONÓSTICA DE LA PANCREATITIS AGUDA**” ha sido realizada por **D. Antonio López Serrano** bajo nuestra dirección y, en nuestro criterio, reúne méritos suficientes para que su autor pueda obtener con ella el Grado de Doctor por la *Universitat de València*.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Valencia, a 21 de Marzo de 2005.

Eduardo Moreno Osset

Ramón Sopena Monforte

Mi agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda, ánimo y consejos han hecho posible este trabajo, en especial a Eduardo Moreno, Leticia de la Cueva, Fernando Gómez y Ramón Sopena.

A Ana, por el cariño, ayuda y comprensión que me muestras a diario.

A Alicia y Jorge, por los ratos tan felices que nos hacéis pasar.

A mis padres y hermanos.

A Inma.

INDICE

	Página
INTRODUCCION	1
1. Aspectos generales de la pancreatitis aguda.	1
1.1. Definición, historia y epidemiología de la pancreatitis aguda.	1
1.2. Etiología de la pancreatitis aguda.	3
1.3. Clasificación clínica, descripción anatomopatológica, historia natural y complicaciones de la pancreatitis aguda.	5
1.4. Patogenia de la pancreatitis aguda.	9
A. Factores patogénicos moleculares.	10
A.1. Activación prematura de zimógenos.	10
A.2. Sobreproducción de especies derivadas del oxígeno.	12
A.3. Otras alteraciones asociadas a la lesión celular.	13
B. Factores patogénicos celulares.	13
2. Métodos de predicción de la gravedad en la pancreatitis aguda.	16
2.1. Sistemas multifactoriales y otros sistemas clínico-analíticos rutinarios.	16
2.2. Marcadores de respuesta inflamatoria.	28
2.3. Productos secretados por el páncreas.	33
2.4. Métodos de imagen.	36
3. Aplicación de la Medicina Nuclear en la pancreatitis aguda.	42
3.1. Desarrollo histórico y fundamento de la gammagrafía de leucocitos marcados con radionúclidos.	42
3.2. Aplicación de la gammagrafía de leucocitos marcados en la pancreatitis aguda.	45
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	48
MATERIAL Y METODOS	51
1. Pacientes.	52
1.1. Criterios de inclusión.	52
1.2. Criterios de exclusión.	52
2. Variables estudiadas.	53
3. Diagnóstico etiológico.	53
4. Metodología de estudio.	54
4.1. Estratificación de la gravedad de la pancreatitis aguda.	54
4.2. Predicción de la gravedad de la pancreatitis aguda.	54
A. Métodos multifactoriales.	54
B. Marcadores de respuesta inflamatoria.	55
C. Métodos de imagen.	55

	Página
5. Estudio gammagráfico.	56
5.1. Marcaje de leucocitos.	56
A. Aislamiento de leucocitos.	56
B. Marcaje del <i>kit</i> de HMPAO con ^{99m}Tc .	57
C. Marcaje de leucocitos con ^{99m}Tc -HMPAO.	57
5.2. Obtención de las imágenes gammagráficas.	58
5.3. Valoración de las imágenes gammagráficas.	58
6. Análisis estadístico.	59
RESULTADOS	62
1. Características generales de los pacientes.	63
2. Análisis de los resultados en función de la gravedad de la pancreatitis aguda.	65
3. Análisis de los resultados en función del grado de captación isotópica pancreática.	73
4. Análisis de los resultados en función de las puntuaciones de las variables predictivas de gravedad.	79
4.1. Pronóstico de la pancreatitis aguda en función de los sistemas multifactoriales.	79
4.2. Pronóstico de la pancreatitis aguda en función de los niveles plasmáticos de proteína C reactiva.	79
4.3. Pronóstico de la pancreatitis aguda en función de los hallazgos de la tomografía computarizada realizada con contraste.	82
5. Valor de la gammagrafía de leucocitos marcados con ^{99m}Tc-HMPAO como técnica alternativa a la tomografía computarizada realizada con contraste para el estadiaje de la pancreatitis aguda.	85
DISCUSION	96
1. Metodología del estudio.	97
2. Resultados del estudio.	109
CONCLUSIONES	118
BIBLIOGRAFIA	120

INDICE DE ABREVIATURAS MAS FRECUENTES EMPLEADAS EN EL TEXTO

Abreviatura	Descripción
¹¹¹ In	Indio 111
^{99m} Tc	Tecnecio 99 Metaestable
APACHE	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>
CPN	Cociente de Probabilidad Negativo
CPP	Cociente de Probabilidad Positivo
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
GLM	Gammagrafía de Leucocitos Marcados
HMPAO	Hexametil Propileno Amino Oxima
IC95%	Intervalo de Confianza del 95%
IGTC	Indice de Gravedad de la Tomografía Computarizada
PA	Pancreatitis Aguda
PCR	Proteína C Reactiva
PLC	Plasma Libre de Células
PRLP	Plasma Rico en Leucocitos y Plaquetas
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SPECT	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>
TC	Tomografía Computarizada
TCRC	Tomografía Computarizada Realzada con Contraste
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

NO-COCCO-R-IN-

1. ASPECTOS GENERALES DE LA PANCREATITIS AGUDA.

1.1. DEFINICION, HISTORIA Y EPIDEMIOLOGIA DE LA PANCREATITIS AGUDA.

La Pancreatitis Aguda (PA) es un proceso inflamatorio de la glándula pancreática de instauración rápida que puede afectar a tejidos próximos, así como a órganos distantes de la misma. Representa una entidad con un claro interés clínico debido a su elevada frecuencia y a la posibilidad de evolucionar de forma muy variable desde la rápida resolución completa hasta la muerte. Por ello, la PA es una urgencia médica que requiere un diagnóstico rápido y una predicción precoz de su gravedad, con la finalidad de orientar al enfermo y proporcionar las medidas terapéuticas adecuadas.

A finales del siglo XVI, Ambrose Paré atribuyó la enfermedad pancreática a una alimentación excesiva y proporcionó una de las primeras diferenciaciones entre PA y pancreatitis crónica.¹ Entre 1684 y 1886, otros autores (como Aubert, Classen, Friedreich y Senn) describieron casos anecdóticos de pacientes con PA y sus complicaciones.² Sin embargo, no fue hasta finales del siglo XIX, en 1889, cuando Reginal Fitz (1843-1913) contribuyó de forma muy importante al concepto moderno de PA al publicar un tratado en el que se realizaba un análisis sistemático de la enfermedad, describiendo de forma muy completa los hallazgos en 53 pacientes con inflamación pancreática aguda (basándose en autopsias de la mayoría de ellos). Fitz hizo hincapié en los aspectos etiológicos, clínicos y anatomopatológicos de la PA, base de los estudios posteriores sobre pancreatitis.^{1,2} Posteriormente, otros autores contribuyeron de forma importante en el conocimiento de la patogenia y del diagnóstico de la PA. En 1896, Chiari sugirió la teoría de la autodigestión debida a la activación prematura de las enzimas pancreáticas como la causa del fallecimiento de un paciente afecto de pancreatitis necrotizante.³ En 1925, Moynihan describió la PA como “una enfermedad abdominal verdaderamente catastrófica” y detalló el manejo quirúrgico de la misma.⁴ En 1929, Elman, Arneson y Graham demostraron la existencia de elevaciones en la amilasa sérica en la PA.⁵

En las últimas décadas, el desarrollo de métodos de laboratorio y de imagen y el uso de la laparotomía, ha permitido el diagnóstico, cada vez más frecuente, de formas no letales de pancreatitis.¹ Sin embargo, a pesar de los avances en el conocimiento etiológico de la enfermedad, los conocimientos en el campo de los mecanismos patogénicos y, más aún, en el campo de la terapéutica, han progresado muy poco.

La PA es una enfermedad que afecta sobre todo a pacientes de entre 40 y 60 años, con un ligero predominio en hombres.⁶ Su diagnóstico suele basarse en criterios clínicos y la evidencia bioquímica y/o de imagen de existencia de daño pancreático,⁷⁻⁸ siendo poco frecuente una confirmación histológica, por lo que los trabajos publicados al respecto, realizados en distintas áreas geográficas, presentan una incidencia de la enfermedad muy variable. La mejora en la tecnología y, sobre todo, el amplio uso de la Tomografía Computarizada (TC), son razones que han llevado a que el diagnóstico de PA se efectúe con más frecuencia.⁸ La TC y la Resonancia Magnética (RM) permiten confirmar la sospecha clínica y también pueden informar sobre la gravedad de la PA.⁹ A pesar de ello, el diagnóstico de PA puede ser difícil, descubriéndose ocasionalmente tras la realización de una autopsia.¹⁰

La incidencia de PA, como se puede apreciar en la Tabla 1, es baja en Inglaterra^{11,12} y Países Bajos,¹³ media en Escocia,¹⁴ Dinamarca¹⁵ y Alemania¹⁶ y alta en EEUU,¹⁷ Suecia,¹⁸ Finlandia¹⁹ y España.²⁰⁻²² Esta incidencia ha ido en aumento en los últimos años, tanto por el incremento generalizado del abuso alcohólico (predominantemente en la población masculina), como por una mayor prevalencia de colelitiasis en la población general.^{26,29,30}

La mortalidad global por PA se sitúa en torno al 10%, pudiendo alcanzar al 30% de los pacientes con una PA grave.^{31,32}

1.2. ETIOLOGIA DE LA PANCREATITIS AGUDA.

La PA puede ser desencadenada por una gran variedad de factores etiológicos. A principios del siglo XX se describió la relación causal entre la PA y la colelitiasis y el

Tabla 1. Incidencia global de pancreatitis aguda en distintas áreas geográficas del mundo y de España (por orden cronológico según el periodo de estudio).			
Autor	Localización	Periodo	Casos/10 ⁵ habitantes/año
Trapnell y Duncan (1975) ¹¹	Bristol (Reino Unido)	1961-1967	5,4
Corfield y cols (1985) ¹²	Bristol (Reino Unido)	1968-1979	7,3
Gatell y cols (1979) ²³	Barcelona	1975-1977	5,0
Grau y cols (1983) ²⁴	Tortosa (Tarragona)	1977-1980	11,5
Raga y cols (1990) ²⁵	Valencia	1977-1987	16,3
Floyd y cols (2002) ²⁶	Aalborg (Dinamarca)	1981	17,5
		2000	30
Thompson y cols (1987) ¹⁴	Noreste Escocia	1983-1985	24,2
Grilo y cols (1989) ²⁷	Moriles (Córdoba)	1983-1986	38,3
Go (1994) ¹⁷	EEUU	1987	49,5
Lankisch y cols (2002) ¹⁶	Lüneburg (Alemania)	1988-1995	19,7
Appelros y cols (1999) ¹⁸	Malmö (Suecia)	1988-1998	38,2
De las Heras y cols (1990) ²⁸	Santander	1989	44,0
Carballo (1993) ²⁰	Guadalajara	1989	46,5
Artaza y cols (1994) ²¹	Toledo	1991	33,1
Mínguez y cols (1995) ²²	Alicante	1991	45,1
Jaakkola y Nordback (1993) ¹⁹	Finlandia	1970	46,6
		1989	73,4
Tran y Van Schilfgaard (1994) ¹³	Países Bajos	1971	6,5
		1990	10,2
Worning (1994) ¹⁵	Dinamarca	1981	26,8
		1990	35,4

alcohol.^{33,34} Posteriormente, se han ido conociendo otras causas, por lo que el número de casos “idiopáticos” ha disminuido paulatinamente. La colelitiasis y el alcohol son, en la actualidad, la causa de más del 70% de los casos de PA.³⁵ Otros agentes descritos con mucha menor frecuencia son: hipertrigliceridemia, hipercalcemia, fármacos, infecciones, traumatismos abdominales, páncreas *divisum*, tumores pancreáticos, enfermedades vasculares, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), microlitiasis, disfunción del esfínter de Oddi y mutaciones genéticas.⁸

En general, la litiasis biliar predomina ligeramente sobre el alcohol como factor etiológico, según se desprende de un trabajo publicado por Lankisch y cols que revisa 17 estudios realizados entre 1949 y 1994 y que incluye a 6749 pacientes de distintos países de todo el mundo.³⁵ Este predominio es más acusado en España y otros países del sur de Europa, como Grecia, Italia y Portugal,^{22,36,37} mientras que el alcohol cobra más importancia en el norte de Europa.³⁷⁻³⁹

Por sexos, el origen biliar destaca en la población femenina, aunque el riesgo de padecer una PA es tres veces mayor en los hombres que en las mujeres con enfermedad biliar,^{40,41} proporción que se iguala en los grupos de mayor edad.⁴²

Varios estudios han analizado la influencia de la etiología en la evolución de la PA, con resultados dispares;^{12,14,35,38,43-45} en la actualidad se cree que, una vez iniciada la PA, el factor etiológico subyacente no influye en el curso de la enfermedad.⁴⁶

1.3. CLASIFICACION CLINICA, DESCRIPCION ANATOMOPATOLOGICA, HISTORIA NATURAL Y COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS AGUDA.

A lo largo de las últimas décadas, para facilitar el estudio y el tratamiento de la PA, se han propuesto varios sistemas de clasificación de la enfermedad, pero en la práctica clínica ninguno había sido claramente útil, hasta que en 1992 se realizó en Atlanta (EEUU) una reunión internacional multidisciplinar de consenso en la que se

establecieron los denominados “Criterios de Atlanta” para la clasificación clínica de la PA, ampliamente aceptados hasta ahora.^{7,47}

Los Criterios de Atlanta diferenciaron dos formas clínicas de PA: PA leve y PA grave. La PA leve se caracteriza por la ausencia de complicaciones y una rápida recuperación tras un tratamiento adecuado, presentando nulas o mínimas alteraciones valorables mediante TC. Por el contrario, la PA grave se caracteriza por la presencia de complicaciones locales (necrosis, absceso o pseudoquiste) y/o complicaciones sistémicas, como *shock*, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, hemorragia gastrointestinal, coagulación intravascular diseminada o alteraciones metabólicas (como hipocalcemia).

Un tercio de los fallecimientos por PA suele ocurrir en la primera semana de evolución de la enfermedad como resultado de la aparición de complicaciones sistémicas.^{7,48} Se ha podido comprobar que el fallo orgánico que aparece de forma inicial en la PA suele resolverse en 48 horas sin otras complicaciones posteriores, mientras que el agravamiento de la disfunción orgánica puede presentar una mortalidad en más del 50% de los pacientes; por ello, distintos autores proponen que sólo se denomine como grave a éste último grupo de pacientes.^{33,49} Por otro lado, la mortalidad más tardía, que ocurre a partir de la primera semana de evolución de la PA, se asocia con frecuencia a la existencia de complicaciones locales.^{48,50,51}

Desde el punto de vista anatomopatológico, en la PA existen distintos grados progresivos de afectación de la glándula pancreática, desde edema intersticial hasta necrosis y hemorragia.⁵² Generalmente, suele producirse una correlación entre los hallazgos histológicos y la gravedad clínica.⁷ Así pues, en la PA leve suele existir una PA edematosa (o intersticial), caracterizada por la presencia en el páncreas de edema del tejido fibroso intersticial, del tejido adiposo y del propio parénquima, con células inflamatorias dispersas. Además, se pueden producir áreas microscópicas de necrosis parenquimatosa e incluso necrosis grasa peripancreática, pero sin evidencia macroscópica de necrosis ni de hemorragia. En estos pacientes con PA edematosa, los cambios pancreáticos suelen regresar y, si existe algo de material necrótico, los macrófagos se encargan de fagocitarlo.

La PA necrotizante se caracteriza por la presencia de áreas macroscópicas de parénquima pancreático desvitalizado, asociadas a necrosis grasa peripancreática y, a veces, a hemorragia en el tejido pancreático o peripancreático.⁵³ La TC realizada con contraste (TCRC) es el método estándar para el diagnóstico de la necrosis pancreática.⁵⁴ Para ello, se requiere la presencia de áreas bien delimitadas de parénquima pancreático, focales o difusas, que no se realcen con el contraste intravenoso, mayores de 3 cm o que afecten a más del 30% de la glándula.^{7,55,56} Estudios clínicos en pacientes con PA grave han demostrado mediante TCRC que la necrosis pancreática suele aparecer dentro de los 4 primeros días tras el inicio de los síntomas de la enfermedad.⁵⁷

La necrosis pancreática (sobre todo si es extensa) ha sido considerada un factor importante para el desarrollo de fallo multiorgánico y una mayor mortalidad;^{31,58,59} sin embargo, algunos estudios muestran que el principal factor asociado a un mal pronóstico en la PA es el desarrollo de fallo multiorgánico, no observándose una asociación paralela entre la existencia de necrosis pancreática y mortalidad.⁶⁰⁻⁶²

La PA también se suele caracterizar por la presencia de colecciones líquidas agudas, las cuales aparecen de forma temprana en el curso de la PA hasta en un 50% de los pacientes con PA grave. Se localizan dentro o cerca del páncreas y carecen de una pared de tejido granuloso o fibrótico. Estas colecciones suelen desaparecer espontáneamente, pero las de mayor tamaño con frecuencia se asocian a necrosis grasa peripancreática y ello puede predisponer a la formación posterior de pseudoquistes o de abscesos.⁷

Un pseudoquiste pancreático es una colección de líquido pancreático estéril, albergado en el interior de una cavidad con una pared formada por tejido fibroso o de granulación; el pseudoquiste suele formarse a partir de la presencia de colecciones líquidas agudas hacia las 4 semanas desde el inicio de la PA.⁷ Un absceso pancreático es una colección intraabdominal de pus, generalmente cerca del páncreas, que puede contener o no necrosis pancreática y que suele aparecer también a partir de las 4 semanas de evolución de la PA; su diferenciación de la necrosis pancreática infectada es importante, pues ésta presenta un peor pronóstico.⁷

Hasta un 30% de los pacientes con PA grave pueden presentar una infección bacteriana del páncreas o de los tejidos peripancreáticos, generalmente por bacilos gram negativos.⁶³ La infección se debe a que la barrera intestinal (que habitualmente protege del paso de bacterias desde el intestino a la circulación sistémica) puede quedar comprometida (sobre todo si existe hipovolemia e isquemia secundaria) y así favorecer la traslocación bacteriana y la aparición de una infección local o sistémica por organismos entéricos.^{64,65}

La infección ha sido considerada, junto a la aparición de necrosis (sobre todo si ésta es extensa), factores importantes para el desarrollo de fallo multiorgánico, asociándose a una mayor mortalidad.^{31,58,59,66} El fallo multiorgánico de origen séptico es la causa del 80% de los fallecimientos por PA.^{50,67,68}

La necrosis estéril puede ser tratada médicamente sin intervención quirúrgica,⁶⁹ pero la necrosis pancreática infectada suele ser fatal sin un drenaje quirúrgico. Para su diagnóstico, la TC raramente permite determinar si el tejido necrótico está infectado o no, por lo que en aquellos pacientes que manifiesten signos clínicos de sepsis, su distinción se realizará mediante el cultivo de material obtenido tras la realización de una punción-aspiración transcutánea con aguja guiada por ecografía o por TC.^{47,50,67}

Otras complicaciones locales menos frecuentes descritas en el contexto de la PA son: ascitis, alteraciones vasculares (infarto agudo mesentérico, erosión de arterias intra o peripancreáticas con hemorragia aguda, formación de pseudoaneurismas, trombosis esplénica y varices gástricas), alteraciones biliares (obstrucción transitoria del colédoco intrapancreático, compresión por pseudoquistes pancreáticos) o alteraciones del aparato digestivo y órganos adyacentes (obstrucción o fistulización del colon, rotura o hematoma esplénico, hidronefrosis derecha, abscesos hepáticos) por invasión de los mismos por el proceso inflamatorio.^{55,56} A nivel torácico pueden presentarse alteraciones como elevación del diafragma, atelectasias y derrame pleural (más frecuente en el lado izquierdo); la presencia de derrame pleural o de infiltrados pulmonares se asocia a una enfermedad más severa.⁷⁰ También pueden aparecer nódulos subcutáneos de necrosis grasa, retinopatía y estados de encefalopatía.

En los últimos años, la mortalidad en los pacientes con PA necrotizante ha disminuido de forma progresiva hasta el 5%, como consecuencia de un diagnóstico cada vez más precoz, de una vigilancia más intensa y de un tratamiento cada vez más acertado.⁶ Pero, a pesar de los avances en el manejo de la PA, la prevención o el control de la extensión sistémica del proceso inflamatorio siguen siendo limitados, por lo que aún se mantienen cifras elevadas de morbilidad y mortalidad. Cuando los pacientes con PA acuden al hospital, ya se ha iniciado el proceso inflamatorio, por lo que el tratamiento irá encaminado a los factores que promueven el desarrollo de necrosis en el páncreas más que hacia los eventos iniciales.⁷¹

Los pacientes que acuden al hospital por un episodio de PA suelen tener una evolución favorable. En la mayoría de casos se trata de una PA leve y los pacientes requieren, en general, simplemente medidas de soporte (control del dolor, fluidoterapia, etc.), recuperándose en 5 ó 7 días. Pero hasta en el 25% de los casos, la PA puede ser grave e incluso letal.⁷²⁻⁷⁶ En las PA complicadas se requiere una monitorización de la función cardiovascular, pulmonar, renal y hepática, con gran aporte de fluidos.⁷⁷ Para ello es necesario, en ocasiones, el ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI). En un trabajo publicado hace algunos años que incluía a 897 pacientes con PA, el 76% de los mismos presentaron una PA intersticial y el 18% una PA necrotizante, con una mortalidad del 0,4% y del 12%, respectivamente; el 5% de los pacientes presentaron pseudoquistes y el 2% abscesos pancreáticos (con una mortalidad del 17% en este último grupo).⁷⁸ Por otra parte, los pacientes que presentan PA de repetición, los fallecimientos suelen ocurrir en el primer o segundo episodio de la enfermedad.⁷⁹

1.4. PATOGENIA DE LA PANCREATITIS AGUDA.

Han sido numerosas las investigaciones que pretenden conocer los mecanismos patogénicos exactos que acontecen en la PA y qué importancia relativa tienen los distintos factores que interactúan en este proceso. Los más interesantes para ayudar en el manejo clínico han sido aquellos fácilmente detectables en las primeras fases de la enfermedad y cuya cuantificación se encuentre en relación directa con la gravedad del episodio. La patogenia de la PA aún no es del todo conocida; la mayoría de hipótesis se

basan en el concepto de la activación precoz de las enzimas digestivas en el páncreas, desencadenando una necrosis tisular por autodigestión. No se sabe con claridad por qué unos individuos presentan sólo una PA edematosa mientras que otros desarrollan necrosis pancreática; distintos factores (entre ellos, los genéticos) podrían ser los responsables, por lo que son de interés las terapias que intentan modular la intervención de los mismos en el proceso de inflamación de la PA.^{80,81}

Hasta ahora se han descrito distintos factores patogénicos que intervienen en la PA, siendo éstos de dos tipos: moleculares y celulares.

A. FACTORES PATOGENICOS MOLECULARES.

En la actualidad se considera que la lesión pancreática es el resultado de un desequilibrio entre la intensidad de la agresión y la eficacia de los factores defensivos (antioxidantes y otras proteínas) diseñados para evitar la misma, dañando células, amplificando los fenómenos inflamatorios y desarrollando apoptosis y/o necrosis; sin embargo, todavía no se conoce con precisión el “gatillo” que inicia la cadena sucesiva de reacciones lesivas.⁸²

Entre los factores patogénicos implicados, se incluye la activación prematura de cimógenos, la sobreproducción de especies derivadas del oxígeno y otras alteraciones asociadas a la lesión celular.

A.1. ACTIVACION PREMATURA DE CIMOGENOS.

Las enzimas digestivas sintetizadas por el páncreas se dividen en enzimas activas (amilasa, lipasa, tripsina, quimiotripsina, elastasa, carboxipeptidasa-B, fosfolipasa y colipasa) y proenzimas o cimógenos (tripsinógeno, quimiotripsinógeno, proelastasa, procarboxipeptidasa-B, profosfolipasa-A2 y procolipasa). En condiciones fisiológicas, las proenzimas se mantienen en un estado inactivo hasta que se activan en el duodeno mediante un sistema en cascada iniciado por la acción de la enteroquinasa duodenal sobre el jugo pancreático, activando el tripsinógeno.

En estudios basados en modelos de experimentación en animales que simulan la PA en humanos se ha demostrado que, independientemente del factor desencadenante, el

daño morfológico inicial se produce en las células acinares exocrinas del páncreas.⁸³ Tras la inducción de la PA se produce un bloqueo de la secreción enzimática apical en la célula acinar y una “colocalización” de enzimas lisosomiales (p.ej. catepsina B) y zimógenos (p.ej. tripsinógeno) en las mismas organelas del interior de la célula acinar.^{84,85} Ello permite una activación prematura de los zimógenos por las hidrolasas, como la activación intrapancreática del tripsinógeno en tripsina,⁸⁶ superando los mecanismos de defensa del propio páncreas (acción de proteasas circulantes como la α_1 -antitripsina y la α_2 -macroglobulina, activación de factores inhibidores del tripsinógeno y autólisis del tripsinógeno activado de forma prematura). Así, se estimula la activación de otras enzimas pancreáticas a nivel intraacinar (fosfolipasa, quimiotripsina, elastasa, factores del complemento, kaliceína y factores de la coagulación y fibrinólisis). Se produce una autodigestión que, a su vez, provoca el estímulo de más enzimas, generándose un círculo vicioso que provoca una destrucción de la glándula y del tejido circundante. En este contexto, se ha comprobado la existencia de una alteración de la barrera paracelular de las células acinares y de los conductos pancreáticos intralobulares, con extravasación de las enzimas pancreáticas al intersticio.⁸⁷

En condiciones normales, las células acinares mantienen un gradiente de calcio a través de la membrana celular, con concentraciones intracelulares muy bajas. Ante distintos estímulos, el calcio intracelular aumenta rápidamente, regulando así la exocitosis de las enzimas digestivas desde su polo apical y otras funciones biológicas como crecimiento y proliferación celular. La activación de los zimógenos de forma prematura en el interior de la célula acinar parece derivar de una alteración en la regulación de la homeostasis celular, particularmente en el mantenimiento del gradiente de calcio entre el interior y el exterior de la célula. Se ha comprobado de forma experimental que la PA se caracteriza por la imposibilidad de mantener el gradiente de calcio a través de la membrana celular.^{88,89} La elevación en la concentración intracelular de calcio parece ser un requisito para iniciarse la activación prematura de las enzimas pancreáticas.⁹⁰

La activación de las distintas proenzimas desencadena también la secreción por parte del páncreas de una serie de proteínas (llamadas péptidos de activación) que

pueden detectarse mediante técnicas de radioinmunoensayo.⁹¹ Los detectados hasta ahora son: el TAP (del inglés *trypsinogen activation peptide*), el CAPAP (del inglés *carboxypeptidase B activation peptide*), el PLAP (del inglés *phospholipase activation peptide*) y la enterostatina (péptido de activación de la procolipasa). Su interés deriva en que su cuantificación permite estimar de forma indirecta la intensidad de la activación de las proenzimas, hecho que, como veremos más adelante, puede ayudar a predecir la evolución de la enfermedad de forma precoz.

Dado que en las primeras fases de la PA existe una activación inapropiada de las enzimas pancreáticas, la inhibición de la actividad proteasa se ha considerado de gran importancia terapéutica al bloquear o reducir el fenómeno de autodigestión y sus consecuencias. De los fármacos antiproteásicos comercializados en algunos países, el mesilato-gabexato ofrece buenos resultados en algunos estudios,⁹²⁻⁹⁵ pero no en otros,⁹⁶ aunque su uso permite prevenir la PA post-CPRE en un gran porcentaje de casos.⁹⁷

Una vez iniciado el proceso se reproduce una cascada de eventos que provocará desde una inflamación intersticial leve y localizada hasta una necrosis importante, con extensión del proceso inflamatorio a los espacios peripancreáticos y liberación de factores tóxicos al espacio peritoneal y a la circulación sistémica, permitiendo la aparición de complicaciones en otros órganos o sistemas. Parece ser que la activación del tripsinógeno a nivel intersticial puede, además de inducir necrosis del páncreas, alcanzar la circulación sistémica, contribuyendo a la alteración de otros órganos como el pulmón.⁹⁸ También se ha comprobado que la fosfolipasa A2 (PLA2) de tipo II tiene un importante papel patogénico en las complicaciones locales y sistémicas de la PA, especialmente en la insuficiencia renal (por daño a nivel del túbulo renal)⁹⁹ y en la insuficiencia respiratoria (por la destrucción del surfactante pulmonar y la aparición del síndrome de distrés respiratorio del adulto);¹⁰⁰ de hecho, la inhibición de la actividad PLA2 podría tener importantes aplicaciones terapéuticas.¹⁰¹

A.2. SOBREPDUCCION DE ESPECIES DERIVADAS DEL OXIGENO.

Existen varios estudios que ponen de relieve el papel del estrés oxidativo en la patogenia de la PA. Se ha comprobado que en la PA existe una elevada producción de

especies reactivas de oxígeno en fases muy tempranas, relacionadas con la lesión acinar,¹⁰² lo que provoca un estímulo para la liberación de mediadores inflamatorios y la activación de miofibroblastos que pretenden reparar el daño del tejido.¹⁰³ El estrés oxidativo aumenta la permeabilidad vascular endotelial y favorece la adhesión leucocitaria,¹⁰⁴ contribuyendo por tanto en las alteraciones vasculares observadas en la pancreatitis y en el proceso de infiltración leucocitaria. También puede lesionar directamente los tejidos alejados del páncreas a través de la liberación y la difusión sanguínea de xantina oxidasa, cuya actividad genera superóxido.¹⁰⁵

En el ámbito clínico, existen datos que sugieren que las especies reactivas de oxígeno están implicadas en la génesis de la lesión pancreática,^{106,107} aunque no se ha demostrado que ello sea determinante para la aparición de necrosis.¹⁰⁸ En estudios experimentales se objetiva que el tratamiento antioxidante puede ser beneficioso.¹⁰⁹

A.3. OTRAS ALTERACIONES ASOCIADAS A LA LESION CELULAR.

Los sistemas de reparación tisular, tanto moleculares (moléculas de señalización y factores de crecimiento), como celulares (células parenquimatosas, intersticiales e inmunocitos), se ponen en marcha una vez que detectan una lesión y tienen la función de restituir, en lo posible, el tejido lesionado.¹¹⁰ Tras una PA, los TGF-βs (del inglés *transforming growth factor betas*) son polipéptidos que juegan un papel importante en la reparación tisular del páncreas y la formación de la matriz extracelular, complejo macromolecular formado por elementos colágenos y no colágenos (glucoproteínas estructurales, proteoglicanos, ácido hialurónico) que sirve de soporte estructural a las células.^{111,112} También puede jugar un papel importante el fallo en otros sistemas de defensa, como la acción de antioxidantes endógenos (vitaminas C y E, catalasa, etc.) u otras proteínas de respuesta al estrés.⁸² Todos esos sistemas tienen como objetivo regenerar la arquitectura del órgano; sin embargo, si este proceso ocurre de forma desorganizada pueden ser causa de una lesión permanente.⁸²

B. FACTORES PATOGENICOS CELULARES.

Mediante estudios microscópicos y de Medicina Nuclear utilizando leucocitos marcados con Indio111 (¹¹¹In),¹¹³ se comprobó que en los estadios iniciales de la PA existe una gran invasión del páncreas por macrófagos y leucocitos polimorfonucleares, mediado en gran medida por la activación de los factores del complemento (sobre todo del factor C5a). Generalmente, los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares no son los responsables del inicio de la lesión, sino que acuden para eliminar células inviables y detritus con el objetivo de ayudar a delimitar y reparar la lesión tisular;¹¹⁴ sin embargo, secundariamente potencian los fenómenos inflamatorios exacerbando el daño pancreático¹¹⁵⁻¹¹⁸ y potenciando el desarrollo de la necrosis pancreática.¹¹⁵ Además, los granulocitos y los macrófagos que acuden al área pancreática demarcan las áreas de necrosis, entre las cuales pueden existir áreas con sólo edema intersticial. Si el contenido necrótico no es demasiado extenso, los macrófagos pueden reabsorberlo lentamente y dar lugar a la formación de áreas de fibrosis; sin embargo, si el área de necrosis es mayor, los macrófagos son sustituidos por tejido de granulación, sentando las bases para la formación de los pseudoquistes.

La activación de los leucocitos condiciona la secreción de citocinas proinflamatorias (TNF, del inglés *tumor necrosis factor*; e interleucinas -IL- 1, 6 y 8), metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas; PAF, del inglés *platelet-activating factor*; y leucotrienos), enzimas proteolíticas y lipolíticas y metabolitos derivados del oxígeno, sustancias que superan la capacidad endógena de los sistemas antioxidantes y antiinflamatorios (como las IL 4, 10 y 12 y el interferón- γ). Algunas de estas sustancias son las principales inductoras de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR). Además, interactúan con la microcirculación pancreática incrementando la permeabilidad vascular e inducen la formación de trombosis y hemorragia.^{117,119}

El conocimiento del papel de estas sustancias en la patogenia de la PA ha permitido también la experimentación con antagonistas que actúan inhibiendo su acción. El uso precoz de lexipafant, un antagonista del PAF, ha sido efectivo en algunos estudios,¹²⁰⁻¹²² pero no en otros.¹²³ A nivel experimental también se comprobó una

mejoría en la evolución mediante el tratamiento con antagonistas del receptor de la IL-1.¹²⁴ También el diclofenaco rectal inmediatamente tras la CPRE puede reducir la incidencia de PA.¹²⁵

Estos hechos apoyan la hipótesis previa que afirma que la PA grave es un proceso debido a una respuesta inflamatoria desordenada en la que los granulocitos son los protagonistas más destacados en las fases iniciales de la inflamación.¹²⁶

Otras células que pueden intervenir en el proceso son los linfocitos, quienes actúan tras aparecer alteraciones antigénicas en la célula ductal o acinar, induciendo una degranulación de los mastocitos y provocando fenómenos de citotoxicidad, aunque se estima que estos fenómenos tienen un mayor peso en la patogenia de la pancreatitis crónica.⁸²

Las células endoteliales vasculares pancreáticas pueden ser dañadas y, a su vez, pueden generar sustancias con capacidad lesiva y expresar moléculas de adhesión que faciliten la infiltración leucocitaria.¹⁰⁴ Algunos autores postulan que el principal daño en la PA se produce en estas células, provocando vasoconstricción e isquemia del tejido pancreático. La endotelina, una citocina vasoconstrictora, provoca necrosis de células acinares en estudios experimentales en PA,¹²⁷ por lo que se ha postulado que esta sustancia es una mediadora importante del daño en la microcirculación en la PA. Este daño en la microcirculación del páncreas aumenta también la permeabilidad vascular, edematizándose la glándula.¹²⁸ Posteriormente se produciría la autólisis de la grasa perilobular y peripancreática (sobre todo por la acción de la lipasa, que no requiere una activación previa como la tripsina) provocando un mayor daño en la microcirculación.⁵² Se ha postulado que el daño pancreático podría ser provocado también por un mecanismo de isquemia-reperfusión del tejido dañado, con liberación a la circulación de radicales libres y citocinas inflamatorias que incrementarían el daño en la microcirculación del páncreas.¹²⁹ Por ello, la protección del daño en la microcirculación va a ser uno de los objetivos más importantes del tratamiento de la PA. De hecho, aunque la TC objective pequeñas áreas no perfundidas, ello no quiere decir que sean realmente necróticas, pues si se perfunden en el momento adecuado, el tejido isquémico puede recuperarse.¹³⁰ Junto al aumento en la permeabilidad vascular, se ha comprobado

que existe un aumento en la permeabilidad del conducto pancreático principal, independientemente de la causa de la pancreatitis; ambos mecanismos podrían ser los responsables de una mayor accesibilidad de los mediadores de la inflamación al sistema portal y sistémico.¹³¹

En resumen, se especula que, independientemente de la causa,^{38,45} la activación de las enzimas pancreáticas, el daño en la microcirculación y la acción de los mediadores de la inflamación derivados de neutrófilos, monocitos, linfocitos, macrófagos y células endoteliales,¹³² provocan un deterioro rápido del páncreas y la aparición de necrosis de la glándula, base del desarrollo de las complicaciones sistémicas y metabólicas en la PA.^{126,133}

2. METODOS DE PREDICCIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA.

El desarrollo de la PA grave es un fenómeno relativamente temprano y el tratamiento inmediato, con la intención de inhibir la cascada inflamatoria, podría proteger contra el desarrollo de las complicaciones sistémicas de la enfermedad.¹³⁰ En consecuencia, desde hace décadas existe un gran interés en la valoración pronóstica de la PA de la forma más precoz posible tras su diagnóstico para así aplicar las medidas terapéuticas necesarias de forma más precisa.

Los pacientes con PA no suelen demorar su asistencia al hospital desde el inicio del dolor.¹³⁴ Varios estudios han evaluado la utilidad de la evaluación clínica para diferenciar las PA leves de las graves, con resultados poco satisfactorios (con sensibilidades del 34% al 44% al ingreso hospitalario y del 44 al 66% a las 48 horas).^{135,136,137,138,139} Por ello se ha evaluado la capacidad de otros métodos en la predicción de la gravedad de la PA. En primer lugar, fueron desarrollados distintos sistemas, tanto simples como multifactoriales, basados en datos clínicos y bioquímicos rutinarios. Posteriormente, gracias al mayor conocimiento de la patogenia de la PA, se prestó mayor atención a diferentes marcadores de necrosis pancreática, de activación enzimática y de respuesta inflamatoria; hipotéticamente, éstos marcadores parecen más

idóneos para predecir la gravedad de la PA de forma más precisa y rápida, así como para monitorizar la evolución de la enfermedad. También se han utilizado métodos de imagen con el mismo objetivo. A continuación se describen los principales métodos creados para la predicción de la gravedad de la PA.

2.1. SISTEMAS MULTIFACTORIALES Y OTROS SISTEMAS CLINICO-ANALITICOS RUTINARIOS.

Los sistemas pronósticos clínico-biológicos (o multifactoriales) más frecuentemente utilizados en la PA son los de Ranson,^{43,140} Glasgow modificado⁷³ y APACHE-II (del inglés *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II*).¹⁴⁰ Estos métodos representan escalas de puntuación que permiten una valoración del grado de disfunción de distintos órganos y, en consecuencia, a mayor número de órganos dañados, mayor puntuación obtenida.

En 1974, Ranson y cols publicaron el primer trabajo que describía la capacidad de un sistema de puntuación multifactorial capaz de predecir la gravedad de la PA.⁴³ De 43 datos clínicos, bioquímicos y hematológicos analizados de forma retrospectiva en 100 pacientes con PA durante las primeras 48 horas de ingreso hospitalario, se seleccionaron 11 que se correlacionaron con una mayor morbilidad o mortalidad (Tabla 2). De estos 11 parámetros, uno es la edad, 4 de los 5 al ingreso reflejan la intensidad del proceso inflamatorio y los 6 restantes reflejan el impacto de las pérdidas en terceros espacios y las complicaciones sistémicas. Los pacientes que presentaban tres o más de estos signos (llamados factores pronósticos positivos o factores de riesgo) se clasificaron como grupo con pronóstico grave (con una morbilidad del 62% y una mortalidad del 33%), presentando un peor pronóstico cuanto mayor fue el número de factores de riesgo presentes; si presentaban menos de 3 factores, el pronóstico era leve (la morbilidad se reducía al 11% y la mortalidad al 3%). En este estudio, al contrario de lo que ocurría en la mayoría de las series publicadas hasta entonces, el alcohol fue el agente etiológico en el 74% de los casos (la patología biliar lo fue sólo en el 14%) y el 78% de los pacientes eran hombres. Como en Europa predominaba la PA de origen biliar, Ranson publicó en 1979 un nuevo estudio similar que incluía sólo a pacientes con PA por colelitiasis. Con

Tabla 2. Signos pronósticos tempranos objetivos utilizados para estimar el riesgo de mortalidad o de complicaciones mayores por pancreatitis aguda (criterios originales de Ranson para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda de origen no biliar) *.

Ranson y cols (1974)⁴³

Al ingreso:

Edad	> 55 años
Leucocitos en sangre	> 16.000/mm ³
Glucosa en sangre (excluidos los pacientes con Diabetes Mellitus)	> 200 mg/dL
Lactato deshidrogenasa (LDH)	> 350 U/L
Aspartato aminotrasferasa (AST)	> 250 U/L

Durante las primeras 48 horas de tratamiento:

Hematocrito	Descenso > 10 puntos
Nitrógeno ureico en sangre (BUN o <i>blood urea nitrogen</i>)	Aumento > 5 mg/dL
Calcemia	< 8 mg/dL
Presión arterial de Oxígeno (PaO ₂)	< 60 mmHg
Déficit de bases	> 4 mEq/L
Secuestro de fluidos estimado (diferencia entre diuresis más volumen de líquido por sonda nasogástrica y volumen de fluidos intravenosos)	> 6000 mL

* Datos modificados por Steinberg y Tenner (1994).⁸

él se obtuvo un nuevo sistema de puntuación de 10 factores, 7 de ellos con modificaciones con respecto a los iniciales (Tabla 3).¹⁴¹ La mortalidad fue del 1,5% si se presentaban menos de 3 signos pronósticos y llegaba al 29% si coexistían 3 o más. Todo ello condujo a la existencia de dos sistemas de puntuación por separado dependiendo de si la etiología era alcohólica o biliar, ya que la precisión pronóstica era mayor si se consideraban por separado los grupos según la etiología. A pesar de ello, con frecuencia la etiología no era conocida en los primeros días del curso clínico de la PA, por lo que la existencia de estos dos sistemas de puntuación no siempre era útil.¹

El interés por disponer de un sistema multifactorial independiente de la etiología de la PA que fuese aplicable en estudios prospectivos condujo a la unificación de los criterios pronósticos de Ranson, surgiendo así los criterios pronósticos de Glasgow y sus posteriores modificaciones. Los denominados criterios pronósticos de Glasgow, propuestos por Imrie y cols, descartaron 3 factores (secuestro de líquidos, déficit de bases y descenso del hematocrito), introdujeron la albúmina sérica (con un total de 9 factores) y modificaron el valor de las transaminasas (Tabla 4).¹³⁶ La precisión del sistema fue alta, pues todos los pacientes con al menos tres de los nueve factores posibles durante las primeras 48 horas de ingreso fallecieron. Posteriormente, Osborne y cols comprobaron que en los pacientes con PA de origen biliar, el factor edad > 55 años no era predictivo de gravedad de forma significativa, sugiriendo una modificación del sistema original de Imrie para utilizar sólo 8 factores (Tabla 5).¹⁴² También para detectar de forma más precisa los casos con PA grave, los 9 factores pronóstico de Glasgow se redujeron a 8 en otras dos variantes diferentes. Por una parte, Blamey y cols comprobaron que excluyendo las transaminasas mejoraba el valor predictivo global en una serie de 405 episodios de PA (Tabla 6).⁷³ Por otra, Corfield y cols, excluyendo la edad, desarrollaron otro sistema que fue validado mediante un estudio prospectivo amplio y que demostró que se podía aplicar a las etiologías más frecuentes de la PA (alcohol y litiasis biliar), lo que apoyaba el uso de estos criterios pronósticos de Glasgow modificados de forma rutinaria (Tabla 7).¹³⁷

Tabla 3. Signos pronósticos tempranos objetivos utilizados para estimar el riesgo de mortalidad o de complicaciones mayores por pancreatitis aguda (criterios modificados de Ranson para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda de origen biliar).

Ranson (1979)¹⁴¹

Al ingreso:

Edad	> 70 años
Leucocitos en sangre	> 18.000/mm ³
Glucosa en sangre (excluidos pacientes con Diabetes Mellitus)	> 220 mg/dL
Lactato deshidrogenasa (LDH)	> 400 U/L
Aspartato aminotransferasa (AST)	> 250 U/L

Durante las primeras 48 horas de tratamiento:

Hematocrito	Descenso > 10 puntos
Nitrógeno ureico en sangre (BUN o <i>blood urea nitrogen</i>)	Aumento > 2 mg/dL
Calcemia	< 8 mg/dL
Déficit de bases	> 5 mEq/L
Secuestro de fluidos estimado (diferencia entre diuresis y volumen por sonda nasogástrica y volumen de fluidos intravenosos)	> 4000 mL

* Datos modificados por Steinberg y Tenner (1994).⁸

Tabla 4. Criterios de Glasgow originales para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda (durante las primeras 48 horas de ingreso).

Imrie y cols (1978)¹³⁶

Edad	> 55 años
Leucocitos en sangre	> 15.000/mm ³
Glucosa en sangre (excluidos pacientes con Diabetes Mellitus)	> 180 mg/dL
Urea en plasma (BUN o <i>blood urea nitrogen</i>)	> 45 mg/dL
Presión arterial de Oxígeno (PaO ₂)	< 60 mmHg
Calcemia	< 8 mg/dL
Albúmina en plasma	< 3,2 g/dL
Lactado deshidrogenasa (LDH)	> 600 U/L
Aspartato aminotrasferasa (AST) o alanina aminotrasferasa (ALT)	> 200 U/L

Tabla 5. Criterios de Glasgow modificados para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda (durante las primeras 48 horas de ingreso).

Osborne y cols (1981)¹⁴²

Leucocitos en sangre	> 15.000/mm ³
Glucosa en sangre (excluidos pacientes con Diabetes Mellitus)	> 180 mg/dL
Urea en plasma (BUN o <i>blood urea nitrogen</i>)	> 45 mg/dL
Presión arterial de Oxígeno (PaO ₂)	< 60 mmHg
Calcemia	< 8 mg/dL
Albúmina en plasma	< 3,2 g/dL
Lactado deshidrogenasa (LDH)	> 600 U/L
Aspartato aminotrasferasa (AST) o alanina aminotrasferasa (ALT)	> 200 U/L

Tabla 6. Criterios de Glasgow modificados para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda (durante las primeras 48 horas de ingreso).

Blamey y cols (1984)⁷³

Edad	> 55 años
Leucocitos en sangre	> 15.000/mm ³
Glucosa en sangre (excluidos pacientes con Diabetes Mellitus)	> 180 mg/dL
Urea en sangre (BUN o <i>blood urea nitrogen</i>)	> 45mg/dL
Presión arterial de Oxígeno (PaO ₂)	< 60 mmHg
Calcemia	< 8 mg/dL
Albúmina en plasma	< 3,2 g/dL
Lactado deshidrogenasa (LDH)	> 600 U/L

Tabla 7. Criterios de Glasgow modificados para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda (durante las primeras 48 horas de ingreso).

Corfield y cols (1985)¹³⁷

Aspartato aminotrasferasa (AST)	> 200 U/L
Leucocitos en sangre	> 15.000/mm ³
Glucosa en sangre (excluidos pacientes con Diabetes Mellitus)	> 180 mg/dL
Urea en sangre (BUN o <i>blood urea nitrogen</i>)	> 45mg/dL sin respuesta a fluidoterapia
Presión arterial de Oxígeno (PaO ₂)	< 60 mmHg
Calcemia	< 8 mg/dL
Albúmina en plasma	< 3,2 g/dL
Lactado deshidrogenasa (LDH)	> 600 U/L

En estudios posteriores se ha evidenciado que las puntuaciones de Ranson y Glasgow predicen correctamente la evolución de la enfermedad sólo en el 71-88% de los pacientes.^{135,143} De Bernardinis y cols publicaron en 1999 un metaanálisis que valoraba el poder predictivo de los signos pronósticos de Ranson en la PA,¹⁴⁴ de un total de 211 estudios publicados desde 1974 hasta 1996 que utilizaban algún criterio pronóstico en la valoración de la PA, tras aplicar una serie de criterios de inclusión y de exclusión, seleccionaron 19 estudios que utilizaban los criterios de Ranson en la predicción de la gravedad de la PA, presentando unas cifras globales de sensibilidad del 37-94% y de especificidad del 50-94%. También seleccionaron seis estudios que utilizaban la valoración clínica de los pacientes como método de predicción de la evolución de los mismos, presentando una sensibilidad de 38-71% y una especificidad de 63-100%. Los autores pudieron comprobar que el sistema de Ranson tenía un bajo poder predictivo de la gravedad de la PA, no ofreciendo ninguna ventaja respecto al juicio clínico en las momentos iniciales de la enfermedad.

El mayor inconveniente de los sistemas anteriores es que se basan en los valores máximos de los análisis efectuados en las primeras 48 horas desde el ingreso hospitalario, pudiendo suponer un retraso demasiado importante si se pretende detectar a pacientes subsidiarios de un tratamiento específico y precoz o ser incluidos en un estudio de investigación; además, no permiten monitorizar de forma objetiva el curso de la enfermedad pues no han sido validados para periodos más largos de 48 horas de evolución. Por ello, estos sistemas de puntuación pronóstica no son utilizados de forma rutinaria en todos los centros. Además, otros sistemas pronósticos descritos incluyen complicaciones que deben de ser prevenidas (Tablas 8 y 9)^{145,146} o son invasivos (p.e., lavado peritoneal y valoración del aspecto del líquido peritoneal),^{135,137,147} por lo que tampoco se aplican actualmente.

En 1981, Knaus y cols publicaron el sistema de gradación de enfermedades APACHE, basado en que la gravedad de una enfermedad aguda podría medirse mediante la cuantificación del grado de alteración de múltiples variables fisiológicas.¹⁴⁸ El sistema APACHE se basa en la cuantificación de 34 variables fisiológicas y de laboratorio (puntuado desde 0-normal hasta 4-máxima alteración). La suma de todas

Tabla 8. Criterios de Bank para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda.	
Bank y cols (1983) ¹⁴⁵	
Sistema	Hallazgo
Cardíaco	Hipotensión; pulso > 130 lpm; arritmia; cambios electrocardiográficos.
Respiratorio	Disnea; PaO ₂ < 60 mmHg; síndrome de distrés respiratorio agudo.
Renal	Diuresis < 50 mL/h; ascenso BUN (<i>blood urea nitrogen</i>) y/o creatinina en sangre.
Metabólico	Niveles bajos o descenso del calcio, albúmina o pH.
Hematológico	Caída en hematocrito, coagulación intravascular diseminada.
Neurológico	Irritabilidad; confusión; signos focales.
Enfermedad hemorrágica	Signos clínicos.
Distensión abdominal a tensión	Ileo severo o ascitis.

PaO₂: presión arterial de Oxígeno.

Tabla 9. Criterios de Agarwal y Pitchumoni para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda.	
Agarwal y Pitchumoni (1986) ¹⁴⁶	
Sistema	Hallazgo
Cardíaco	Tensión arterial < 90 mmHg; pulso > 130 lpm
Pulmonar	Disnea; PaO ₂ < 60 mmHg
Renal	Diuresis < 50 mL/h
Metabólico	Calcemia < 8 mg/dL; albúmina < 3,2 g/dL

PaO₂: presión arterial de Oxígeno.

ellas representa la puntuación fisiológica aguda y, a mayor puntuación, mayor gravedad de la enfermedad. A ello se une una valoración del estado previo del paciente (de A-sano a D-salud muy comprometida). Dada su complejidad, surgieron otras clasificaciones más simplificadas como la APACHE-II, muy utilizada en UCI, compuesta por la cuantificación de sólo 12 variables fisiológicas y de laboratorio rutinarias junto a una valoración del estado de salud basal del paciente (Tabla 10).¹⁴⁹ Recientemente, la puntuación APACHE-III se ha desarrollado como una versión más detallada de su predecesora, incluyendo un mayor número de variables fisiológicas (17 en total) y manejando de forma diferente el estado crónico de salud.¹⁵⁰

El sistema de puntuación APACHE-II se ha utilizado en un gran número de estudios prospectivos de PA^{120,121,136,138,151} y ha demostrado tener a las 48 horas una efectividad igual o superior a otros sistemas de criterios múltiples, con la ventaja de que es más eficaz si se utiliza a las 24 horas del ingreso hospitalario.¹³⁶ La PA grave se caracteriza por la presencia de 8 o más puntos;⁷ además, este sistema puede ser utilizado para monitorizar la evolución de un paciente.¹⁵² Sin embargo, su uso es complejo y engorroso, por lo que no se utiliza de forma rutinaria. Aplicado al ingreso hospitalario, no es muy preciso para detectar la presencia de necrosis pancreática.¹⁵³ Se ha comprobado recientemente que, en pacientes ingresados en UCI, los sistemas multifactoriales no son útiles para predecir la aparición de complicaciones,¹⁵⁴ mientras que el uso de los sistemas de Ranson y APACHE-II de forma combinada puede ofrecer ventajas.¹⁵⁵

El sistema APACHE-III ha sido validado en pacientes con PA ingresados en UCI¹⁵⁶ y ha mostrado en algunos estudios ser útil en la predicción de la gravedad de la PA.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Chatzicostas y cols observaron que las puntuaciones APACHE II y III tenían un potencial similar para pronosticar el desarrollo de complicaciones sistémicas y de necrosis pancreática.¹⁶⁰

También se han utilizado modelos matemáticos basados en “redes neuronales artificiales” para predecir la estancia hospitalaria¹⁶¹ y la mortalidad en pacientes con PA grave,¹⁶² aunque se requieren más estudios que avalen su aplicación.

Tabla 10. Clasificación de la gravedad de la enfermedad APACHE-II. Knaus y cols (1985) ¹⁴⁹									
Variable fisiológica	Espectro anormal elevado					Espectro anormal bajo			
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal (°C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (sin/con respirador)	≥50	35-49		25-34	12 24	10 11	6 9		≤5
Oxigenación: A-aDO ₂ (diferencia alveoloarterial de oxígeno) o PaO ₂ (presión arterial de oxígeno (mmHg)):									
a. FIO ₂ ≥0,5: A-aDO ₂	≤500	350-499	200-349		<200				
b. FIO ₂ <0,5: sólo PaO ₂					>70	61-70		55-60	<55
pH arterial	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Sodio sérico (mmol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Potasio sérico (mmol/L)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/100 mL) (doble puntuación en caso de insuficiencia renal aguda)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Recuento de leucocitos (total/mm ³) (en 1000 segundos)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Escala de coma de Glasgow (ECG): Puntos =15 menos ECG real (ver más adelante):									
A. Puntuación fisiológica aguda (PFA) total:									
HCO ₃ sérico (venoso: mmol/L) (no preferido, usar si no se dispone de gases en sangre arterial):	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
B. Puntos por la edad (años):			≤44	0	65-74		5		
			45-54	2	≥75		6		
			55-64	3					
C. Puntos por el estado de salud crónico. Si el paciente tiene antecedentes de una insuficiencia orgánica severa o está inmunocomprometido, adjudicar de la siguiente forma:									
a. Para pacientes no quirúrgicos u operados de emergencia: 5 puntos									
b. Para pacientes operados de forma electiva: 2 puntos									

Tabla 10 (continuación). Clasificación de la gravedad de la enfermedad APACHE-II. Knaus y cols (1985) ¹⁴⁹
Definiciones:
La insuficiencia de órganos o el estado de inmunosupresión debe de ser evidente antes del ingreso hospitalario y conforme a los siguientes criterios:
- <i>Hepática</i> : cirrosis (confirmado con biopsia) o hipertensión portal documentada, episodios de hemorragia digestiva alta atribuidos a hipertensión portal o episodios previos de insuficiencia hepática, encefalopatía o coma.
- <i>Cardiovascular</i> : NYHA (del inglés <i>New York Heart Association</i>) clase IV.
- <i>Respiratoria</i> : enfermedad crónica restrictiva, obstructiva o vascular responsable de una restricción severa del ejercicio (p.e. incapacidad de subir escaleras o de realizar las tareas domésticas); o hipoxia crónica, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (>40 mmHg) o necesidad de respirador.
- <i>Renal</i> : diálisis crónica periódica.
- <i>Inmunosupresión</i> : administración de tratamientos que disminuya la resistencia a infecciones (p.e. inmunosupresores, quimioterapia, radiación, esteroides a largo plazo o recientes a altas dosis) o presencia de una enfermedad avanzada que disminuya la resistencia a la infección (p.e. leucemia, linfoma, síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

Puntuación APACHE-II total
A+B+C = ...

Escala de coma de Glasgow (ECG)¹⁴⁹	
Signos	Puntuación
Apertura de ojos:	
Espontánea	4
A la llamada	3
Al dolor	2
Nula	1
Respuesta verbal:	
Orientada	5
Confusa	4
Inapropiada	3
Incomprensible	2
Nula	1
Respuesta motora:	
Obedece órdenes	6
Localiza el dolor	5
Flexión normal	4
Flexión anormal (decorticación)	3
Extensión (descerebración)	2
Nula	1
TOTAL	...

En general, estas escalas multifactoriales son complejas e incluyen numerosos parámetros que se obtienen fácilmente sólo en UCI, por lo que se han buscado otros factores más sencillos de obtener para la detección de las PA graves. Así, la obesidad ha sido otra variable relacionada con la gravedad de la PA, hecho debido posiblemente a que el tejido graso peripancreático puede predisponer a una necrosis pancreática y peripancreática más extensa.^{39,163-170} Se ha postulado que una distribución de la grasa de tipo androide predispone a presentar más complicaciones.¹⁷¹ El sistema APACHE-O, que combina el índice de masa corporal (IMC) con el sistema APACHE-II, presenta resultados que aportan una mejor precisión pronóstica.¹⁶⁶

El valor del hematocrito al ingreso y a las 24 horas puede ser también de utilidad para predecir la existencia de necrosis pancreática¹⁷² y/o de fallo orgánico.^{173,174} La proteinuria, determinada en el segundo día de evolución, también es útil para predecir la gravedad de la PA.¹⁷⁵ Los niveles séricos de urea y glucosa (llamados Criterios de Hong Kong) son dos factores independientes útiles para predecir la evolución de la enfermedad,¹³⁹ aunque posteriormente se ha demostrado que su precisión es menor que la puntuación APACHE-II a las 24 horas tras el ingreso hospitalario.¹⁷⁶ La edad también puede ser un factor independiente de mortalidad, con un punto de corte cercano a los 70 años.^{39,58,62,72,73}

2.2. MARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA.

Los marcadores de respuesta inflamatoria constituyen un conjunto de sustancias que, tras iniciarse la PA e independientemente de si participan o no en la patogenia de la enfermedad, presentan una elevación significativa de sus niveles habituales en sangre (Tabla 11). Por este motivo, se ha sugerido que los mediadores inflamatorios pueden ser más precisos y precoces que los sistemas multifactoriales para predecir la gravedad de la PA, permitiendo además una monitorización de la evolución de la enfermedad.¹⁷⁸

Entre los diferentes marcadores de respuesta inflamatoria descritos para predecir la gravedad de la PA, el más utilizado en la actualidad es la PCR. La PCR, descrita por primera vez en 1930, es una proteína sanguínea sintetizada por los hepatocitos tras el

Tabla 11. Principales marcadores de respuesta inflamatoria en la pancreatitis aguda.¹⁷⁷

Reactantes de fase aguda:	PCR Amiloide A Procalcitonina
Citocinas:	Interleucina-1, -2, -6, -8, -10, -11, -18; IL-1RA. TNF; receptores solubles p55 y p25 del TNF
Enzimas leucocitarios:	Elastasa granulocitaria C-GSF PLA2
Antiproteasas:	α_1 -antitripsina ; tripsina2- α_1 -antitripsina α_2 -macroglobulina
Moléculas de adhesión:	ICAM-1 Selectinas P y E
Derivados de macrófagos:	Neopterinina
Marcadores de estrés oxidativo:	Acido ascórbico, proteína carbonilo
Otros:	HGF <i>Pyridinium cross-links</i> Endotoxina; Ig G antiendotoxina Láctico deshidrogenasa Methemalbúmina Albúmina Adenosin monofosfato cíclico Ribonucleasa

PCR = proteína C reactiva; IL-1RA = *Interleukin-1 receptor antagonist*; TNF = *tumor necrosis factor*; G-CSF = *granulocyte colony stimulating factor*; PLA2 = fosfolipasa A2; ICAM-1 = *intercellular adhesion molecule-1*; HGF = *hepatocyte growth factor*.

estímulo inducido por las IL 1 y 6. Es considerada un reactante de fase aguda e indica de forma inespecífica la presencia de una lesión tisular, una respuesta inflamatoria, una infección o una enfermedad neoplásica, siendo un marcador indirecto de la activación del sistema monocito-macrófago.^{74,179} Su determinación es barata y disponible en la mayoría de laboratorios.

En numerosos estudios se ha comprobado la utilidad de la medición de la concentración plasmática de PCR para predecir la gravedad de la PA.^{36,120,134,136,140,172,180-191} Tiene el inconveniente de presentar una sensibilidad baja en el primer día de evolución,¹⁸⁷ habiéndose comprobado en un estudio multicéntrico reciente que la PCR no es capaz de diagnosticar de forma adecuada la PA grave (definida por los criterios de Atlanta) al ingreso ni a las 24 horas desde el inicio de los síntomas.¹⁹² Así, la PCR en plasma alcanza su nivel más alto hacia las 48-72 horas desde el inicio de los síntomas.^{177,183,189,193} No existe uniformidad en cuanto al valor de corte más preciso para predecir la gravedad de la PA,^{180,182,183,188} aunque recientemente se ha aceptado un valor de 150 mg/L.⁴⁷ Utilizada junto a la determinación de la elastasa granulocitaria, su precisión para predecir la evolución de la enfermedad aumenta.^{74,194}

La PCR también se muestra útil para predecir la presencia de necrosis en el páncreas. Uhl y cols comprobaron que cifras de PCR por encima de 120 mg/L dentro de los 5 primeros días tras el inicio de los síntomas permitían detectar con una precisión del 86% la presencia de necrosis.¹⁸³ Rau y cols obtuvieron como mejor punto de corte de PCR para predecir necrosis pancreática un valor de 140 mg/L o superior, distinguiendo de forma óptima entre PA necrosante y edematosa al tercer día tras el inicio de los síntomas, con una sensibilidad del 83%, una especificidad del 84% y una precisión del 83%.¹⁸⁸ En un estudio retrospectivo efectuado por nosotros sobre 157 pacientes se observó que los valores de la PCR a las 72 horas de evolución de los síntomas se podían estratificar en tres zonas de riesgo diferentes de padecer necrosis pancreática: a) riesgo bajo, ante PCR < 201 mg/L; b) riesgo medio, ante PCR entre 201-279 mg/L; y riesgo alto, ante PCR > 279 mg/L, con una sensibilidad y una especificidad en este nivel del 72% y del 88%, respectivamente.¹⁹⁵ Con ello, se podía establecer que valores de PCR a

las 72 horas desde el inicio de los síntomas por debajo de 280 mg/L permitían descartar la presencia de necrosis con elevada probabilidad.

Algunos estudios han sugerido que los valores séricos de methemalbúmina, albúmina, adenosin monofosfato cíclico y ribonucleasa pueden ser útiles para predecir la gravedad de la PA¹. Por otra parte, la determinación sérica de la enzima láctico deshidrogenasa (LDH) de forma aislada también permite la detección de pacientes con necrosis pancreática en el 82% de los casos.¹⁸³

En los últimos años también se han medido otros marcadores biológicos con la intención de predecir la gravedad de la PA.^{74,100,181,183,186,187,193,194,196-207} La mayoría son sustancias inductoras de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda (incluida la PCR), por lo que se esperaba que fuesen indicadores más precoces del curso grave de la PA en comparación con la PCR.

Se ha comprobado que la IL-6 y la elastasa granulocitaria son superiores a la PCR para predecir la gravedad de la PA porque sus concentraciones en sangre u orina presentan un pico máximo más precoz en las primeras 12-24 horas.^{74,183,186,187,197-199,208,209} La determinación simultánea de IL-6 y lipasa mejora la precisión del diagnóstico y pronóstico de la PA.²¹⁰ La IL-8 también aumenta de forma temprana en pacientes con PA grave.^{187,193,202,209}

En estudios experimentales se encontró que el TNF aumentaba muy precozmente tanto en la glándula pancreática como en el plasma de las ratas con PA grave,^{124,200} sin embargo, en humanos los resultados son contradictorios.^{201,208,209} Estudios recientes indican que existe un aumento significativo de los receptores solubles del TNF p55, p60 y p75 desde las 24 horas tras el inicio de los síntomas en los pacientes con necrosis pancreática, con fallo multiorgánico y en los que fallecen.^{208,211}

Asimismo, en la PA grave se han detectado niveles plasmáticos bajos de IL-10, una citocina inhibitoria de la secreción de mediadores proinflamatorios desde los macrófagos,^{203,212} indicando que la falta de respuesta antiinflamatoria podría ser un predictor de mala evolución de la PA, aunque ello no ha sido confirmado

posteriormente.²¹³ La IL-11, otra citocina antiinflamatoria, está elevada de forma significativa en las PA graves entre los días 2 y 4 de evolución.²¹³

Los niveles de IL-1 no ofrecen muchas más ventajas que otros marcadores inflamatorios.^{209,214,215} El IL-1-RA (del inglés *interleukin-1 receptor antagonist*), un antagonista del receptor de la IL-1, presenta un aumento muy precoz (a las 2-12 horas de evolución) y duradero en PA post-CPRE, lo que sugiere que el IL-1-RA podría ser un buen candidato para establecer el pronóstico desde el inicio de la enfermedad y durante su evolución.^{205,216}

El fallo multiorgánico¹³³ y la hipocalcemia²¹⁷, propios de la PA grave, son más frecuentes en pacientes que tienen en sangre niveles detectables de endotoxina. La concentración baja de anticuerpos Ig G antiendotoxina permite identificar a pacientes con riesgo de presentar fallo multiorgánico.^{218,219} La α_1 -antitripsina presenta un pico en plasma muy tardío,⁷⁴ pero el complejo tripsina 2 y α_1 -antitripsina permite una buena predicción de la gravedad de la PA.²²⁰ La antiproteasa α_2 -macroglobulina presenta niveles bajos en los casos graves¹⁴³ y con necrosis pancreática,¹⁸⁰ pero sobre todo al tercer día de evolución, por lo que no ofrece ventajas con respecto a la PCR.⁷⁴ La actividad PLA2 permite diferenciar a las PA graves,^{181,221} presentando una fuerte correlación con la presencia de insuficiencia respiratoria.¹⁰⁰ Algunos estudios han señalado que las concentraciones de los factores del complemento C3, C4 y especialmente C3a y sC5b-9 también pueden ser útiles para predecir la gravedad de la PA.^{133,180,222}

Los niveles séricos de HGF (del inglés *hepatocyte growth factor*) están elevados de forma significativa en PA graves.²⁰⁶ Asimismo, los niveles en orina de una serie de productos derivados de la degradación del colágeno (llamados *pyridinium cross-links*), se elevan en los pacientes con PA grave, con resultados similares a los obtenidos con la IL-6.²⁰⁷ La proteína ICAM-1 (del inglés *intercellular adhesion molecule-1*) permite la adherencia de los neutrófilos al endotelio previamente a su migración a los tejidos; su forma soluble (sICAM-1), como marcador de activación leucocitaria, aumenta durante la inflamación, presentando niveles altos en la PA necrotizante y con complicaciones clínicas.²²³⁻²²⁵ La neopterina, un marcador de la activación de los macrófagos, presenta

niveles elevados en el día 1 en la PA grave,²²⁶ presentando niveles que se correlacionan de forma significativa con la elastasa granulocitaria en los días 1 y 2, aunque con menor precisión.²²⁷ La amiloide A (otra proteína de fase aguda) en plasma es un buen marcador temprano de la gravedad de la PA;¹⁹² presenta mayor sensibilidad y menor especificidad que la procalcitonina en la detección de las PA graves,²²⁸ permitiendo, al igual que la PCR, detectar a los pacientes con complicaciones (necrosis, infección pancreática y fallo multiorgánico), aunque de forma más tardía que ésta.¹⁸⁸ Los precursores de la calcitonina (procalcitonina y aminoprocitonina) parecen ser útiles como indicadores de infección de la necrosis pancreática;^{229,230} además, al ingreso, son más precisos que el sistema APACHE-II en la predicción de la gravedad de la PA,^{231,232} aunque los datos disponibles son insuficientes para establecer con claridad su utilidad.²³³

Dado que la medición de la PCR en plasma se encuentra disponible en la mayoría de laboratorios, éste es el marcador de laboratorio de elección para predecir la gravedad de la PA en la asistencia clínica. Otros parámetros que podrían ser utilizados en el futuro son la elastasa granulocitaria y las interleucinas 6 y 8. El resto de sustancias necesitan ser evaluadas de forma prospectiva; el IL-1-RA presenta unas propiedades biológicas que le señalan como el mejor candidato para desarrollar en el futuro.²³⁴

2.3. PRODUCTOS SECRETADOS POR EL PANCREAS.

Las enzimas digestivas sintetizadas en la glándula pancreática, bien en su forma activa o en su forma inactiva como proenzimas, son un grupo de sustancias que participan o están íntimamente relacionadas con la patogenia de la PA y que muchas de ellas han sido cuantificadas en sangre e incluso en orina en pacientes con PA (Tabla 12).

La mayoría de estos marcadores de lesión pancreática no han conseguido tener utilidad en su aplicación clínica en la PA. Por un lado, los valores en plasma de amilasa y lipasa muestran un descenso rápido y son poco precisos para predecir la evolución de la enfermedad.^{1,43,73} Por otro, el tripsinógeno-2 podría ser útil, pero su uso rutinario no está disponible.^{235,236} La proteína PAP (del inglés *pancreatitis-associated protein*)

Tabla 12. Principales péptidos secretados por el páncreas en la pancreatitis aguda.¹⁷⁷	
Péptidos de activación:	TAP Procarboxipeptidasa-B CAPAP PLAP PAP
Enzimas pancreáticas:	Amilasa Lipasa Tripsinógeno-2
SPINK/HPST1	

TAP = *trypsinogen activation peptide*; CAPAP = *carboxypeptidase B activation peptide*; PLAP = *phospholipase activation peptide*; PAP = *pancreatitis-associated protein*; SPINK/HPST1 = *serine protease inhibitor kazal type 1/human pancreatic secretory trypsin inhibitor*.

tampoco ha demostrado tener gran utilidad como predictora de gravedad en la PA.^{204,237} En cambio, el SPINK/HPST1 (del inglés *serine protease inhibitor kazal type 1/human pancreatic secretory trypsin inhibitor*), una molécula inhibidora del tripsinógeno, presenta buenos resultados, clasificando de forma correcta al 71% de los pacientes con PA grave a las 24 horas del ingreso hospitalario.²³⁸

En 1990, Gudgeon y cols documentaron por primera vez la existencia de niveles elevados de TAP en plasma y orina en las primeras 12 horas, existiendo una buena correlación con la gravedad del episodio.¹⁹⁶ Estudios posteriores han confirmado la correlación del TAP en orina y la gravedad de la PA,⁶¹ así como con reactantes de fase aguda como la PCR y la IL-6.²³⁹ Por otra parte, se ha observado que en las PA leves post-CPRE, el TAP en orina no aumenta.²⁴⁰ Neoptolemos y cols comprobaron que a las 24 horas del inicio de los síntomas, la utilidad del TAP es superior a la de la PCR y a la de los sistemas APACHE-II, Ranson y Glasgow.¹³⁴ Dado el importante papel de la activación del tripsinógeno en las fases precoces de la patogenia de la PA, parece que el TAP es potencialmente el mejor marcador pronóstico inicial de la gravedad de la PA.¹³⁴

La procarboxipeptidasa B, una proteína citosólica de las células acinares pancreáticas, presenta valores elevados al tercer día de evolución en la PA necrotizante.¹⁸² El CAPAP, un péptido de mayor tamaño que el TAP y, presumiblemente, más fácil de detectar con anticuerpos específicos, se activa de forma precoz en estudios experimentales;²⁴¹ este péptido no se detecta en plasma ni orina de personas sanas ni en pacientes con dolor abdominal debido a causas distintas a la PA, mientras que en pacientes con PA puede diferenciar los casos leves de los graves.²⁴² En otros estudios se ha confirmado la utilidad del CAPAP para el diagnóstico y el pronóstico de la PA,²²⁸ así como para predecir la aparición de necrosis pancreática.²⁴³ Por otra parte, la medición de los niveles de PLAP en orina en pacientes con PA presenta resultados contradictorios,^{239,244} en el estudio más amplio publicado al respecto, los niveles de PLAP-A₂ a las 48 horas desde el inicio de los síntomas se relacionó con la gravedad de la PA, con una precisión del 65%, ligeramente inferior que la obtenida con la medición de TAP en orina (73%) y la PCR plasmática (72%).²⁴⁵

A pesar de sus ventajas (facilidad en la obtención de las muestras de orina, sensibilidad y especificidad elevadas para el diagnóstico genérico de PA y permitir diferenciar de forma rápida entre episodios leves o graves), estos métodos precisan una técnica inmunoquímica, de elevado coste, no disponible todavía para su uso rutinario en la mayoría de centros hospitalarios.

2.4. METODOS DE IMAGEN.

La comprobación de que los sistemas pronósticos más frecuentemente utilizados en la PA (Ranson, Glasgow y APACHE-II) no son muy precisos,^{137,246,247} ha propiciado que se intente predecir la evolución de la enfermedad mediante la valoración del daño a nivel abdominal utilizando distintos métodos de imagen como la TC, la ecografía y la RM.

En 1985, Balthazar y cols publicaron un estudio que valoraba los hallazgos de la TC abdominal en pacientes con PA al inicio de la enfermedad, graduando los hallazgos según la presencia y el grado de inflamación pancreática, peripancreática y/o la presencia de colecciones líquidas. Se encontró una buena correlación entre este sistema de gradación y la morbilidad y la mortalidad de los pacientes.²⁴⁸ De forma adicional, se ha comprobado que la presencia de derrame pleural es también un indicador pronóstico adverso adicional.^{47,70}

Mediante la realización de TCRC se pudo comprobar que en la PA el contraste realza el parénquima pancreático excepto aquellas áreas que presentan hipoperfusión, por lo que con esta técnica se podía diagnosticar la presencia de necrosis pancreática en la PA; ello permitió distinguir entre pancreatitis necrotizante y pancreatitis intersticial con gran precisión.²⁴⁶ Dado que la PA grave era la expresión clínica del desarrollo de necrosis pancreática subyacente en más del 90% de las ocasiones,²⁴⁹ se pensó que la detección de necrosis pancreática podría tener importantes implicaciones pronósticas. Como consecuencia, en 1990, Balthazar propuso otro sistema de puntuación pronóstica basado en la TCRC que proporcionaba una mayor precisión para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de presentar complicaciones;⁵⁵ en este sistema,

inflamación y necrosis se combinaron en el Índice de Gravedad por Tomografía Computarizada (IGTC) (Tabla 13), presentando mayor incidencia de morbilidad y mortalidad a más puntuación presente: 0-3 puntos, 8% y 3%; 4-6 puntos, 35% y 6%; y 7-10 puntos, 92% y 17%, respectivamente. La sola presencia de necrosis pancreática se correlacionaba también con la morbilidad y la mortalidad: sin necrosis, 6% y 0%; con necrosis, 82% y 23%, respectivamente.

En la PA necrotizante, la gran mayoría de las veces la necrosis se establece entre las 72-96 horas desde el inicio de los síntomas, por lo que los hallazgos de la TCRC en las primeras 24-48 horas pueden ser equívocos. Realizada a partir de las 72 horas desde el inicio de los síntomas, la TCRC tiene una sensibilidad cercana al 100% para el diagnóstico de necrosis.^{47,250} A pesar de ello, parece ser que el hallazgo de PA necrotizante (o incluso con necrosis infectada) no predice necesariamente la presencia de fallo orgánico, aunque puede modificar el manejo terapéutico de la enfermedad.²⁵¹

Aunque el IGTC se ha usado de forma satisfactoria para predecir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con PA, la puntuación obtenida no se correlaciona de forma significativa con el desarrollo de fallo orgánico, ni de complicaciones extrapancreáticas parenquimatosas o vasculares, por lo que Mortele y cols han elaborado recientemente un IGTC modificado que incluye la presencia de complicaciones extrapancreáticas (derrame pleural, ascitis, complicaciones vasculares o parenquimatosas y afectación del tubo digestivo), asociado a la valoración de la inflamación pancreática y la necrosis pancreática; este índice se ha correlacionado de forma más estrecha con la evolución final del paciente (Tabla 14).²⁵²

Existen pocos estudios que comparen la TC con otros parámetros pronósticos en la valoración del daño pancreático en la PA. Mientras que Nordestgaard y cols encontraron que la TC es mejor que los criterios de Ranson en la valoración de la enfermedad,²⁵³ London y cols, por otra parte, no encontraron más ventajosa la TC que la puntuación de Glasgow para el estadiaje de la PA.²⁵⁴ Lucarotti y cols comprobaron que la TCRC era menos precisa que el sistema de puntuación de Glasgow para pronosticar la gravedad de la enfermedad y consideraron que, debido a su alto coste, no se justifica su

Tabla 13. Índice de gravedad por tomografía computarizada (IGTC) para valorar la gravedad de la pancreatitis aguda.			
Balthazar y cols (1990) ⁵⁵			
Grado de pancreatitis	Puntos	Necrosis pancreática	Puntos
A: páncreas normal.	0		
B: agrandamiento focal o difuso pancreático.	1	Ausente	0
C: inflamación pancreática y peripancreática leve.	2	< 30%	2
D: una colección de líquido peripancreática.	3	30-50%	4
E: dos o más colecciones de fluido cerca del páncreas, o presencia de gas dentro del páncreas o en la inflamación peripancreática.	4	> 50%	6

Puntuación Total (0-10 puntos) = Grado de pancreatitis (0-4 puntos) + Necrosis pancreática (0-6 puntos).

Gravedad:

- Baja: 0-3 puntos.
- Media: 4-6 puntos.
- Alta: 7-10 puntos.

Tabla 14. Índice de gravedad por tomografía computarizada modificado para valorar la gravedad de la pancreatitis aguda.	
Mortele y cols (2004) ²⁵²	
Indicador pronóstico	Puntos
Inflamación pancreática:	
Páncreas normal	0
Alteraciones pancreáticas intrínsecas con o sin cambios inflamatorios en la grasa peripancreática	2
Colecciones líquidas pancreáticas o peripancreáticas o necrosis grasa peripancreática	4
Necrosis pancreática:	
Ausente	0
≤ 30%	2
> 30%	4
Complicaciones extrapancreáticas (una o más de: derrame pleural, ascitis, complicaciones vasculares o parenquimatosas, o afectación del tracto gastrointestinal)	2

Puntuación Total (0-10 puntos) = Inflamación pancreática (0-4 puntos) + Necrosis pancreática (0-4 puntos) + Complicaciones extrapancreáticas (0-2 puntos).

Gravedad:

- Baja: 0-2 puntos.
- Media: 4-6 puntos.
- Alta: 8-10 puntos.

realización de forma rutinaria con esta finalidad.²⁵⁵ Lankisch y cols encontraron una correlación significativa entre las puntuaciones de Ranson, Glasgow y Balthazar; sin embargo, la existencia tanto de falsos positivos como de falsos negativos respecto a la presencia de necrosis pancreática fue evidente.²⁵⁶ Recientemente, Robert y cols confeccionaron un estudio prospectivo en el que se comparaba la TCRC con parámetros pronósticos multifactoriales (Ranson, Glasgow y APACHE-II) y con parámetros de laboratorio (entre ellos, la PCR, la elastasa leucocitaria y los factores del complemento C3 y C4) para predecir la gravedad de la PA (aplicando los Criterios de Atlanta); ninguno de los parámetros analizados por sí mismos sirvieron al ingreso para predecir la gravedad de la PA, mientras el nivel de albúmina plasmática asociado a la existencia de colecciones líquidas extrapancreáticas conformaron el mejor indicador pronóstico al ingreso de la gravedad de la PA.²⁵⁷

La TC también se ha utilizado para valorar la gravedad de la PA de forma temprana tras el inicio de los síntomas en varios ensayos clínicos de tratamiento antibiótico. En el estudio de Luiten y cols, el sistema de gradación (A-E) de Balthazar no aportó más ventajas que el sistema de Glasgow para predecir la gravedad de la enfermedad,²⁵⁸ sin embargo, la TCRC utilizada en otros ensayos clínicos sí mostró una mayor precisión.²⁵⁹⁻²⁶¹

Debido a la utilización intravenosa de material de contraste, la TCRC es una técnica con efectos adversos potenciales que pueden contraindicar su utilización en algunos pacientes,²⁶²⁻²⁶⁴ siendo la nefropatía inducida por los medios de contraste una de las complicaciones más importantes. Los factores de riesgo descritos para su aparición son la existencia de insuficiencia renal previa, nefropatía diabética, deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, administración simultánea de fármacos nefrotóxicos y la dosis y el tipo de contraste utilizado.²⁶⁵ Además, su uso estaría contraindicado en pacientes con alergia demostrada a los mismos.

Por otra parte, existen estudios tanto en animales de experimentación²⁶⁶⁻²⁶⁸ como en humanos²⁶⁹⁻²⁷² con resultados contradictorios en cuanto al posible efecto tóxico sobre el páncreas de los medios de contraste intravenosos; de confirmarse, estos efectos podrían representar otra limitación para el uso de la TCRC. Estudios realizados en ratas

han demostrado que la utilización de los medios de contraste intravenosos en las primeras fases de la PA puede propiciar la formación de pequeños trombos a nivel de la microcirculación pancreática; ello podría provocar una mayor extensión de la necrosis pancreática.^{266,268} Estos hallazgos podrían suponer que no se recomendase la utilización rutinaria de la TCRC en las primeras 24-48 horas de la enfermedad para detectar las áreas necróticas del páncreas.²⁷³ Sin embargo, un estudio desarrollado en otro mamífero, la zarigüeya, no pudo confirmar los resultados anteriores al no objetivarse un deterioro de la PA en los animales en los que se empleó medio de contraste intravenoso a las 48 a 96 horas desde la inducción de la pancreatitis.²⁶⁷

El primer estudio clínico que valoró la evolución de los pacientes con PA con y sin realización de TCRC demostró que los pacientes sometidos a la TCRC presentaban más complicaciones posteriormente.²⁷¹ Por el contrario, en un análisis retrospectivo de 302 pacientes con PA clínicamente significativa se observó que la utilización de la TCRC no supuso un deterioro de la PA comparado con los pacientes a los que no se les realizó dicha exploración.²⁷²

A pesar de los inconvenientes comentados, en la actualidad la TCRC es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico de la PA y de sus complicaciones locales (en especial, de la necrosis pancreática), así como para el estadiaje de la gravedad de la enfermedad.^{274,275} Apoyado por un estudio reciente de Chatzicostas y cols,¹⁶⁰ dado que el IGTC es más preciso que los métodos multifactoriales para pronosticar la gravedad de la PA (sensibilidad y especificidad para las puntuaciones de: Ranson, 82% y 65%; APACHE-II, 55% y 86%; APACHE-III, 50% y 86%; e IGTC, 76% y 93%, respectivamente), se aconseja realizar una TCRC en todos los pacientes en los que se sospeche una PA grave o cuando el diagnóstico es dudoso, no siendo necesario en los demás casos.^{47,48} El grupo de Lankisch y cols recomiendan la realización de una TC en los pacientes con PA que presenten alguna de las siguientes condiciones: etiología alcohólica, presencia en el hospital en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas, presencia de signos de irritación peritoneal, una concentración plasmática de lipasa superior a 1.000 UI/L, un hematocrito elevado (superior a 39% en mujeres y a 43% en hombres) y una glucemia elevada (superior a 125 mg/dL).⁷⁰

La ecografía tiene una precisión menor que la TC para valorar el páncreas de forma completa y los espacios peripancreáticos debido a la interferencia de gas intestinal o de líquido en el abdomen, identificando sólo el 78% de las alteraciones detectadas con la TC.²⁴⁶ Su utilidad, complementada con otras técnicas diagnósticas como la CPRE y la angiografía, radica en que permite valorar los conductos biliares y pancreáticos y el sistema vascular cuando se requiere mayor información anatómica o sobre el origen etiológico de la PA; además, es útil para el seguimiento del paciente y para detectar la existencia de colecciones líquidas o pseudoquistes.

Estudios recientes demuestran que la RM es tan afectiva como la TCRC en el diagnóstico y la gradación de la intensidad del daño pancreático y peripancreático en la PA.^{9,276-279} Los beneficios de la RM incluyen una mejor resolución y un mayor perfil de seguridad, ya que el gadolinio intravenoso utilizado como contraste en la RM para detectar áreas con necrosis tiene una buena tolerancia renal y pancreática, así como una mínima incidencia de reacciones alérgicas.^{9,263,264,280} Las nuevas técnicas de RM, más rápidas y más precisas al permitir la eliminación de los artefactos provocados por la respiración, por el movimiento de las asas intestinales y por el pulso cardiovascular, permiten obviar la radiación debida a repetidas TCRC y podría evitar el daño derivado del uso de los medios de contraste intravenosos a nivel pancreático (si se confirma su relación) y renal, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus. Además, según la técnica utilizada, la RM es capaz de proporcionar imágenes de angiografía y colangiopancreatografía en distintas proyecciones. Sin embargo, la RM tiene un alto coste, es difícil de aplicar a pacientes en estado grave (por lo que no se utiliza de forma rutinaria),²⁷⁵ y, por otra parte, la RM es menos sensible que la TCRC para detectar pequeñas burbujas de gas y la TCRC permite la realización de intervenciones percutáneas.⁹

3. APLICACIÓN DE LA MEDICINA NUCLEAR EN LA PANCREATITIS AGUDA.

3.1. DESARROLLO HISTORICO Y FUNDAMENTO DE LA GAMMAGRAFIA DE LEUCOCITOS MARCADOS CON RADIONUCLIDOS.

La Medicina Nuclear ha presentado un gran desarrollo en los últimos años en el diagnóstico y en la evaluación de una gran variedad de enfermedades. Entre otras, han sido desarrolladas varias técnicas utilizadas para detectar áreas con focos inflamatorios, basadas en el uso de leucocitos marcados con radionúclidos o de compuestos radiomarcados (también llamados radiofármacos).

La gammagrafía de leucocitos marcados (GLM) con radionúclidos es una técnica no invasiva que se ha utilizado con eficacia en la valoración y detección de procesos inflamatorios o infecciosos tanto abdominales como extraabdominales.²⁸¹⁻²⁸⁶ Para su realización se utilizan leucocitos autólogos (del propio paciente) marcados con radionúclidos, los cuales migran específicamente dentro del foco inflamatorio por diapédesis (esto es, mediante la adherencia al endotelio activado y su posterior migración dentro del foco inflamatorio, siguiendo el gradiente marcado por los factores de quimiotaxis liberados durante el proceso inflamatorio). Por el contrario, los radiofármacos, como los nanocoloides y las inmunoglobulinas humanas no específicas, se acumulan dentro del foco inflamatorio siguiendo una extravasación no específica.

La aplicación de la GLM con radionúclidos en el ámbito de la Gastroenterología ha sido muy importante, sobre todo en el estudio de la actividad y extensión de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).²⁸⁷ La GLM se utiliza para detectar lesiones inflamatorias en las cuales hay un importante acúmulo de granulocitos, ya que después de su marcaje y su posterior inyección, los leucocitos migran al interior de la lesión inflamatoria.²⁸⁸ De los muchos compuestos utilizados para el marcaje de leucocitos, el Indio 111 tropolonato (^{111}In -tropolonato) y el Tecnecio 99 metaestable hexametil propilen amino oxima (^{99m}Tc -HMPAO) son los más frecuentemente utilizados.²⁸⁹

La radioactividad de los leucocitos marcados y localizados tras su reinyección en el área de estudio es recogida mediante una gammacámara de alta resolución, obteniéndose imágenes a diferentes tiempos. Estos tiempos de adquisición varían según el radioisótopo utilizado de acuerdo a sus características farmacocinéticas (vida media y tiempo de eliminación), de forma que en la EII la obtención de imágenes se efectúa a las 3-4 horas de la reinyección del trazador cuando se utiliza como radiofármaco el ^{111}In .²⁹⁰

y a los 30-60 minutos y a las 2 horas (imagen precoz e imagen tardía) cuando se utiliza el ^{99m}Tc .²⁹¹

Desde 1976 se han utilizado compuestos de ^{111}In para el marcaje celular, siendo el más usado hasta hace poco el ^{111}In -oxima. Sin embargo, este compuesto presentaba dos serios problemas: el marcaje debía realizarse en medio no plasmático (a sabiendas de que el plasma favorece la no activación de los granulocitos) y la necesidad de utilizar etanol como solvente (lo que producía daño celular por toxicidad química).²⁸⁹ En 1982, Danpure y cols propusieron el complejo ^{111}In -tropolonato para el marcaje de leucocitos en base a su elevada estabilidad y a que el marcaje podía realizarse directamente en un medio plasmático.²⁹²

Los inconvenientes que presenta el ^{111}In han llevado a buscar otros radiofármacos menos problemáticos. El ^{99m}Tc ofrece una serie de ventajas que lo hacen preferible al ^{111}In , como su mayor biodisponibilidad, facilidad de uso, menor dosis de radiación, imágenes de mejor calidad y un menor coste.^{282,287} La utilidad del ^{99m}Tc ha sido confirmada tras la realización de estudios tanto en animales de experimentación como en humanos, por lo que en la actualidad el ^{99m}Tc es el radiofármaco de elección para la realización de GLM.²⁹³

Los métodos iniciales de marcaje *in vitro* de leucocitos con ^{99m}Tc se fundamentaron en la fagocitosis de coloides radiomarcados con el radiofármaco, mediante los cuales únicamente pueden marcarse granulocitos y monocitos, con resultados dependientes de la naturaleza y el tamaño de la partícula. Los primeros procedimientos descritos procedían de la incubación de las células con estaño antes de añadir el ^{99m}Tc (método *pretinning*), de manera similar a los procedimientos utilizados con hematíes.²⁸⁹ Posteriormente, se han utilizado como fuente del reductor equipos reactivos de radiofármacos tales como el pirofosfato y el glucoheptonato. Se ha empleado una preparación con pirofosfato de estaño (F_2Sn) que, marcada con ^{99m}Tc , produce un coloide de tamaño óptimo y distribución uniforme, muy adecuada para su incorporación a los granulocitos. El mayor problema de estas técnicas reside en que el mecanismo de incorporación de la radiactividad a las células responde normalmente más a una adherencia a la superficie de las mismas que a una fagocitosis propiamente dicha.

En general, los resultados utilizando estos métodos no han sido plenamente satisfactorios debido a la gran variabilidad en las eficiencias de marcaje, a una elevada tasa de elución y a un valor reducido de la supervivencia de los leucocitos.^{289,294} En 1984, Volkert propuso la utilización de complejos lipofílicos de propilen amino oxima marcados con ^{99m}Tc para la obtención de imágenes de perfusión cerebral.²⁸⁹ De entre todos los complejos estudiados, fue con el HMPAO con el que se obtuvo una mayor concentración cerebral. Dos años más tarde, Peters y cols proponen por primera vez el ^{99m}Tc-HMPAO para el marcaje de leucocitos y su aplicación en la EII, comparándolo con el ¹¹¹In-tropolonato en una suspensión purificada de granulocitos.²⁸² Los resultados de la eficiencia del marcaje con el ^{99m}Tc-HMPAO sobre una población celular no purificada, fueron semejantes a los obtenidos con el ¹¹¹In sobre una población purificada de granulocitos y la calidad de la imagen fue claramente superior con el ^{99m}Tc-HMPAO en la mayoría de los sujetos.

Para la valoración de la extensión de la enfermedad en la EII, la GLM utilizando ^{99m}Tc-HMPAO es más precisa que con ¹¹¹In.^{282,295} Además, la GLM es especialmente útil para cuantificar la actividad inflamatoria de la EII.²⁸⁷ Las imágenes de captación intestinal anormal detectadas por la gammacámara pueden cuantificarse mediante dos procedimientos: un sistema de gradación visual simple (donde la intensidad de la actividad intestinal es comparada con la captación fisiológica de la médula ósea, el hígado y el bazo)^{296,297} y un segundo método, más sofisticado, basado en el registro computarizado (informatizado).^{298,299} La gradación visual simple puede ser útil para una rápida valoración, aunque su principal inconveniente es la subjetividad, mientras que el método basado en el registro informatizado es objetivo pero puede ser difícil de interpretar debido a la superposición de estructuras como vértebras, pelvis o hígado.³⁰⁰ En general, los trabajos de mayor relieve efectuados en pacientes con EII han encontrado una elevada sensibilidad y especificidad de la GLM con ^{99m}Tc-HMPAO, cuantificada de forma visual, para evaluar la actividad inflamatoria.^{295,300-302}

3.2. APLICACION DE LA GAMMAGRAFIA DE LEUCOCITOS MARCADOS EN LA PANCREATITIS AGUDA.

Como se ha comentado anteriormente, en Medicina Nuclear han sido desarrolladas técnicas para detectar áreas con focos inflamatorios, bien mediante la utilización de compuestos radiomarcados (radiofármacos) o bien mediante el uso de leucocitos marcados con radionúclidos.

En los años 70 se comenzaron a emplear radiofármacos en la evaluación de pacientes con enfermedades pancreáticas, aunque su interpretación estaba limitada por la captación en otros órganos circundantes (como el hígado) y su excreción colónica. Concretamente, en la PA, la aplicación de ^{67}Ga -citrato y Selenio 75 (^{75}Se) metionina no han sido efectivos en la práctica clínica,^{303,304} sin embargo, al añadir ^{99m}Tc -coloide para sustraer la imagen del hígado, el ^{67}Ga -citrato sí presentaba cierta utilidad para diagnosticar, graduar la gravedad, detectar abscesos y monitorizar la respuesta a la terapia en la PA.^{305,306}

Los leucocitos que acuden al área pancreática y su posterior activación juegan un papel preponderante en la patogenia de la PA.^{126,307} Este hecho es la base de la realización de gammagrafías que pretenden detectar y cuantificar los leucocitos acumulados en el área pancreática. La inmunogammagrafía con anticuerpos antigranulocitos y la GLM con ^{111}In han demostrado que en los pacientes con PA grave existe una captación patológica a nivel pancreático.^{113,308-310}

Posteriormente, el ^{99m}Tc fue sustituyendo al ^{111}In en las técnicas gammagráficas que emplean leucocitos marcados, siendo éste el radiofármaco más utilizado en la última década en las GLM para valorar la gravedad de la PA, aunque con resultados dispares. Como veremos a continuación, la GLM con ^{99m}Tc -HMPAO ha sido evaluada tanto en estudios en humanos como en animales de experimentación.

El primer estudio clínico que aplicó leucocitos marcados con ^{99m}Tc -HMPAO en pacientes con PA fue publicado en 1991 por Schölmerich y cols, quienes objetivaron que la GLM era positiva en los casos más graves.³¹¹ Posteriormente, Papós y cols encontraron una buena correlación entre la intensidad de la captación gammagráfica a nivel pancreático y la puntuación pronóstica de Ranson.^{312,313} En otro estudio realizado en 8 pacientes con PA leve tras la realización de una CPRE, en el que Mortensen y cols obtuvieron imágenes gammagráficas en una fase muy precoz de la enfermedad, no se

evidenció ninguna captación del trazador en el área pancreática.³¹⁴ A nivel pancreático, la GLM con ^{99m}Tc-HMPAO ha sido utilizada también para diagnosticar de forma indirecta infecciones en el área pancreática o peripancreática y para diferenciar pseudoquistes pancreáticos estériles de abscesos.^{310,312,313,315}

A nivel experimental, recientemente se han publicado estudios en ratas que evalúan la correlación entre la gravedad de la PA y la activación e infiltración de leucocitos en el páncreas.^{316,317} En estos estudios, la activación de los leucocitos fue evaluada mediante la medición de la actividad mieloperoxidasa (un marcador de la función leucocitaria y de su infiltración en los órganos) en el tejido pancreático, mientras que la infiltración de leucocitos fue cuantificada histológicamente y mediante gammagrafía utilizando leucocitos o un análogo derivado del péptido quimiotáctico nicotinil-hidracina (el cual se une específicamente a los receptores de membrana de los leucocitos) marcados con ^{99m}Tc. Los resultados de estos estudios muestran que en la PA existe una activación y una infiltración de leucocitos en el páncreas, hecho que ocurre con un mayor grado o intensidad en las pancreatitis graves necrotizantes que en las leves edematosas. Adicionalmente, se encontró una buena correlación entre la actividad mieloperoxidasa y la cuantificación gammagráfica de la infiltración leucocitaria del páncreas. Además, en el estudio de Werner y cols se detectó la existencia de captación isotópica a nivel pulmonar en los casos de PA grave, hecho que pone de relieve la extensión extrapancreática del proceso inflamatorio y que podría ser un reflejo de la aparición de complicaciones sistémicas.³¹⁶ También se observó que la existencia de alteraciones en la microcirculación pancreática por el deterioro en la permeabilidad endotelial y en la perfusión capilar, más acusadas en las PA necrotizantes, no afecta a la captación de péptidos quimiotácticos en la zona inflamatoria;³¹⁷ ello sugiere que el acúmulo de leucocitos en el área pancreática parece ser más importante que la estasis sanguínea en la evolución de la enfermedad.

En general, los estudios anteriores demuestran que en la PA existe una acumulación de leucocitos en el área del páncreas. Además, la detección de éste acúmulo mediante gammagrafías de leucocitos radiomarcados sería un signo de mal pronóstico.

ΣΟΚ-ΠΕΔΟ Υ Σ-ΣΠ-ΟΡ-Ε

La PA es una enfermedad con un comportamiento clínico muy variable y que puede presentar en su evolución complicaciones en un porcentaje no despreciable de casos, hecho que obliga a un manejo adecuado desde las primeras fases de su evolución. El cuidado clínico inicial de los pacientes exige disponer de información que nos ayude a detectar qué pacientes pueden presentar complicaciones con posterioridad, con la intención de evitarlas o que éstas sean menos intensas. La metodología actualmente disponible para alcanzar este objetivo incluye el empleo de diferentes índices multifactoriales (clínico-biológicos), parámetros séricos (marcadores de respuesta inflamatoria y productos secretados por el páncreas) y/o estudios radiológicos. Esta metodología presenta importantes limitaciones, bien sea por su obtención de forma tardía tras el diagnóstico de la PA, por su baja sensibilidad y/o especificidad, por la complejidad en su confección, por su no disponibilidad o por sus posibles efectos adversos. En consecuencia, en la actualidad existe un gran interés clínico por disponer de un método no invasivo e inocuo que permita predecir, en las fases iniciales de la enfermedad, la gravedad de la PA.

Se ha comprobado en estudios clínicos y experimentales que, junto a otros factores, la infiltración pancreática por leucocitos y su activación desempeñan un papel importante en la patogenia de la PA desde el inicio de la enfermedad.^{113,115-118,126,132,133} Mediante técnicas de Medicina Nuclear, es posible detectar y cuantificar la actividad leucocitaria existente en el tejido pancreático durante los episodios de PA.^{310-313,315,316}

La **HIPOTESIS DE TRABAJO** del presente estudio mantiene que la GLM con ^{99m}Tc-HMPAO, que cumple con los requisitos de idoneidad (no invasividad, inocuidad, objetividad y fácil aplicación), es útil para predecir la gravedad de la PA.

El **OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO** fijado para aceptar o desechar la hipótesis de trabajo es determinar si la cuantificación de la actividad gammagráfica tras la realización de GLM con ^{99m}Tc-HMPAO en pacientes con PA tiene la capacidad de predecir la gravedad de la PA.

Como **OBJETIVOS SECUNDARIOS**, se pretende:

a) Comparar la GLM con ^{99m}Tc-HMPAO con otros sistemas utilizados en la predicción de la gravedad de la PA:

- Métodos multifactoriales: puntuaciones de Ranson, Glasgow y APACHE-II.
- Parámetro de laboratorio: niveles plasmáticos de PCR.
- Método de imagen: TCRC.

b) Valorar la utilidad de la GLM con ^{99m}Tc -HMPAO como técnica de imagen alternativa a la TCRC para el estadiaje de la PA.

MATERIALIALLY METHODS

1. PACIENTES.

Desde Noviembre de 1999 hasta Mayo de 2002 se incluyeron en el estudio de forma prospectiva a pacientes de ambos sexos ingresados por PA en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. El diagnóstico de PA se basó en criterios universalmente aceptados por la comunidad médica: existencia de síntomas clínicos típicos (dolor epigástrico, náuseas, vómitos) asociados a un aumento de amilasa en plasma por encima del doble del límite alto de la normalidad (amilasa > 440 UI/L) y/o datos típicos de PA en la ecografía o la TC.⁷ En todos los pacientes se valoró el tiempo de evolución de la enfermedad, teniendo en cuenta el día y hora del inicio de los síntomas.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio si cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Estos criterios fueron:

1.1. CRITERIOS DE INCLUSION.

- El episodio motivo del ingreso debía ser el primer episodio de PA.
- Edad igual o superior a 18 años.
- Existencia de indicación clínica de realización de TCRC.
- Prestar consentimiento para participar en el estudio.

1.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Presencia de signos clínicos o radiológicos de pancreatitis crónica (como esteatorrea, calcificaciones pancreáticas, alteraciones morfológicas típicas de los conductos pancreáticos o diabetes mellitus asociada a los anteriores).
- Embarazo.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

2. VARIABLES ESTUDIADAS.

La variable principal del estudio consistió en la medición del grado de captación patológica de leucocitos en el área pancreática, objetivada tras la realización de GLM con ^{99m}Tc -HMPAO.

Otras variables analizadas fueron:

- Demográficas: edad y sexo.
- Etiología de la PA.
- Cálculo de las puntuaciones pronósticas de Ranson, Glasgow y APACHE-II.
- Determinación de los valores plasmáticos de PCR.
- Hallazgos en la TCRC: grado de pancreatitis y presencia de necrosis en el páncreas; además, cálculo del IGTC.
- Aparición de otras complicaciones locales y/o de complicaciones sistémicas.
- Otros datos asociados a la gravedad del episodio, como estancia hospitalaria, necesidad de cirugía y mortalidad.

3. DIAGNOSTICO ETIOLOGICO.

El origen de la PA se consideró biliar cuando en ausencia de otras causas se evidenció la presencia de colelitiasis y/o coledocolitiasis tras realizar ecografía y/o TC. La PA se definió como alcohólica cuando los pacientes admitían un consumo habitual importante de alcohol (más de 40 g/día) o de forma inmediata al inicio de la PA. Otras causas menos frecuentes (hiperlipidemia, neoplasia pancreática, post-CPRE) fueron diagnosticadas a partir de los datos clínicos, biológicos y de imagen adecuados. Cuando durante el ingreso hospitalario no se pudo evidenciar una causa clara de la enfermedad, la PA se tipificó como idiopática.

4. METODOLOGIA DE ESTUDIO.

4.1. ESTRATIFICACION DE LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA.

La PA se clasificó en leve o grave en base a los criterios adoptados en el *Symposium* de Atlanta de 1992.⁷ De acuerdo a estos criterios, la PA se clasificó como grave si se asoció a complicaciones locales (necrosis, absceso o pseudoquiste) y/o complicaciones sistémicas tales como shock (presión arterial sistólica < 90 mmHg), insuficiencia respiratoria (PaO₂ < 60 mmHg), insuficiencia renal (creatinina plasmática > 2 mg/dL, tras rehidratación), hemorragia digestiva (débito > 500 mL/24 horas), coagulación intravascular diseminada (recuento de plaquetas en sangre < 100000 /mm³, fibrinógeno < 1 g/L y concentración plasmática de productos de degradación del fibrinógeno > 80 µg/mL) y alteraciones metabólicas (calcemia < 7,5 mg/dL). La presencia de pseudoquistes se determinó mediante la realización de ecografía o TC abdominales a partir del mes desde el inicio de la enfermedad. Cuando ninguna de estas circunstancias se produjo, la PA fue considerada como leve.

4.2. PREDICCIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA.

A. METODOS MULTIFACTORIALES.

Desde el ingreso en el hospital, de todos los pacientes se obtuvieron los datos y se realizaron las determinaciones necesarias para el cálculo de las puntuaciones pronósticas de Ranson⁴³ y Glasgow modificado⁷³ en las primeras 48 horas (Tablas 2 y 6). Con el fin de estimar la magnitud de la respuesta inflamatoria sistémica, se determinó la puntuación APACHE-II¹⁴⁹ a las 24 horas del ingreso hospitalario. Se consideró que los episodios de PA tendrían un pronóstico grave (es decir, con una mayor riesgo de aparición de complicaciones) si presentaban 3 ó más de los criterios de Ranson o Glasgow modificados u 8 ó más puntos en el sistema APACHE-II.⁷

B. MARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA.

En todos los pacientes se determinó el nivel plasmático de PCR entre 48-72 horas desde el ingreso en el hospital, expresada en miligramos/litro (mg/L) y determinada mediante el reactivo N látex CRP mono por nefelometría (Dade Behring Marburg GMBH, Marburg, Alemania; valor normal < 3 mg/L).³¹⁸ El punto de corte utilizado para predecir la PA grave fue ante valores de PCR > 150 mg/L.⁴⁷

C. METODOS DE IMAGEN.

La estimación de la presencia de complicaciones en el área pancreática o peripancreática se realizó mediante una TCRC a partir de las 72-96 horas desde el inicio de los síntomas de la enfermedad. Ocho pacientes fueron sometidos a una TCRC antes de este intervalo de tiempo por presentar dudas diagnósticas al ingreso; dado que no hubo una indicación clínica que lo justificase, estos pacientes no fueron sometidos a la realización de una segunda TCRC posteriormente.

En todos los casos se siguió el mismo PROTOCOLO para la realización de la TCRC:

Se practicó una TC abdominal antes y tras la administración intravenosa de 120 a 150 mL de contraste no iónico yodado a una velocidad de 3,0 mL/s con un retraso de 60 segundos. Todas las TCRC se realizaron con un escáner multicorte 4x4 (Volume Zoom, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), con los siguientes parámetros: 5 mm de colimación, 2,5 mm de intervalo de reconstrucción y *pitch* de 1,5. Se realizó un barrido craneocaudal con toma de imágenes desde las cúpulas diafragmáticas a la sínfisis del pubis.

Las imágenes fueron analizadas por un radiólogo experto, el cual desconocía los datos clínicos y gammagráficos de los pacientes. Se valoró la presencia de complicaciones en todo el abdomen y se calculó el IGTC.⁵⁵ Para ello se valoró y puntuó el grado de pancreatitis en cinco categorías: grado A, páncreas normal (0 puntos); grado B, agrandamiento focal o difuso del páncreas (1 punto); grado C, anormalidades de la glándula pancreática asociado a inflamación peripancreática (2 puntos); grado D, colecciones líquidas en una sola localización (3 puntos); grado E, dos o más colecciones líquidas y/o presencia de gas en o adyacente al páncreas (4 puntos). Además se valoró de forma visual y aproximada la presencia y extensión de

necrosis pancreática, la cual se categorizó como: sin necrosis (0 puntos), necrosis menor del 30% de la totalidad de la glándula pancreática (2 puntos), necrosis del 30% al 50% (4 puntos) o necrosis mayor del 50% (6 puntos). El IGTC combina, mediante un sumatorio, ambos indicadores pronósticos, obteniéndose una puntuación de 0 a 10 puntos, estableciéndose 3 grados de gravedad: bajo (0 a 3 puntos), medio (4 a 6 puntos) y alto (7 a 10 puntos) (Tabla 13).

5. ESTUDIO GAMMAGRAFICO.

En todos los pacientes se practicó una GLM con ^{99m}Tc-HMPAO durante su estancia en el hospital. El protocolo del estudio gammagráfico se ajustó a las siguientes bases:

5.1. MARCAJE DE LEUCOCITOS.

El marcaje de leucocitos se realizó de acuerdo a los criterios de la Sociedad Española de Radiofarmacia,²⁸⁹ validados por la Real Farmacopea Española, mediante la técnica de Peters y cols,²⁸² que divide el proceso en tres etapas:

A. AISLAMIENTO DE LEUCOCITOS.

1. Con dos jeringas de 50 mL, que contenían 4 mL y 2 mL de ácido citrato dextrosa como anticoagulante, se extrajeron 30 mL y 15 mL de sangre respectivamente de una vía venosa periférica, empleando un catéter de 14-16 G de calibre para evitar la destrucción de células sanguíneas.

2. En dos tubos Falcon de 50 mL, uno rotulado con la letra A con 8 mL de una solución isotónica de hidroxietil almidón al 6%, para favorecer la sedimentación de hematíes, y otro seco rotulado con la letra B, se introdujeron 34 y 17 mL de sangre, respectivamente.

3. Se mezcló mediante inversiones lentas el contenido del tubo A y se dejó sedimentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 minutos

(mínimo: 30 minutos; máximo: 75 minutos). El sobrenadante se separó mediante una pipeta Pasteur obteniéndose un plasma rico en leucocitos y plaquetas (PRLP) y se introdujo en un tubo rotulado con la letra C. Este se centrifugó a 150 g durante 5 minutos a 22 grados centígrados de temperatura, con lo que se obtuvo un concentrado de leucocitos denominado “botón leucocitario”.

4. El tubo B se centrifugó durante 15 minutos a 2000 g y se obtuvo un plasma libre de células (PLC) que se utilizó durante el marcaje y la resuspensión final de las células marcadas.

5. Se extrajo y desechó el plasma sobrenadante del tubo C y se resuspendió el botón leucocitario con 1 mL de PLC, mediante aspiraciones y deposiciones lentas.

B. MARCAJE DEL KIT DE HMPAO CON ^{99m}Tc .

Se añadió al vial de HMPAO (Amersham Internacional plc, patente europea 123504BI y 194843 BI, Amersham UK) 2960 MBq de ^{99m}Tc en un volumen de 4 mL y se diluyó con suero fisiológico estéril si fue preciso para obtener la concentración adecuada. Transcurrido un minuto se efectuó el control de calidad mediante la extracción de cloroformo.

C. MARCAJE DE LEUCOCITOS CON ^{99m}Tc -HMPAO:

1. Se añadió 1 mL de ^{99m}Tc -HMPAO (menos de 740 MBq) al tubo C tras haber resuspendido el botón leucocitario y se agitó suavemente.

2. Se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente.

3. Se centrifugó a 150 g durante 5 minutos. A continuación se extrajo y guardó el sobrenadante para el cálculo del rendimiento de marcaje (descrito más adelante en el paso 6).

4. Se lavó el botón leucocitario ya marcado con 1 mL de PLC y añadimos lentamente este volumen por la pared del tubo para evitar que se desprendiese el botón. Se extrajo el líquido del sobrenadante y se añadió al extraído

en la etapa anterior (paso 3). Se midió la actividad del sobrenadante y del botón leucocitario para determinar el rendimiento de marcaje.

5. Finalmente, resuspendimos el botón leucocitario marcado con 5 mL de PLC y cargamos en una jeringa 4 mL de esta suspensión.

6. Se determinó el rendimiento de marcaje, que fue del 60% y comprobamos la viabilidad de los leucocitos (técnica de Trypan-Blue), que fue del 98%. Posteriormente se reinyectó la solución final al paciente.

5.2. OBTENCION DE LAS IMAGENES GAMMAGRAFICAS.

La adquisición de las imágenes se realizó con una gammacámara convencional Orbiter 75 Digitrac ZLC (Siemens Gammasonic Inc, Erlangen) dotada de un solo cabezal, con colimador de agujeros paralelos para bajas energías. Se adquirieron imágenes de tórax (como control de calidad de la prueba) y de abdomen en proyección anteroposterior a los 30 minutos y las 3 horas de la inyección del trazador. Posteriormente, para caracterizar mejor el páncreas entre el hígado, el bazo y la médula ósea, se realizó una SPECT (del inglés *single-photon emission computed tomography*) abdominal de 360° en matriz de 64 x 64 píxeles, con 64 imágenes de 20 segundos cada una, centrada en mesogastrio.

5.3. VALORACION DE LAS IMAGENES GAMMAGRAFICAS.

La actividad isotópica de las imágenes gammagráficas fue valorada y consensuada por dos médicos del servicio de Medicina Nuclear con amplia experiencia en la realización de esta técnica, los cuales desconocían los datos clínicos, de laboratorio y de la TCRC de los pacientes. El índice de actividad gammagráfico se calculó comparando la captación gammagráfica detectada en el área pancreática con la captación fisiológica de médula ósea, hígado y bazo, de acuerdo a los criterios expuestos en la Tabla 15.³¹⁹

Tabla 15. Valoración de la actividad gammagráfica a nivel pancreático. ³¹⁹	
Grados	Captación isotópica pancreática
0	Ausente
1	≤ Médula ósea
2	> Médula ósea y ≤ hígado
3	> Hígado y ≤ bazo

6. ANALISIS ESTADISTICO.

El análisis descriptivo de las diferentes variables estudiadas en los pacientes incluyó medias, medianas, desviaciones estándar y rangos para las variables continuas y frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) en los demás casos.

Para comprobar la normalidad en la distribución de las variables continuas se utilizó el test de Saphiro-Wilks, excepto cuando el tamaño muestral de los grupos de comparación fue superior a 30 individuos. Cuando la variable a contrastar fue continua y se pudo asumir normalidad se utilizó el test de la *t* de Student; si no se pudo asumir normalidad se utilizó el test de la U de Mann-Whitney. Cuando la variable a contrastar fue categórica se utilizó la prueba de la Ji cuadrado de Pearson (χ^2) o el test exacto de Fisher cuando la frecuencia esperada fue menor de 5 en más del 20% de las celdas.

Se comparó la capacidad discriminativa de los sistemas multifactoriales, la PCR, la TCRC y la GLM respecto a la gravedad del episodio de PA. Para ello se utilizó el área bajo la curva ROC (del inglés *receiver operating characteristic curve*), que es igual a 0,5 cuando la correspondiente prueba no discrimina mejor que el azar y alcanza el valor 1 cuando discrimina perfectamente; usualmente se considera que la capacidad discriminativa es aceptable a partir de valores del área bajo la curva ROC de 0,75 ó 0,80.³²⁰

Además, se calculó la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) y el coeficiente de probabilidad de cada una de las variables. También se cuantificó el riesgo de presentar una PA grave mediante el cálculo de la *odds ratio* por técnica de regresión logística. Para la GLM, se calculó también la sensibilidad y la especificidad para cada nivel de actividad gammagráfica. Posteriormente, se realizó un análisis bivariante atendiendo a si se produjo captación gammagráfica pancreática o no y al nivel de captación al realizar la GLM.

Considerando a los distintos sistemas pronósticos como la técnica de elección para la detección de las PA graves, se calculó la sensibilidad y especificidad de la GLM para detectar PA graves según estos criterios: los valores de referencia empleados para detectar las PA predictivamente graves fueron, para los sistemas

multifactoriales, unas puntuaciones de Ranson ≥ 3 , Glasgow ≥ 3 y/o APACHE-II ≥ 8 ; para la PCR, un valor en plasma ≥ 150 mg/L; y para los hallazgos de la TCRC, un grado de inflamación de Balthazar D-E y/o la presencia de hipoperfusión en el páncreas compatible con necrosis y/o un IGTC > 3 puntos.^{7,47,279}

Con el objetivo de valorar la utilidad de la GLM como técnica alternativa a la TCRC para el estadiaje de la PA, se seleccionaron los pacientes en los que se hubiese realizado la TCRC tras los 3 primeros días de evolución de la enfermedad, la GLM dentro de los primeros 7 días de evolución y con un intervalo entre la realización de la TCRC y la GLM de ± 2 días. Debido al menor número de pacientes que cumplieron estos criterios, los grados de pancreatitis de la TCRC fueron agrupados en tres categorías de severidad creciente (A, B-C, D-E) y la necrosis pancreática fue categorizada en presente o ausente, mientras que los grados de GLM se agruparon en 0, 1 y 2-3 (es decir, se agruparon los pacientes con una afectación más intensa en la GLM). Para comparar el IGTC y la GLM se realizó la prueba de Kruskal-Wallis. En estos pacientes también se comparó la GLM con los niveles séricos de PCR mediante un análisis de la varianza (ANOVA). Además, se estimaron los estadísticos Gamma de Goodman y Rho de Spearman con la intención de medir, respectivamente, la correlación entre la GLM y el IGTC y la GLM y los niveles séricos de PCR. La concordancia entre la GLM y la TCRC se estimó mediante los estadísticos Cohen y kappa ponderado. Se calculó la sensibilidad, la especificidad y el cociente de probabilidad de cada grado de actividad gammagráfica para detectar un daño pancreático importante (es decir, grado D-E de Balthazar y/o la presencia de necrosis pancreática). Además, con este mismo objetivo, se calculó el área bajo la curva ROC [y su intervalo de confianza del 95% (IC95%)] de la GLM y de la PCR.

La comparación entre las áreas bajo la curva ROC se realizó mediante el comando *roccomp* de STATA 8.0 (StataCorp LP, College Station, Texas), prueba basada en el algoritmo de DeLong y cols, el cual considera que la correlación presenta un diseño pareado.³²¹

Para la descripción de los datos y su análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS (del inglés *Statistical Package for the Social Sciences*, versión 9.0; SPSS Inc., Chicago, IL), considerando como significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULT ADDS

1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES.

En el estudio se incluyeron un total de 92 pacientes con PA. De ellos, 59 (64,1%) eran hombres y 33 (35,9%) mujeres. La edad media fue de 59 años (rango: 20-96 años); por sexos, la edad media fue de 56 años en los hombres (rango: 22-96 años) y de 64 años en las mujeres (rango: 20-89 años).

La etiología biliar fue la más frecuente (42 casos; 45,7%), seguida de la alcohólica (23 casos; 25%). En el resto de pacientes, la PA se debió a hipertrigliceridemia (6 casos; 6,5%), CPRE (4 casos; 4,3%) y neoplasia pancreática (3 casos; 3,3%). La PA fue considerada idiopática en 14 pacientes (15,2%).

Respecto a la gravedad del episodio, la PA fue leve en 79 pacientes (85,9%) y grave en 13 pacientes (14,1%). Las complicaciones que presentaron los pacientes con PA grave fueron: necrosis pancreática (11 pacientes), pseudoquiste pancreático (dos pacientes), hipocalcemia (un paciente) e insuficiencia respiratoria (un paciente). Ningún caso precisó tratamiento en UCI, pues todos los pacientes respondieron a las medidas terapéuticas habituales en la sala de hospitalización. Los pacientes con pseudoquistes pancreáticos no requirieron una intervención terapéutica posterior en ningún caso. No hubo ningún fallecimiento debido a la PA.

En la Tabla 16 se muestran las características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes, agrupados de acuerdo a la gravedad de la PA. En algunos parámetros hubo diferencias estadísticamente significativas: los pacientes con PA grave presentaron al ingreso un mayor recuento leucocitario en sangre, unos valores de hemoglobina y de LDH más altos y una mayor estancia hospitalaria.

En conjunto, la puntuación de Ranson fue ≥ 3 en 18 pacientes (19,6% del total), la de Glasgow ≥ 3 en 28 pacientes (30,4%) y la APACHE-II ≥ 8 en 9 pacientes (9,8%). La PCR en plasma fue ≥ 150 mg/L en 29 pacientes (31,5%). El IGTC fue ≥ 4 en 22 pacientes (24%).

Tras la realización de la GLM con ^{99m}Tc-HMPAO, 43 de los 92 pacientes (46,7%) presentaron captación patológica del trazador a nivel pancreático (gammagrafía positiva). De ellos, la gammagrafía fue de grado 1 en 24 pacientes (26,1%), de grado 2 en 14 pacientes (15,2%) y de grado 3 en 5 pacientes (5,4%)

Tabla 16 Características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes en función de la gravedad de la pancreatitis aguda (PA) *			
Característica	PA leve (n=79)	PA grave (n=13)	Valor p ^T
Sexo: n (%)			
Hombre	52 (65,8)	7 (53,8)	0,534 ^F
Mujer	27 (34,2)	6 (46,2)	
Etiología: n (%)			
Biliar	38 (48,1)	4 (30,8)	0,161 ^P
Alcohol	17 (21,5)	6 (46,2)	
Otras	24 (30,4)	3 (23,1)	
Edad (años)	58,80 (18,88)	60,08 (16,57)	0,819
Estancia hospitalaria (días)	8,05 (2,78)	18,38 (3,95)	< 0,001
Amilase (UI/L)	2739,42 (2706,48)	3121,62 (3356,51)	0,650
Amilasa (UI/L)	12964,99 (13235,41)	22397,64 (35629,13)	0,405
Lipasa (UI/L)	1250,18 (1668,79)	2134,67 (1683,31)	0,091
Creatinina (mg/dL)	0,89 (0,29)	1,22 (0,93)	0,237
Urea (mg/dL)	34,62 (13,39)	48,00 (38,61)	0,239
Glucosa (mg/dL)	140,58 (54,83)	157,15 (74,17)	0,341
AST (mg/dL)	86,13 (134,06)	80,15 (74,13)	0,876
ALT (mg/dL)	121,67 (167,05)	130,31 (150,01)	0,861
Hemoglobina (g/dL)	14,76 (1,73)	15,48 (0,82)	0,022
Hematocrito (%)	42,80 (4,27)	44,50 (3,40)	0,177
Leucocitos (células/mm ³)	11967 (4723)	15231 (2240)	0,017
LDH (UI/L)	374,92 (182,57)	576,15 (224,44)	0,001
Tiempo de protrombina (segundos)	13,91 (2,25)	14,01 (1,77)	0,876
Calcio (mg/dL)	9,10 (0,59)	8,83 (1,14)	0,412
Albúmina (g/dL)	3,55 (0,50)	3,39 (0,69)	0,312

* Los valores son: media (desviación estándar). ^T: Test de la *t* de Student; ^F: Test exacto de Fisher; ^P: Test de la Ji Cuadrado de Pearson. AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: láctico deshidrogenasa.

(Figuras 1 y 2). En los restantes 49 pacientes (53,3%), la gammagrafía fue negativa (actividad gammagráfica de grado 0).

La TCRC y la GLM se realizaron en torno al quinto día de media desde el inicio de los síntomas (mediana = 4 días y percentil 25-75 = 3-6 días para ambos parámetros, con un rango de 0-13 y 0-18 días, respectivamente). La TCRC se realizó antes de las 72 horas de evolución de los síntomas en 8 casos por la existencia de dudas diagnósticas.

2. ANALISIS DE LOS RESULTADOS EN FUNCION DE LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA.

Cuando analizamos los métodos de predicción de la gravedad de la PA y los hallazgos de la GLM según la gravedad del episodio, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de todos ellos; estas diferencias son más acusadas para la PCR, el IGTC y la GLM (Tabla 17).

En la Tabla 18 se muestra la distribución de los pacientes según la gravedad y los hallazgos en las pruebas realizadas, comprobándose la existencia de una mayor proporción de pacientes con puntuaciones elevadas entre los que presentaron finalmente una PA grave. La GLM de grado 0 y 1 fue la característica habitual en las PA leves y la GLM de grado 2 y 3 en las PA graves.

En la Tabla 19 se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de cada método pronóstico y de la GLM para detectar PA graves. Se puede apreciar que todos los sistemas analizados presentan unos VPN elevados, siendo el VPP de la GLM el más alto, con unos valores de sensibilidad y especificidad de la GLM por encima del 80%. En la Figura 3 se puede observar que el valor del área bajo la curva ROC es mayor en el IGTC (es decir, es la prueba de mayor exactitud diagnóstica), teniendo la PCR y la GLM un potencial similar para diagnosticar la PA grave, algo más elevado que el de los métodos multifactoriales.

Una vez se categorizaron las variables, los resultados del modelo de regresión logística se muestran en la Tabla 20, así como sus cocientes de probabilidad y el área bajo la curva ROC (IC del 95%); la similitud de estas áreas con las originales (Figura 3) nos indica que el nivel de los puntos de corte es adecuado.

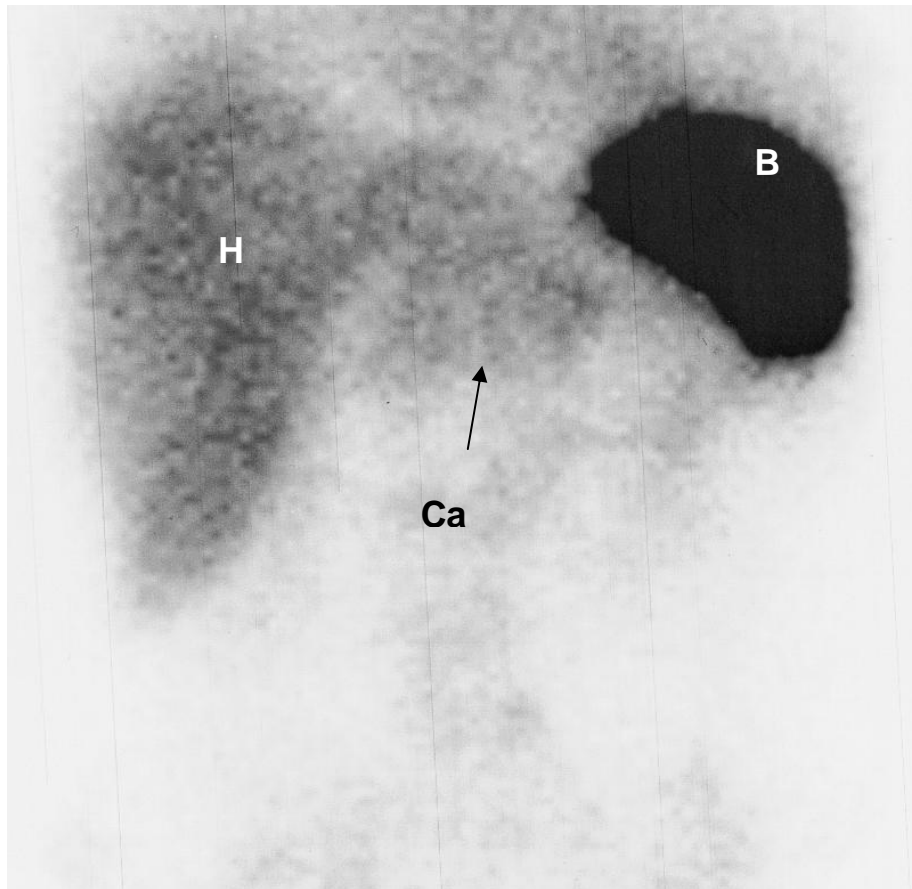


Figura 1. Gammagrafía abdominal anteroposterior de leucocitos marcados con ^{99m}Tc -HMPAO a las 3 horas de la inyección del trazador en un paciente con pancreatitis aguda, que muestra actividad isotópica de grado 1 en la cabeza (Ca) del páncreas. (H = hígado, B = bazo).

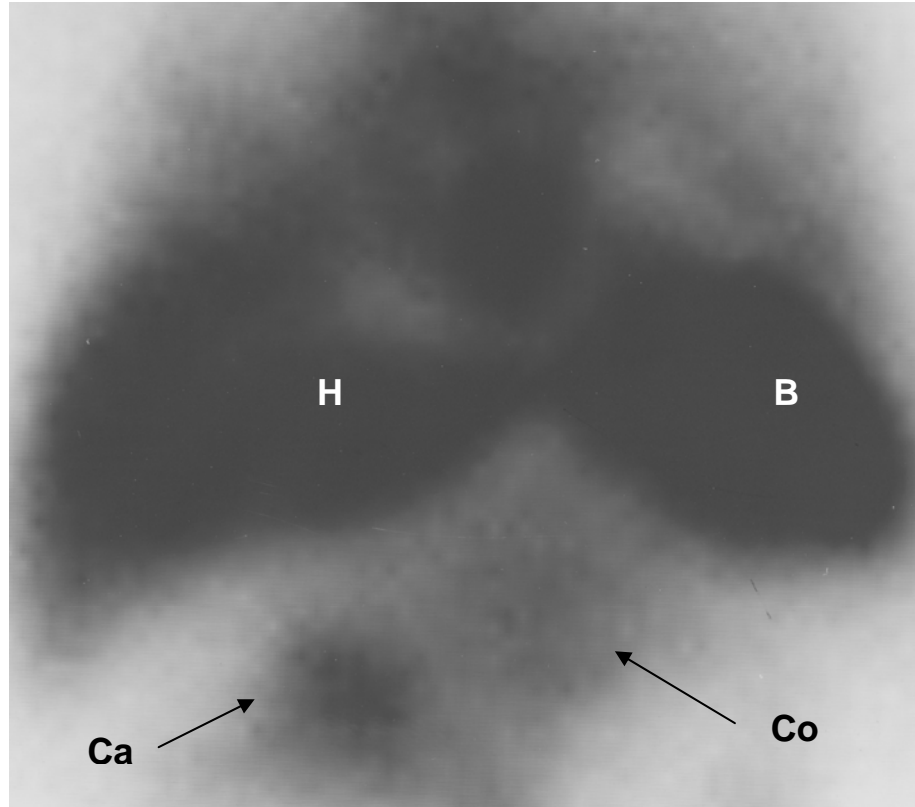


Figura 2. Gammagrafía abdominal anteroposterior de leucocitos marcados con ^{99m}Tc -HMPAO a las 3 horas de la inyección del trazador en un paciente con pancreatitis aguda, que muestra una actividad isotópica de grado 3 en la cabeza (Ca) y de grado 2 en el cuerpo y cola (Co) del páncreas. (H = hígado, B = bazo).

Tabla 17. Valores promedio (desviación estándar) de las puntuaciones de los sistemas multifactoriales, la concentración plasmática de la proteína C reactiva (PCR), el índice de gravedad por tomografía computarizada (IGTC) y el grado de captación pancreática de la gammagrafía de leucocitos marcados (GLM) en función de la gravedad de la pancreatitis aguda (PA).			
Variable	PA leve (n=79)	PA grave (n=13)	Valor p ^T
Puntuación de Ranson	1,41 (1,12)	2,31 (1,18)	0,009
Puntuación de Glasgow	1,62 (1,21)	2,92 (1,61)	0,001
Puntuación APACHE-II	3,92 (2,41)	6,31 (2,59)	0,002
PCR (mg/L)	104,00 (111,93)	257,00 (122,28)	< 0,001
IGTC	1,29 (1,50)	6,15 (1,72)	< 0,001
GLM	0,52 (0,75)	2,00 (0,82)	< 0,001

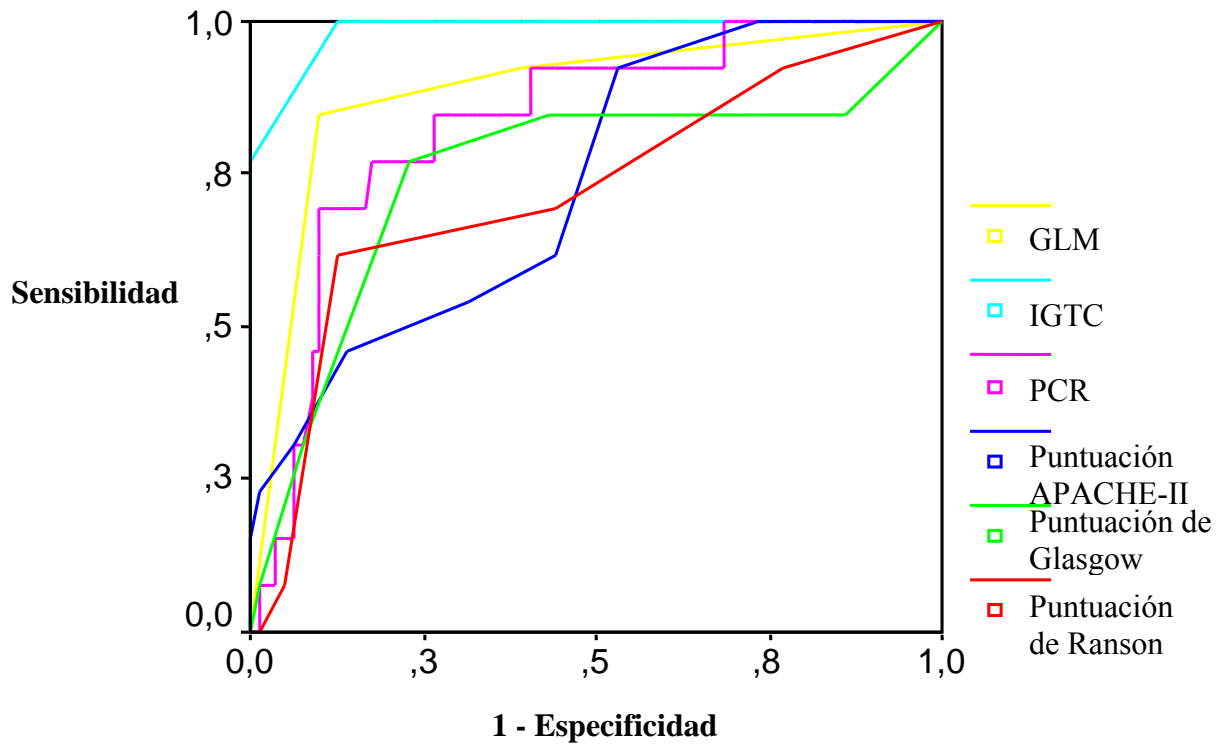
^T: Test de la *t* de Student. APACHE-II: *acute physiology and chronic health evaluation-II*.

Tabla 18. Distribución del número (%) de pacientes según la gravedad de la pancreatitis aguda (PA) y según los resultados de los sistemas multifactoriales, de la proteína C reactiva (PCR), de la tomografía computarizada realizada con contraste (TCRC) y de la gammagrafía de leucocitos marcados (GLM).			
Variable	PA leve (n=79)	PA grave (n=13)	Valor p ^T
Ranson ≥ 3 puntos	10 (12,7)	8 (61,5)	0,005
Glasgow ≥ 3 puntos	18 (22,8)	10 (76,9)	< 0,001
APACHE-II ≥ 8 puntos	5 (6,3)	4 (30,8)	0,096
PCR ≥ 150 mg/L	19 (24,1)	10 (76,9)	< 0,001
TCRC.			
IGTC > 3 puntos	21 (26,6)	13 (100)	< 0,001^F
Grado de pancreatitis:			
A	39 (49,4)	0	
B	9 (11,4)	0	
C	11 (13,9)	1 (7,7)	< 0,001^E
D	10 (12,7)	0	
E	10 (12,7)	12 (92,3)	
Necrosis pancreática:			
Ausente	79 (100)	2 (15,4)	
< 30%	0	8 (61,5)	< 0,001^E
30-50%	0	2 (15,4)	
> 50%	0	1 (7,7)	
GLM:			
Grado 0	48 (60,8)	1 (7,7)	
Grado 1	23 (29,1)	1 (7,7)	
Grado 2	6 (7,6)	8 (61,5)	< 0,001^P
Grado 3	2 (2,5)	3 (23,1)	

^T: Test de la *t* de Student; ^F: Test exacto de Fisher; ^E: Test exacto (bilateral); ^P: Test de la Ji Cuadrado de Pearson. APACHE-II: *acute physiology and chronic health evaluation-II*; IGTC: índice de gravedad por tomografía computarizada.

Tabla 19. Valores de sensibilidad (Sn) y especificidad (Ep) y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) de los sistemas multifactoriales, la concentración plasmática de la proteína C reactiva (PCR), el índice de gravedad por tomografía computarizada (IGTC) y el grado de captación pancreática de la gammagrafía de leucocitos marcados (GLM) para detectar pancreatitis aguda grave.				
Variable	Sn (%)	Ep (%)	VPP (%)	VPN (%)
Puntuación de Ranson ≥ 3	61,5	87,3	44,4	93,2
Puntuación de Glasgow ≥ 3	76,9	77,2	35,7	95,3
Puntuación APACHE-II ≥ 8	30,8	93,7	22,2	97,3
PCR ≥ 150 mg/L	76,9	75,9	34,5	95,2
IGTC ≥ 4 puntos	100	73,4	39,4	100
GLM ≥ 2 puntos	84,6	89,9	57,9	97,3

APACHE-II: *acute physiology and chronic health evaluation-II*.



Variable	Área bajo la curva ROC (IC95%)
GLM	0,886 (0,777-0,994)
IGTC	0,985 (0,964-1,000)
PCR	0,833 (0,721-0,944)
Puntuación APACHE-II	0,736 (0,598-0,873)
Puntuación de Glasgow	0,751 (0,579-0,923)
Puntuación de Ranson	0,720 (0,556-0,883)

Figura 3. Representación de las áreas bajo la curva ROC de los sistemas multifactoriales, la concentración plasmática de proteína C reactiva (PCR), el índice de gravedad por tomografía computarizada (IGTC) y el grado de captación pancreática de la gammagrafía de leucocitos marcados (GLM) en función de la gravedad de la pancreatitis aguda.

APACHE-II: *acute physiology and chronic health evaluation-II*. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 20. Resultados del modelo de regresión logística, cocientes de probabilidad (CP) y áreas bajo la curva ROC de las puntuaciones pronósticas y de la gammagrafía de leucocitos marcados en los pacientes con pancreatitis aguda (PA).						
Variable	PA leve (n)	PA grave (n)	Coefficiente	Odds ratio (IC95%)	CP (IC95%)	Curva ROC (IC95%)
Puntuación de Ranson < 3	69	5	-	1	0,44 (0,22-0,88)	0,744 (0,579-0,909)
Puntuación de Ranson ≥ 3	10	8	2,40	11,03 (3,01-40,47)	4,86 (2,36-10,00)	
Puntuación de Glasgow < 3	61	3	-	1	0,30 (0,11-0,81)	0,771 (0,627-0,914)
Puntuación de Glasgow ≥ 3	18	10	2,42	11,29 (2,80-45,50)	3,38 (2,04-5,59)	
Puntuación APACHE-II < 8	74	9	-	1	0,74 (0,51-1,07)	0,622 (0,439-0,805)
Puntuación APACHE-II ≥ 8	5	4	1,88	6,58 (1,48-29,06)	4,86 (1,50-15,47)	
PCR < 150 (mg/L)	60	3	-	1	0,30 (0,11-0,83)	0,764 (0,621-0,908)
PCR ≥ 150 (mg/L)	19	10	2,35	10,53 (2,62-42,24)	3,20 (1,96-5,23)	
IGTC < 4	58	0	NC	NC	0,00 (NC-NC)	0,969 (0,929-1,009)
IGTC ≥ 4	21	13	NC	NC	3,76 (2,61-5,43)	
GLM 0-1	71	2	-	1	0,17 (0,05-0,61)	0,872 (0,752-0,993)
GLM 2-3	8	11	3,89	48,81 (9,15-260,41)	8,36 (4,16-16,77)	

APACHE-II: *acute physiology and chronic health evaluation-II*; PCR: proteína C reactiva; IGTC: índice de gravedad por tomografía computarizada; GLM: gammagrafía de leucocitos marcados; IC95%: intervalo de confianza al 95%. NC: no calculable.

En la Tabla 20 se puede comprobar que los pacientes con unas puntuaciones de Ranson ≥ 3 , Glasgow ≥ 3 y APACHE-II ≥ 8 presentan un riesgo de presentar una PA grave 11, 11 y 6 veces mayor, respectivamente, que el resto de pacientes con puntuaciones menores. El riesgo de presentar una PA grave es 10 veces mayor en los pacientes con una PCR ≥ 150 mg/L que en los que no superan este valor. Dado que los hallazgos de la TCRC proporcionan un dato crítico para el diagnóstico de PA grave en nuestros pacientes, se obtiene un enorme valor en el cálculo de la *odds ratio* entre el IGTC y la gravedad de la PA que carece de utilidad. Por último, los pacientes con una GLM de grado 2-3 presentan un riesgo de presentar una PA grave casi 50 veces superior al resto de pacientes. Con ello se puede afirmar que la GLM permite predecir la presencia de PA grave con una mayor capacidad que el resto de parámetros clínico-analíticos; como es lógico, la TCRC es la prueba más precisa con este propósito, pues la gravedad de la PA en la mayoría de los pacientes ha dependido fundamentalmente de la presencia de complicaciones locales (en especial, la existencia de necrosis pancreática).

Los valores de sensibilidad, especificidad y el cociente de probabilidad de cada uno de los grados de la GLM para detectar la PA grave se muestran en la Tabla 21. Los grados 2 y 3 presentan unos valores mucho más elevados que los grados 0 y 1.

3. ANALISIS DE LOS RESULTADOS EN FUNCION DEL GRADO DE CAPTACION ISOTOPICA PANCREATICA.

El análisis de las variables predictivas de la gravedad de la PA en función de la positividad o negatividad de la GLM, puso de manifiesto que sólo se produjeron diferencias estadísticamente significativas en los valores de la PCR y del IGTC (Tabla 22).

Los niveles séricos de PCR fueron mayores de forma significativa en los pacientes con GLM positiva que en aquellos con GLM negativa (media \pm DE: $173,33 \pm 131,54$ vs $83,76 \pm 102,83$ mg/L, respectivamente; $p = 0,001$); estas diferencias fueron debidas a una mayor concentración sérica de PCR en los pacientes

Tabla 21. Valores de sensibilidad (Sn), especificidad (Ep) y coeficiente de probabilidad (CP), con su intervalo de confianza al 95% (IC95%), de cada grado de la gammagrafía de leucocitos marcados para detectar la pancreatitis aguda grave.			
Captación gammagráfica pancreática	Sn (%)	Ep (%)	CP (IC95%)
Grado 0	7,7	39,2	0,13 (0,02-0,84)
Grado 1	7,7	70,9	0,26 (0,04-1,80)
Grado 2	66,7	92,4	8,10 (3,36-19,55)
Grado 3	75,0	97,5	9,15 (1,68-49,42)

Tabla 22. Valores [media (desviación estándar)] de las variables predictivas de gravedad en función de la presencia o ausencia de captación isotópica pancreática.			
Variable	GLM negativa (n = 49)	GLM positiva (n = 43)	Valor p ^T
Puntuación de Ranson	1,51 (1,12)	1,56 (1,22)	0,845
Puntuación de Glasgow	1,59 (1,14)	2,05 (1,53)	0,113
Puntuación APACHE-II	4,27 (2,66)	4,26 (2,48)	0,986
PCR (mg/L)	83,76 (102,83)	173,33 (131,54)	0,001
IGTC	0,78 (1,36)	3,35 (2,37)	< 0,001

^T: Test de la *t* de Student. GLM: gammagrafía de leucocitos marcados; APACHE-II: *acute physiology and chronic health evaluation-II*; PCR: proteína C reactiva; IGTC: índice de gravedad por tomografía computarizada.

con captación pancreática isotópica de grado 2-3 que en aquellos con captaciones de grado 0-1 (Figura 4).

Los pacientes con gammagrafía positiva mostraron asimismo valores más elevados en el IGTC que los pacientes con gammagrafía negativa (media \pm DE: $3,35 \pm 2,37$ vs $0,78 \pm 1,36$ puntos, respectivamente; $p < 0,001$).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el grado de captación gammagráfica y el grado de daño pancreático detectado por el IGTC (Tabla 23). Los resultados de la TCRC pusieron de manifiesto la existencia de una relación estadísticamente significativa del grado de captación pancreática tanto con el grado de pancreatitis como con el porcentaje de necrosis (Tabla 24). Así, los pacientes con una captación de grado 0 presentaron con mayor frecuencia PA grado A, mientras que los pacientes con captación 2-3 tuvieron con más frecuencia PA grado D-E, existiendo una distribución uniforme en el caso de una GLM de grado 1. Por otra parte, prácticamente todos los pacientes con GLM grado 0-1 no mostraron necrosis pancreática, mientras que casi todos los pacientes con necrosis presentaron una GLM grado 2-3.

El análisis del momento de realización de la GLM desde el inicio de los síntomas en función de su resultado positivo o negativo no mostró diferencias significativas ($p = 0,760$; test de la t de Student); según si la GLM fue positiva o no, la mediana fue de 4 y 5 días y el percentil 25-75 fue 3-7 días y 4-6 días (rango = 1-12 y 1-18 días) desde el inicio de los síntomas, respectivamente. Sin embargo, existió una tendencia próxima a la significación estadística a realizar la TCRC de forma más precoz en los casos con GLM positiva (media = 4,34 días, mediana = 4 días, percentil 25-75 = 3-6 días, rango = 1-9 días) que en los casos con GLM negativa (media = 5,28 días, mediana = 5 días, percentil 25-75 = 4-6 días, rango = 1-13 días) ($p = 0,054$; test de la t de Student).

Se obtuvo una correlación estadísticamente significativa entre la GLM y los valores del IGTC y la PCR, pero no con el resto de puntuaciones pronósticas (Tabla 25).

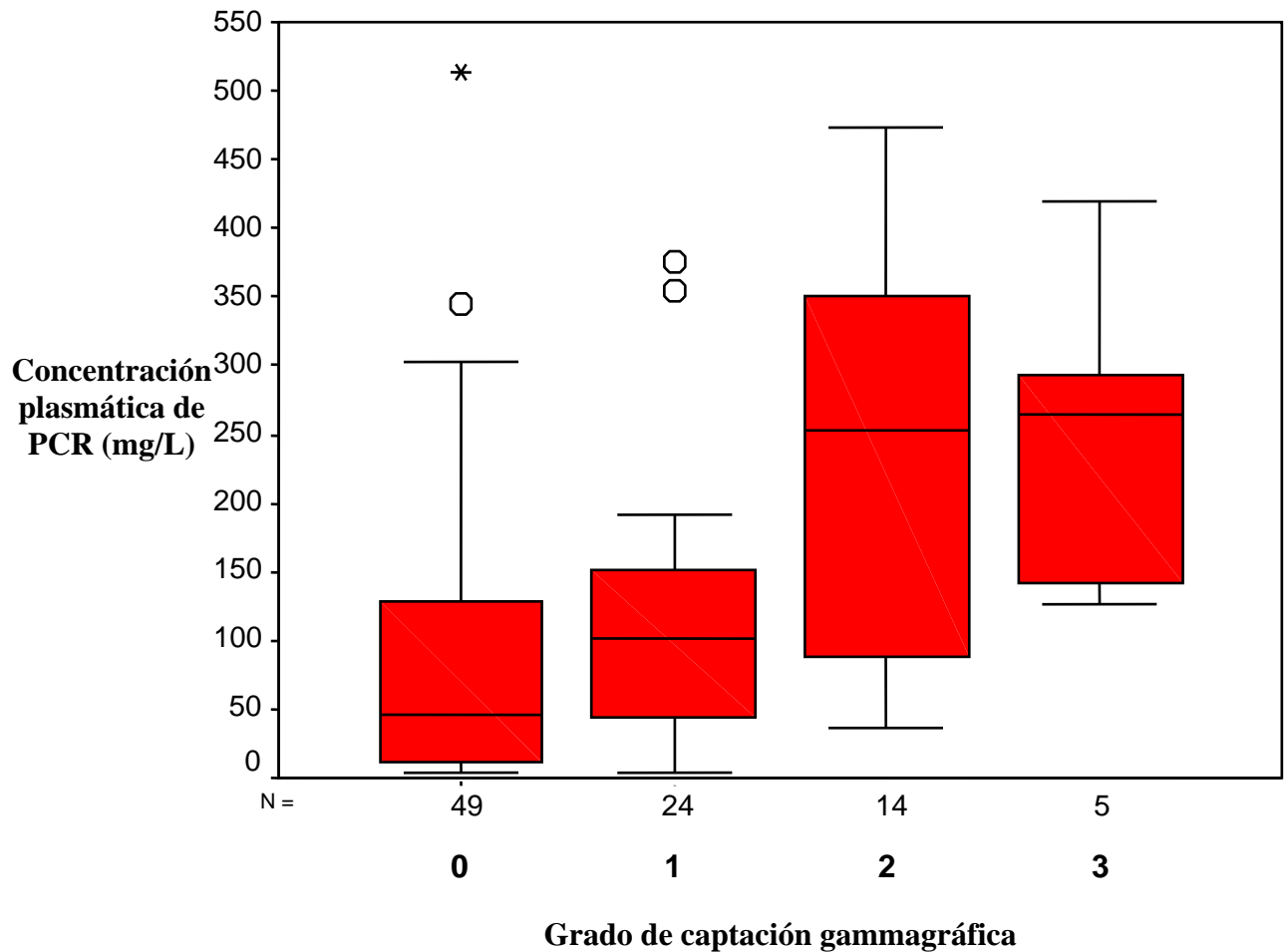


Figura 4. Concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva (PCR) en los pacientes con pancreatitis aguda clasificados en función del grado de captación isotópica pancreática. Cajas: percentiles 25-75; línea de la caja: mediana; barras exteriores: 1,5 veces el rango intercuartílico. Los valores por fuera de 1,5 veces el rango intercuartílico se muestran de forma individual. Prueba de Kruskal-Wallis: $p < 0,001$.

Tabla 23. Distribución de los pacientes según el índice de gravedad por tomografía computarizada (IGTC) y el grado de captación isotópica pancreática.				
Captación isotópica pancreática	IGTC			Valor p*
	Bajo	Medio	Alto	
Grado 0	45	4	0	< 0,001
Grado 1	19	5	0	
Grado 2	4	8	2	
Grado 3	2	2	1	

* Test exacto (bilateral).

Tabla 24. Distribución de los pacientes según los hallazgos de la tomografía computarizada realizada con contraste (grado de pancreatitis y porcentaje de necrosis de la glándula pancreática) y el grado de captación isotópica pancreática.											
Captación isotópica pancreática	Grado de pancreatitis						Necrosis pancreática				
	A	B	C	D	E	Valor p*	Ausente	<30%	30-50%	>50%	Valor p*
Grado 0	34	4	4	2	5	< 0,001	49	0	0	0	< 0,001
Grado 1	4	4	7	5	4		23	1	0	0	
Grado 2	1	1	0	2	10		7	5	2	0	
Grado 3	0	0	1	1	3		2	2	0	1	

* Test exacto (bilateral).

Tabla 25. Correlación entre la gammagrafía de leucocitos marcados y las variables predictivas de gravedad de la pancreatitis aguda.		
Variable	Coefficiente de correlación *	Valor p
Puntuación de Ranson	0,077	0,466
Puntuación de Glasgow	0,175	0,094
Puntuación APACHE-II	0,006	0,958
PCR (mg/L)	0,474	< 0.001
IGTC	0,661	< 0.001

* Coeficiente de correlación Rho de Spearman. APACHE-II: *acute physiology and chronic health evaluation-II*; PCR: proteína C reactiva; IGTC: índice de gravedad por tomografía computarizada.

4. ANALISIS DE LOS RESULTADOS EN FUNCION DE LAS PUNTUACIONES DE LAS VARIABLES PREDICTIVAS DE GRAVEDAD.

El análisis se efectuó agrupando los pacientes en función del valor obtenido en las diferentes variables pronósticas de la gravedad de la PA: los sistemas multifactoriales, la concentración plasmática de PCR y los hallazgos de la TCRC. El pronóstico de la PA se categorizó como leve o grave según los puntos de corte de cada variable recomendados en la literatura.^{7,47,279}

4.1. PRONOSTICO DE LA PANCREATITIS AGUDA EN FUNCION DE LOS SISTEMAS MULTIFACTORIALES.

La PA fue considerada predictivamente grave cuando cualquiera de los tres sistemas multifactoriales evaluados presentaron una puntuación elevada: es decir, una puntuación de Ranson ≥ 3 y/o de Glasgow ≥ 3 y/o APACHE-II ≥ 8 . En la Tabla 26 se muestran los valores del resto de parámetros pronósticos y de la GLM de estos pacientes. Los valores promedio de la PCR, del IGTC y de la GLM fueron superiores de forma significativa en las PA de pronóstico grave.

Según los hallazgos de la TCRC, los pacientes con pronóstico leve tenían una mayor probabilidad de presentar una PA de grado A y ausencia de necrosis pancreática. En los pacientes con pronóstico grave hubo una distribución más homogénea del grado de pancreatitis A-E, mientras que un tercio de ellos sí presentaron necrosis pancreática (Tabla 27).

La GLM fue positiva en 20/35 pacientes con pronóstico grave (57,2%) y en 23/57 (40,4%) de los que tenían un pronóstico leve. En la Tabla 28 se especifican estos resultados según los grados de la captación de la GLM, apreciándose una tendencia, aunque no significativa, a presentar una mayor grado de captación isotópica en las PA de pronóstico grave que en las de pronóstico leve.

4.2. PRONOSTICO DE LA PANCREATITIS AGUDA EN FUNCION DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE PROTEINA C REACTIVA.

En este caso, la PA fue considerada de pronóstico grave cuando el valor de la

Tabla 26. Valores de la proteína C reactiva (PCR), del índice de gravedad por tomografía computarizada (IGTC) y de la gammagrafía con leucocitos marcados (GLM) de los pacientes con Pancreatitis Aguda (PA) en función del pronóstico del episodio dado por las puntuaciones de los sistemas multifactoriales.			
Variable	PA con pronóstico leve (n=57)	PA con pronóstico grave (n=35)	Valor p ^T
PCR (mg/L) *	79,67 (93,34)	200,46 (134,34)	< 0,001
IGTC*	1,40 (1,70)	2,91 (2,79)	0,006
GLM*	0,54 (0,76)	1,03 (1,07)	0,023

* Media (Desviación Estándar). ^T: Test de la *t* de Student.

Tabla 27. Distribución de los pacientes según los hallazgos de la tomografía computarizada realizada con contraste (grado de pancreatitis y porcentaje de necrosis de la glándula pancreática) y según el pronóstico de la Pancreatitis Aguda (PA) dado por las puntuaciones de los sistemas multifactoriales.											
Pronóstico de la PA	Grado de pancreatitis						Necrosis pancreática				
	A	B	C	D	E	Valor p*	Ausente	<30%	30-50%	>50%	Valor p*
Leve	27	8	7	6	9	0,100	55	2	0	0	0,002
Grave	12	1	5	4	13		26	6	2	1	

* Test exacto (bilateral)

Tabla 28. Distribución de los pacientes según el pronóstico de la pancreatitis aguda (PA) dado por los métodos multifactoriales y según el grado de captación en la gammagrafía de leucocitos marcados.			
Captación isotópica pancreática	PA con pronóstico leve	PA con pronóstico grave	Valor p *
Grado 0	34	15	0,064
Grado 1	16	8	
Grado 2	6	8	
Grado 3	1	4	

* Test exacto (bilateral).

concentración plasmática de PCR fue ≥ 150 mg/L. En la Tabla 29 se muestran las puntuaciones de los factores multifactoriales, del IGTC y de la GLM en los pacientes, las cuales fueron mayores de forma significativa en los pacientes con pronóstico grave.

Según los hallazgos de la TCRC, los pacientes con pronóstico leve tenían una mayor probabilidad de presentar una PA de grado A y ausencia de necrosis pancreática mientras que los pacientes con pronóstico grave solían presentar grados más elevados de afectación pancreática y aproximadamente un tercio de ellos mostraron signos compatibles con necrosis pancreática (Tabla 30).

La GLM fue positiva en 20/29 (69,0%) de los pacientes con pronóstico grave y en 23/63 (36,5%) de los que tenían un pronóstico leve. En la Tabla 31 se especifican estos resultados según los grados de la GLM; se puede apreciar que la gran mayoría de pacientes con pronóstico leve no presentaban captación isotópica pancreática o ésta era de grado 1, mientras que los pacientes con pronóstico grave presentaron grados de captación gammagráfica de forma más homogénea.

4.3. PRONOSTICO DE LA PANCREATITIS AGUDA EN FUNCION DE LOS HALLAZGOS DE LA TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA REALZADA CON CONTRASTE.

Para este análisis se consideró que la PA era de pronóstico grave cuando la TCRC mostró alguna de las siguientes alteraciones: grado de pancreatitis D-E y/o IGTC ≥ 4 puntos y/o presencia de necrosis pancreática. En la Tabla 32 se muestran las puntuaciones de los parámetros pronósticos y la puntuación de la GLM de los pacientes en función del criterio señalado. De los parámetros pronósticos evaluados, sólo la puntuación Glasgow y los niveles plasmáticos de PCR fueron más elevados significativamente en los pacientes con pronóstico grave por TCRC que en los de pronóstico leve, aunque las puntuaciones Ranson y APACHE-II también fueron más elevadas en el primer grupo.

La puntuación media de la GLM fue mucho mayor en los pacientes con pronóstico grave (Tabla 32). De los 59 pacientes con pronóstico leve, sólo 17(28,8%) presentaron captación isotópica a nivel pancreático, mientras que de los 33 pacientes

Tabla 29. Valores de los sistemas multifactoriales, del índice de gravedad por tomografía computarizada (IGTC) y de la gammagrafía con leucocitos marcados (GLM) en los pacientes con Pancreatitis Aguda (PA) en función del pronóstico del episodio dado por el valor la proteína C reactiva.			
Variable	PA con pronóstico leve (n=63)	PA con pronóstico grave (n=29)	Valor p ^T
Puntuación de Ranson*	1,33 (1,09)	1,97 (1,21)	0,019
Puntuación de Glasgow*	1,46 (1,04)	2,55 (1,61)	0,001
Puntuación APACHE-II*	3,86 (2,63)	5,14 (2,20)	0,033
IGTC*	1,30 (1,66)	3,45 (2,76)	< 0,001 ^U
GLM*	0,49 (0,76)	1,24 (1,02)	< 0,001 ^U

* Valores: media (desviación estándar). ^T: Test de la *t* de Student; ^U: U de Mann-Whitney. APACHE-II: *acute physiology and chronic health evaluation-II*

Tabla 30. Distribución de los pacientes según los hallazgos de la tomografía computarizada realizada con contraste (grado de pancreatitis y porcentaje de necrosis de la glándula pancreática) y según el pronóstico de la Pancreatitis Aguda (PA) dado por el valor de la concentración plasmática de proteína C reactiva.											
Pronóstico de la PA	Grado de pancreatitis					Valor p*	Necrosis pancreática				Valor p*
	A	B	C	D	E		Ausente	<30%	30-50%	>50%	
Leve	33	8	6	6	10	0,005	61	2	0	0	< 0,001
Grave	6	1	6	4	12		20	6	2	1	

* Test exacto (bilateral).

Tabla 31. Distribución de los pacientes según el pronóstico de la pancreatitis aguda (PA) dado por el valor de la concentración plasmática de proteína C reactiva y según el grado de captación en la gammagrafía con leucocitos marcados.

Captación isotópica pancreática	PA con pronóstico leve	PA con pronóstico grave	Valor p*
Grado 0	40	9	0,001
Grado 1	17	7	
Grado 2	4	10	
Grado 3	2	3	

* Test exacto (bilateral).

Tabla 32. Características básicas de los pacientes y valores de los sistemas multifactoriales, de la concentración plasmática de proteína C reactiva (PCR) y de la gammagrafía con leucocitos marcados (GLM) de los pacientes con Pancreatitis Aguda (PA) en función del pronóstico del episodio dado por los hallazgos de la tomografía computarizada realizada con contraste.

Variable	PA con pronóstico leve (n=59)	PA con pronóstico grave (n=33)	Valor p ^T
Puntuación de Ranson*	1,37 (1,16)	1,82 (1,13)	0,078
Puntuación de Glasgow*	1,59 (1,25)	2,18 (1,45)	0,043
Puntuación APACHE-II*	3,97 (2,53)	4,79 (2,57)	0,141
PCR (mg/L)*	98,06 (115,87)	174,89 (126,77)	0,004
GLM*	0,36 (0,64)	1,39 (0,97)	< 0,001

* Valores: media (desviación estándar). ^T: Test de la *t* de Student; ^F: Test exacto de Fisher; ^P: Test de la Ji Cuadrado de Pearson. APACHE-II: *acute physiology and chronic health evaluation-II*

con pronóstico grave, 26 (78,8%) presentaron una GLM positiva, con más frecuencia de grados 1-2 (Tabla 33).

5. VALOR DE LA GAMMAGRAFIA DE LEUCOCITOS MARCADOS CON ^{99m}Tc-HMPAO COMO TECNICA ALTERNATIVA A LA TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA REALIZADA CON CONTRASTE PARA EL ESTADIAJE DE LA PANCREATITIS AGUDA.

Este análisis se efectuó sobre los resultados obtenidos en aquellos pacientes a los que se hubiese realizado la TCRC tras los 3 primeros días de evolución de la enfermedad, la GLM dentro de los primeros 7 días de evolución y con un intervalo entre la realización de la TCRC y la GLM de ± 2 días. Con ello, de los 92 pacientes estudiados, 26 pacientes (28,26%) fueron excluidos; en 8 pacientes la TCRC se realizó antes del tercer día desde el inicio de los síntomas, en 12 pacientes la GLM se obtuvo con posterioridad al 7º día de evolución y en 20 pacientes el intervalo entre la realización de la TCRC y la GLM fue superior a 2 días.

En la Tabla 34 se exponen las características de los pacientes incluidos y excluidos según los criterios comentados. Los grupos fueron similares con respecto a sexo, edad, etiología, estancia hospitalaria, puntuaciones de los sistemas multifactoriales, niveles plasmáticos de PCR, gravedad de la extensión de la necrosis pancreática, IGTC y puntuación de la GLM. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas ($p = 0,019$) en el grado de pancreatitis evidenciado por la TC, debido a que en el grupo de pacientes seleccionados se presentaron más pacientes con grados A y E que en el grupo de pacientes excluidos (74,3% vs 46,2%, respectivamente), mientras que en el grupo de excluidos hubo más pacientes con grados B-C-D que en el grupo de pacientes incluidos (53,8% vs 25,7%, respectivamente).

En los 66 pacientes que cumplieron los criterios de selección, el intervalo [mediana (rango)] entre el inicio de los síntomas y el ingreso fue 1 (0-5) día, el intervalo entre el inicio de los síntomas y la realización de la TCRC fue 4 (3-8) días y el intervalo entre el inicio de los síntomas y la realización de la GLM fue 4 (1-7) días. El intervalo entre la realización de la TCRC y la GLM [mediana (rango)] fue 1 (0-2) día.

Tabla 33. Distribución de los pacientes según el pronóstico de la Pancreatitis Aguda (PA) dado por los hallazgos de la tomografía computarizada realizada con contraste y según el grado de captación en la gammagrafía de leucocitos marcados.			
Captación isotópica pancreática	PA con pronóstico leve	PA con pronóstico grave	Valor p*
Grado 0	42	7	< 0,001
Grado 1	14	10	
Grado 2	2	12	
Grado 3	1	4	

* Test exacto (bilateral).

Tabla 34. Características demográficas, clínicas y analíticas y puntuaciones pronósticas y de la gammagrafía con leucocitos marcados (GLM) de los pacientes con pancreatitis aguda seleccionados y no seleccionados (ver texto).			
Característica	Pacientes seleccionados (n=66)	Pacientes no seleccionados (n=26)	Valor p ^T
Sexo: n (%)			
Hombre	39 (59,1)	20 (76,9)	0,084 ^P
Mujer	27 (40,9)	6 (23,1)	
Etiología: n (%)			
Biliar	32 (48,5)	10 (38,5)	0,585 ^E
Alcohol	15 (22,7)	8 (30,8)	
Idiopática	10 (15,2)	4 (15,4)	
Hipertrigliceridemia	3 (4,5)	3 (11,5)	
Neoplasia pancreática	3 (4,5)	0	
Post-CPRE	3 (4,5)	1 (3,8)	
Edad (años) *	59,18 (17,62)	57,24 (20,39)	0,868
Estancia hospitalaria (días) *	9,45 (5,01)	9,65 (3,75)	0,855
Puntuación Ranson *	1,59 (1,25)	1,38 (0,90)	0,243
Puntuación Glasgow *	1,79 (1,36)	1,85 (1,32)	0,930
Puntuación APACHE-II *	4,39 (2,57)	3,92 (2,56)	0,227
Grado de pancreatitis: n (%)			
A	31 (47,0)	8 (30,8)	0,019^E
B	6 (9,1)	3 (11,5)	
C	8 (12,1)	4 (15,4)	
D	3 (4,5)	7 (26,9)	
E	18 (27,3)	4 (15,4)	
Necrosis pancreática: n (%)			
Ausente	56 (84,8)	25 (96,2)	0,691 ^E
< 30%	7 (10,6)	1 (3,8)	
30-50%	2 (3,0)	0	
> 50%	1 (1,5)	0	
IGTC*	2,00 (2,50)	1,92 (1,67)	0,724
PCR (mg/L)*	119,81 (125,81)	140,37 (123,49)	0,460
GLM*	0,74 (0,95)	0,69 (0,84)	0,992 ^U

* Valores: media (desviación estándar). ^T: Test de la *t* de Student; ^P: Test de la Ji Cuadrado de Pearson; ^E: Test exacto (bilateral). CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. APACHE-II: *acute physiology and chronic health evaluation-II*; IGTC: índice de gravedad por tomografía computarizada; PCR: proteína C reactiva.

En los 66 pacientes seleccionados, la GLM fue positiva en 30 pacientes (45,5%), presentando la mitad una actividad gammagráfica de grado 1 y la otra mitad una actividad de grado 2-3 (Figuras 5a, 5b y 5c). El grado de captación gammagráfica se relacionó de forma significativa con los componentes del IGTC (grado de pancreatitis y necrosis pancreática) (Tabla 35). Los pacientes con una captación de grado 0 presentaban con más frecuencia una pancreatitis de grado A, mientras que los pacientes con una captación de grado 2-3 tenían una mayor probabilidad de presentar una pancreatitis de grado D-E. La correlación entre la GLM y el grado de pancreatitis, estimado mediante el estadístico kappa, fue kappa = 0,54 (IC95% = 0,37-0,71) y kappa ponderado = 0,68 (IC95% = 0,51-0,84). Por otra parte, ningún paciente con una actividad gammagráfica de grado 0 presentó necrosis pancreática, mientras que el porcentaje de pacientes con necrosis era mayor en los pacientes con una actividad de grado 2-3. Como es lógico, hubo una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la actividad gammagráfica y el IGTC, con un coeficiente de correlación de 0,82 ($p < 0,001$) (Figura 6).

Los niveles plasmáticos de PCR fueron mayores de forma significativa en los pacientes con una GLM positiva que en los que fue negativa [media \pm DE: 158,72 \pm 130,43 vs 87,38 \pm 113,66 mg/L, respectivamente; $p = 0,021$, test de la t Student], diferencia debida a una mayor concentración de PCR en los pacientes con una captación isotópica pancreática de grado 2-3 con respecto a los que presentaban una captación de grados 0 y 1; el coeficiente de correlación entre la GLM y los niveles de PCR fue 0,44 ($p < 0,01$). (Figura 7).

Las curvas ROC de la GLM y la PCR mostraron que ambos métodos tienen una capacidad similar para la detección de la pancreatitis D-E y para la detección de la necrosis pancreática, aunque las diferencias para la necrosis pancreática se acercaron a la significación estadística a favor de la GLM (Figura 8). En la Tabla 36 se muestran los valores de sensibilidad, especificidad y cociente de probabilidad de la GLM en la detección de la pancreatitis de grado D-E y de la necrosis pancreática. Se puede apreciar que la GLM es una técnica fiable para predecir la existencia de necrosis pancreática y, aunque la sensibilidad para detectar un grado D-E de pancreatitis es algo menor, la especificidad para ello es muy elevada.

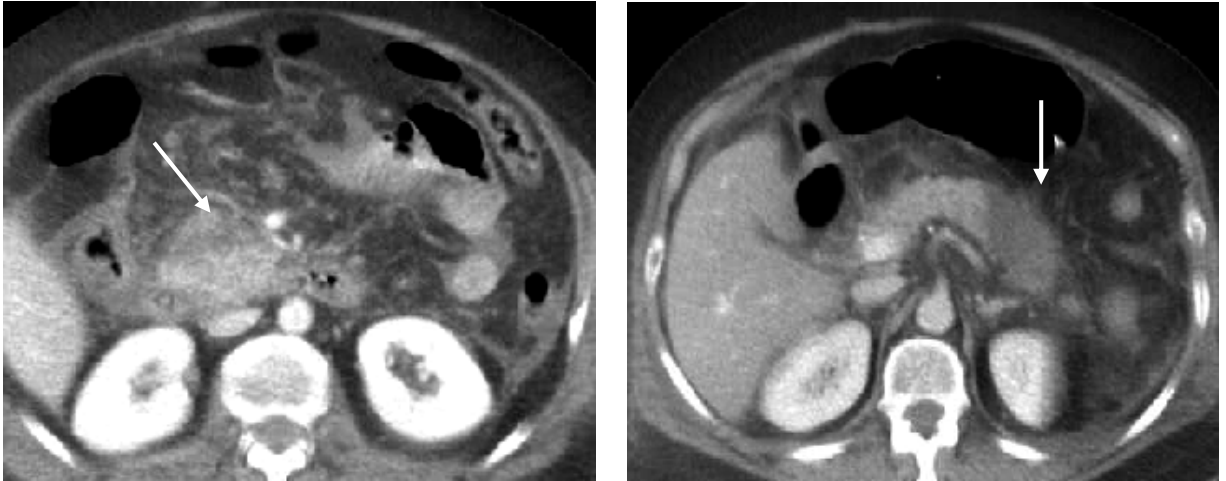


Figura 5a. Tomografía computarizada realizada con contraste en un paciente con pancreatitis aguda que muestra un agrandamiento focal pancreático con ausencia de captación de contraste en la cabeza y la cola del páncreas (flechas).

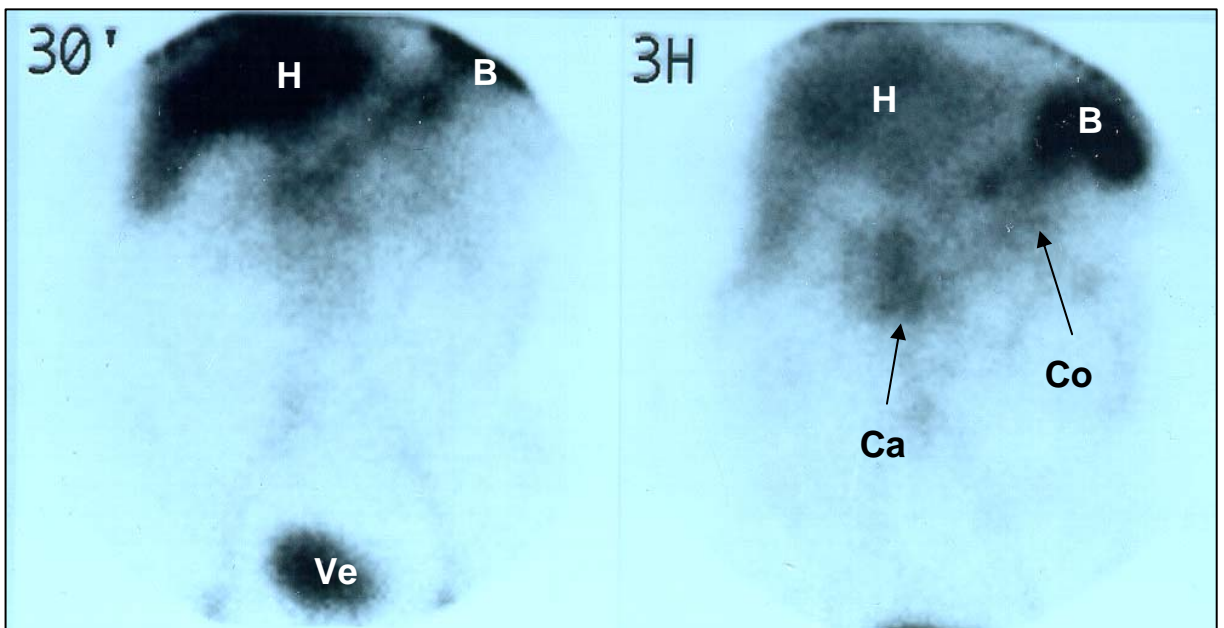


Figura 5b. Gammagrafía abdominal anteroposterior de leucocitos marcados con ^{99m}Tc -HMPAO en el mismo paciente de la Figura 5a, a los 30 minutos (30') y a las 3 horas (3H) de la inyección del trazador, que muestra una actividad isotópica a nivel pancreático de grado 2 en la cabeza (Ca) y de grado 3 en la cola (Co). H = hígado, B = bazo, Ve = vejiga.

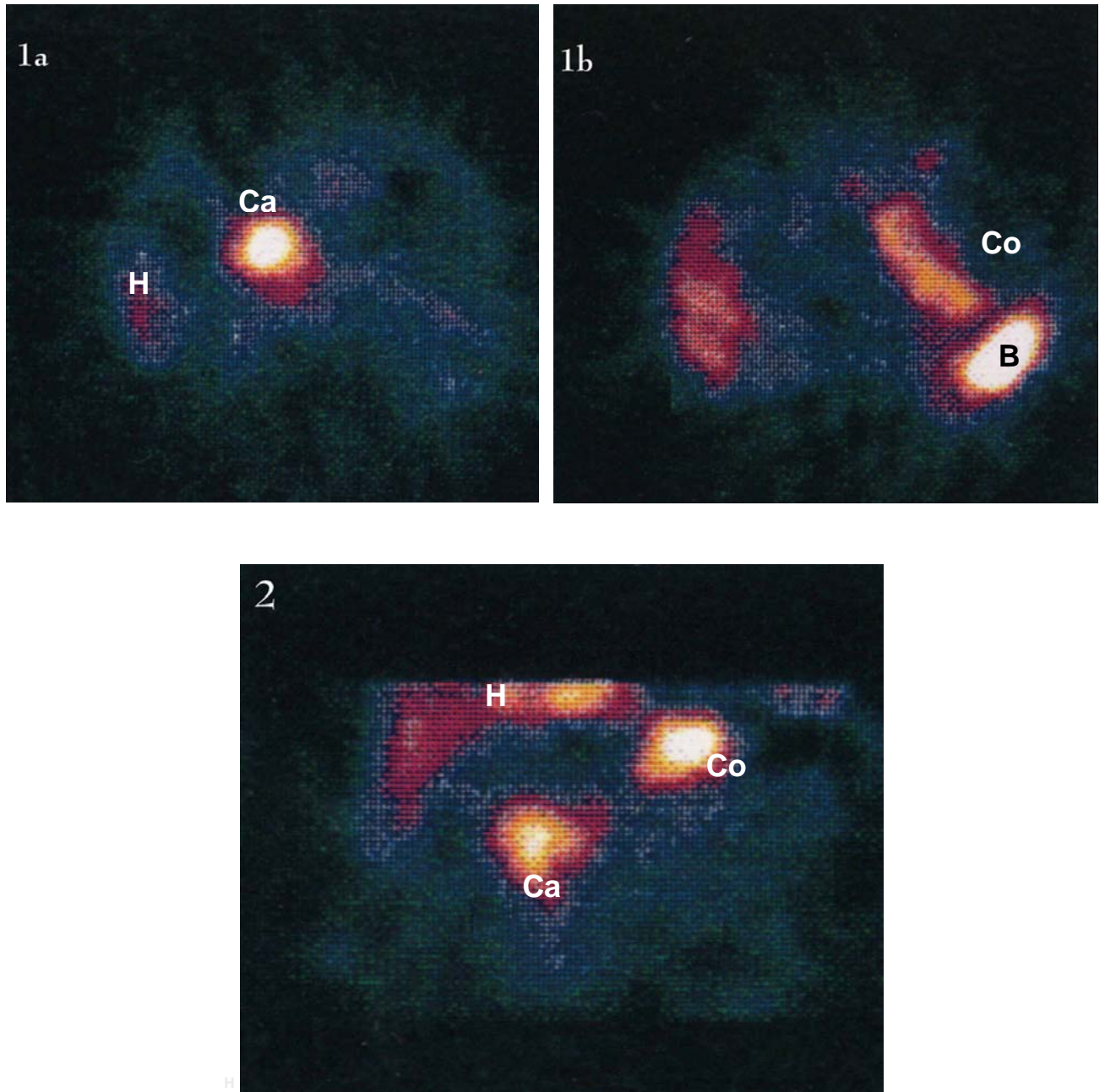


Figura 5c. Gammagrafía SPECT abdominal de leucocitos marcados con ^{99m}Tc -HMPAO en el mismo paciente de las Figuras 5a y 5b, con proyección transversal (1a, 1b) y coronal (2), que muestra actividad isotópica pancreática en la cabeza (Ca) y en la cola (Co). H = hígado, B = bazo.

Tabla 35. Relación entre la actividad gammagráfica y los hallazgos de la tomografía computarizada realizada con contraste (n = 66).							
Captación isotópica pancreática	Grado de pancreatitis				Necrosis pancreática		
	A	B-C	D-E	Valor p *	Ausente	Presente	Valor p *
Grado 0	27 (75,0%)	6 (16,7%)	3 (8,3%)		36 (100%)	0	
Grado 1	3 (20,0%)	7 (46,7%)	5 (33,3%)	< 0,001	14 (93,3%)	1 (6,7%)	< 0,001
Grado 2-3	1 (6,7%)	1 (6,7%)	13 (86,7%)		6 (40,0%)	9 (60,0%)	

* Test de la Ji Cuadrado.

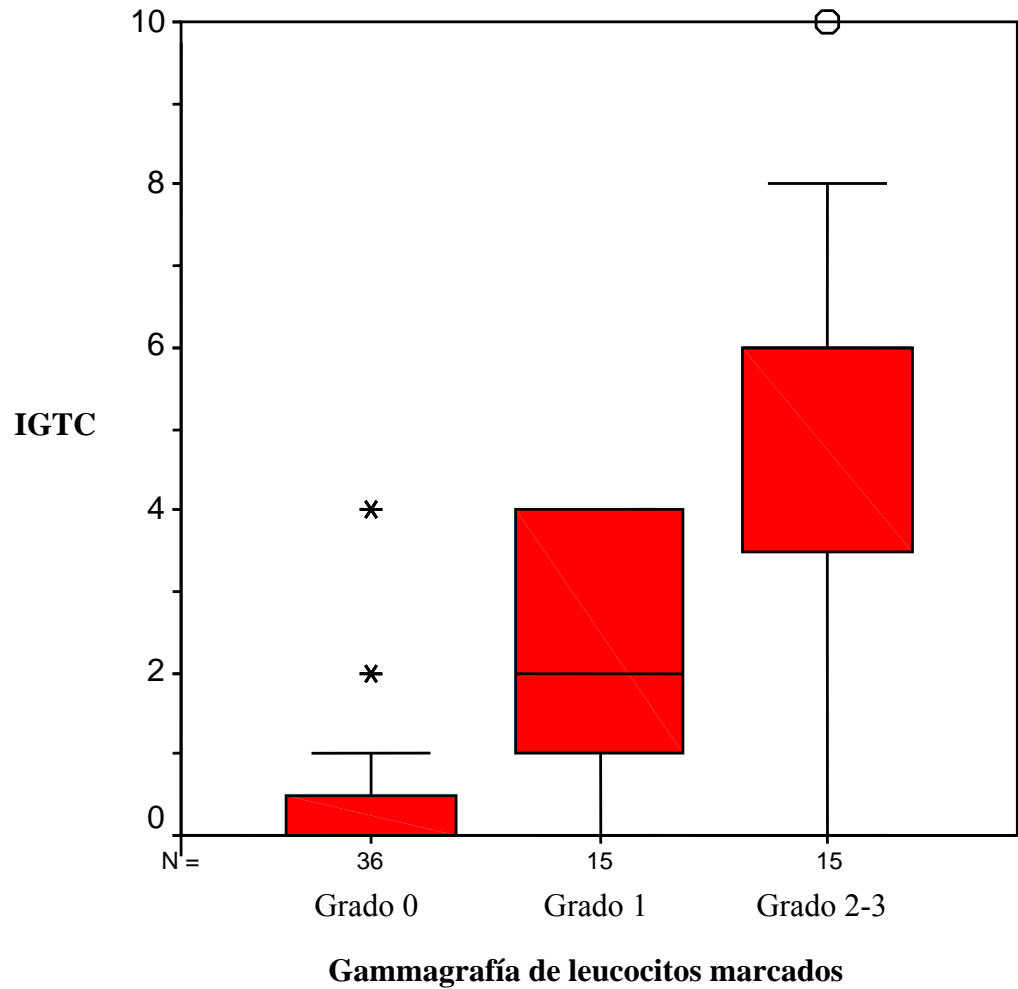


Figura 6. Índice de gravedad por tomografía computarizada (IGTC) en 66 pacientes con pancreatitis aguda clasificados en función del grado de captación isotópica pancreática. Cajas: percentiles 25-75; línea de la caja: mediana; barras exteriores: 1,5 veces el rango intercuartílico. Los valores fuera de 1,5 veces el rango intercuartílico se muestran de forma individual. Coeficiente de correlación de Goodman: 0,82 ($p < 0,001$).

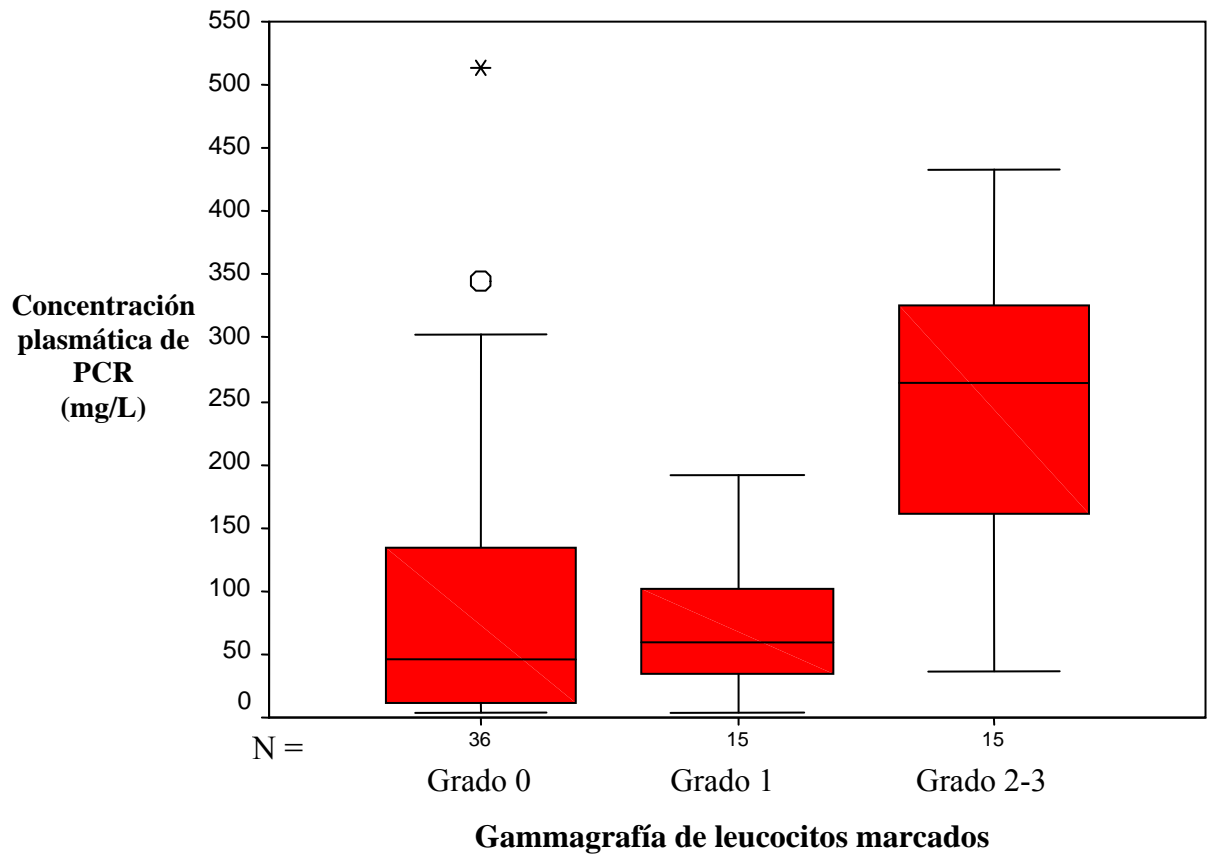
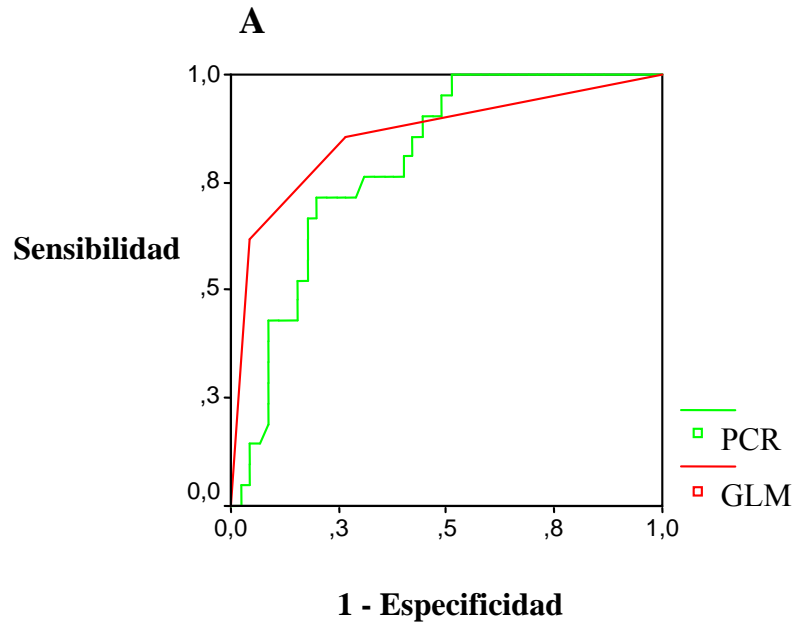
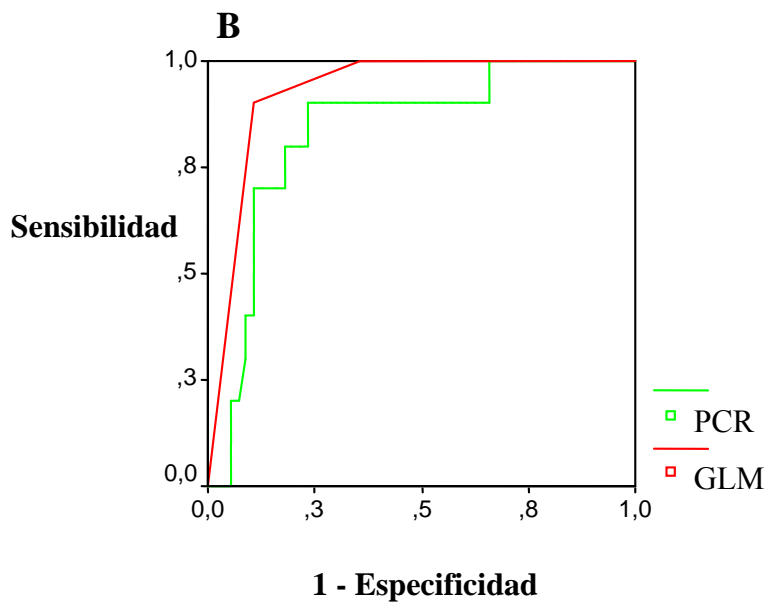


Figura 7. Concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva (PCR) en 66 pacientes con pancreatitis aguda clasificados en función del grado de captación isotópica pancreática. Cajas: percentiles 25-75; línea de la caja: mediana; barras exteriores: 1,5 veces el rango intercuartílico. Los valores fuera de 1,5 veces el rango intercuartílico se muestran de forma individual. Coeficiente de correlación de Spearman: 0,44 ($p < 0,001$).



Variable	Area bajo la curva ROC (IC95%)	Valor p
GLM	0,859 (0,751-0,966)	0,334
PCR	0,798 (0,692-0,904)	



Variable	Area bajo la curva ROC (IC95%)	Valor p
GLM	0,929 (0,863-0,994)	0,068
PCR	0,833 (0,705-0,961)	

Figura 8. Curvas ROC de la gammagrafía de leucocitos marcados (GLM) y la proteína C reactiva (PCR) para la detección de pancreatitis de grado D-E (Gráfica A) y necrosis pancreática (Gráfica B) en 66 pacientes.

Tabla 36. Valores de sensibilidad (Sn), especificidad (Ep) y cociente de probabilidad (CP) de la gammagrafía de leucocitos marcados para la detección de pancreatitis de grado D-E y de necrosis pancreática (n = 66).

Captación gammagráfica pancreática	Grado D-E de pancreatitis			Necrosis pancreática		
	Sn (%)	Ep (%)	CP (IC95%)*	Sn (%)	Ep (%)	CP (IC95%)*
Grado 0	14,3	26,7	0,2 (0,1-0,6)	0	35,7	Incalculable
Grado 1	23,8	77,8	1,1 (0,4-2,8)	11,1	75,0	0,4 (0,1-2,7)
Grado 2-3	61,9	95,6	13,9 (3,5-56,2)	90,0	89,3	8,4 (3,8-18,4)

* IC95%: intervalo de confianza al 95%.

NO—SUCCESS—D

1. METODOLOGIA DEL ESTUDIO.

El presente trabajo es un estudio prospectivo dirigido a evaluar la utilidad de la GLM con ^{99m}Tc -HMPAO en la orientación pronóstica de la PA. Además, en el mismo hemos comparado la GLM con los procedimientos de predicción de la gravedad de la PA utilizados de forma habitual: sistemas multifactoriales, concentración plasmática de PCR y hallazgos en la TCRC.

En el estudio se han incluido 92 pacientes consecutivos ingresados en el Servicio de Medicina Digestiva a lo largo de un período de 31 meses. Aunque al diseñar el estudio no se efectuó un cálculo formal del tamaño muestral, creemos que este número de pacientes es suficiente para alcanzar los objetivos propuestos. En un análisis *a posteriori* del tamaño muestral calculado a partir de los principales estudios publicados sobre GLM con ^{99m}Tc -HMPAO en la PA,^{311,312} hemos obtenido los resultados que se muestran en la Tabla 37. Asumiendo que en nuestro medio se mantendrían las incidencias acumuladas de los citados estudios, para estimar los parámetros de interés se calculó que serían necesarios, en el peor de los casos, 27 pacientes por grupo (con una potencia estadística del 95% y un nivel de confianza del 95%). De esta forma, podemos afirmar que el número de pacientes incluidos en el estudio (92 en total, 49 con GLM negativa y 43 con GLM positiva) ha sido suficiente.

Los pacientes con antecedentes de pancreatitis o con datos clínicos o de imagen de pancreatitis crónica evolucionada (esteatorrea, diabetes, anomalías ductales, calcificaciones pancreáticas, etc.) fueron excluidos del estudio al igual que se efectuó en el trabajo de Papós y cols.³¹² Esta decisión se justifica por el hecho de que, en nuestro conocimiento, ningún estudio ha documentado el papel de los leucocitos durante las exacerbaciones agudas de la pancreatitis crónica; además, la pancreatitis crónica evolucionada se caracteriza por la presencia de alteraciones tisulares establecidas (entre ellas, la presencia de fibrosis) que podrían condicionar la magnitud de la infiltración leucocitaria ante un episodio de reagudización clínicamente manifiesto.

El alcohol, que es la causa más frecuente de pancreatitis crónica, es un tóxico directo de las células acinares y muchos pacientes alcohólicos sin signos clínicos de pancreatitis crónica presentan ligeras lesiones estructurales pancreáticas subyacentes;

Tabla 37. Cálculo del tamaño muestral mediante datos extraídos de los principales estudios publicados sobre gammagrafía de leucocitos marcados con ^{99m}Tc -HMPAO en la pancreatitis aguda (PA).

Estudio: autor y año de publicación	IAG \oplus [*]	IAG \emptyset [†]	G \emptyset /G \oplus [‡]	n (G \oplus) [§]	n (G \emptyset) ⁻	Pacientes totales
Schölmerich y cols (1991) ³¹¹	30%	80%	1:1	27	27	54
Papós y cols (1997) ³¹²	10%	70%	1:1	19	19	38

^{*} IAG \oplus = incidencia acumulada de PA graves en las gammagrafías positivas.

[†] IAG \emptyset = incidencia acumulada de PA leves en las gammagrafías negativas.

[‡] G \emptyset /G \oplus = razón de gammagrafías negativas/positivas.

[§] n (G \oplus) = número total de pacientes necesarios con gammagrafía positiva.

- n (G \emptyset) = número total de pacientes necesarios con gammagrafía negativa.

por ello, es posible que al incluir en el estudio a pacientes con pancreatitis de origen alcohólico hayamos incluido a pacientes con pancreatitis crónica precoz, aunque nos parece, de todas formas, poco probable, ya que ninguno de ellos desarrolló datos de pancreatitis crónica durante el seguimiento clínico posterior.³²² Además, se acepta generalmente que el alcohol es una causa de PA.^{323,324} La primera evidencia proviene de estudios realizados en pacientes fallecidos por PA o que, tras recuperarse de un episodio de PA, posteriormente fallecieron, en los que en una elevada proporción de los mismos no existían datos histológicos típicos de pancreatitis crónica.^{325,326} El impacto que la inclusión de pacientes con pancreatitis crónica podría haber tenido sobre los resultados del estudio no lo conocemos con exactitud. Sin embargo, existen indicios para pensar que la GLM probablemente hubiese sido negativa durante los episodios agudos de pancreatitis crónica (disminuyendo la sensibilidad de la prueba), tal y como se ha observado en el único estudio en el que la técnica se ha aplicado en este escenario.¹¹³

En el presente estudio la PA se ha clasificado en dos categorías, leve y grave, de acuerdo a los criterios aceptados en la actualidad por la comunidad internacional,^{7,47} los cuales establecen el diagnóstico de PA grave cuando se producen complicaciones locales y/o sistémicas. El diagnóstico de PA grave en los pacientes incluidos en el estudio se estableció mayoritariamente por la aparición de complicaciones locales, especialmente necrosis pancreática detectada por la TCRC; de esta forma, el presente estudio aporta información casi exclusiva sobre esta complicación local de la PA.

Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva tras su ingreso en el Servicio de Medicina Digestiva. El elevado porcentaje de pacientes con PA leve (86%) y la baja frecuencia de complicaciones sistémicas entre los enfermos con PA grave (15%) puede ser debido a que en el estudio se incluyó exclusivamente a pacientes ingresados directamente en el Servicio de Medicina Digestiva y no a aquellos de otros Servicios como el de Medicina Intensiva; este hecho ha condicionado que no se puedan extraer conclusiones acerca del papel pronóstico de la GLM en pacientes con complicaciones sistémicas, donde quizás la gammagrafía podría tener un papel importante.³⁰⁹ Ello contrasta con la menor frecuencia de enfermos con PA leve obtenida en otros trabajos publicados acerca de la aplicación de la GLM en la PA. Excepto en una publicación en la que todos los pacientes

incluidos presentaron una PA leve (post-CPRE),³¹⁴ en otras series la prevalencia de PA leve varía entre el 46% y el 67%.^{309,311-313,315}

En los trabajos anteriores, los criterios utilizados para estratificar la gravedad de la PA han sido muy heterogéneos (estancia hospitalaria, aparición de complicaciones de muy diverso tipo, etc.) y ninguno ha utilizado los aceptados en la actualidad. Frecuentemente, el diagnóstico de PA grave se basó en la presencia de puntuaciones elevadas en los sistemas multifactoriales.^{309,310,312,313} Pensamos que este procedimiento no es adecuado ya que, si bien la PA grave definida por los Criterios de Atlanta se suele caracterizar por la presencia de ≥ 3 criterios de Ranson o de Imrie ó ≥ 8 puntos de la clasificación APACHE-II,⁷ la presencia de estas puntuaciones elevadas no indican la existencia de PA grave sino que tan sólo tienen un valor predictivo de la gravedad en los momentos iniciales de la enfermedad. La utilización de criterios de muy diverso tipo para estratificar la gravedad de la PA dificulta en gran medida la comparación de nuestros resultados con los obtenidos en los trabajos previamente publicados; por ello, con la finalidad de realizar esta comparación hemos analizado también los resultados estratificando los pacientes de acuerdo a las puntuaciones obtenidas en los diferentes sistemas multifactoriales empleados.

La medición de los niveles plasmáticos de PCR es actualmente el método de laboratorio preferido para predecir la gravedad de la PA.^{47,177} Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la elevación de la concentración plasmática de PCR se asocia a la aparición de complicaciones tanto locales, especialmente necrosis pancreática, como sistémicas,^{74,134,182,183,186,189-191,195,327} con niveles más altos hacia las 48 horas desde el inicio de los síntomas.¹⁷⁷ En el presente trabajo se han cuantificado los niveles plasmáticos de PCR al objeto de valorar la relación de la GLM con este marcador biológico de gravedad; aunque todavía no está definido el nivel de PCR que mejor predice la gravedad de la PA, en general se acepta una concentración plasmática superior a 150 mg/L, que es la que hemos seleccionado para nuestro trabajo.⁴⁷

La TCRC es considerada en la actualidad la técnica de imagen de elección tanto para el diagnóstico de la PA y sus complicaciones locales como para la predicción de la gravedad de la enfermedad.^{47,250} Existen pocos estudios que hayan comparado la TC con otros parámetros pronósticos, con resultados dispares.^{35,253,254,257} La gran importancia que tiene la TCRC en el estadiaje de la PA y

en el diagnóstico indirecto de la presencia de necrosis pancreática nos llevó a contemplar su realización como un criterio necesario para la inclusión de los pacientes en el presente estudio; además, la TCRC parece el procedimiento más adecuado para ser comparado con la GLM ya que ambas técnicas valoran las alteraciones locales que se producen en la PA. A pesar de ello, la TCRC y la GLM han sido comparadas sólo en un estudio en el cual se observó que los pacientes con GLM positiva tuvieron una mayor puntuación promedio en la TC y una mayor probabilidad de presentar necrosis pancreática que los pacientes con GLM negativa, aunque estas diferencias no alcanzaron una significación estadística;³¹¹ sin embargo, los resultados de este estudio tienen un valor limitado ya que el número de pacientes incluidos fue bajo, no se realizó una escala de gradación de la GLM y la TCRC se analizó con una escala no empleada habitualmente.

Las imágenes de la TCRC fueron analizadas utilizando el sistema de gradación de Balthazar,^{55,56} método ampliamente aceptado por la comunidad científica^{7,47} y utilizado de forma rutinaria en nuestro centro. La TCRC se realizó a partir de las 72 horas desde el inicio de los síntomas de la enfermedad, con una mediana de 4 días, en todos los pacientes excepto en ocho de ellos en los que se realizó más precozmente. De esta forma, en la gran mayoría de nuestros pacientes (91%) la TCRC se efectuó a partir de un tiempo de evolución en que esta técnica muestra una mayor precisión para la valoración del daño pancreático, con una sensibilidad cercana al 100% para el diagnóstico de necrosis.^{47,250} Por otra parte, ningún paciente ha presentado contraindicaciones para la utilización del contraste yodado y no se repitió el estudio tomográfico durante el ingreso en ningún caso ya que la evolución clínica fue favorable en todos ellos y existen datos que apoyan que el daño morfológico inicial cambia con poca frecuencia durante el seguimiento del paciente.⁵⁵

La TCRC se debe realizar cuando el diagnóstico de PA es dudoso o cuando existe sospecha de PA grave.^{47,48,56} Nosotros indicamos el estudio tomográfico ante la presencia de manifestaciones clínicas muy intensas (dolor y/o distensión abdominales intensos, íleo, peritonismo, fiebre elevada o leucocitosis importante), particularmente cuando éstas no mejoran o empeoran durante el curso de la enfermedad, así como ante puntuaciones elevadas en los sistemas multifactoriales (Ranson y/o Glasgow ≥ 3 , APACHE-II ≥ 8) o si la concentración plasmática de PCR

es superior a 150 mg/L. Con este protocolo, el 42% de nuestros pacientes presentaron un páncreas sin alteraciones (grado A de Balthazar); ello contrasta con prevalencias inferiores al 28% para este grado de pancreatitis comunicadas en otros estudios.⁵⁶ Esta diferencia puede explicarse por el hecho de que nuestro estudio se ha realizado en un centro hospitalario secundario y único hospital en nuestra área de salud, mientras que la mayoría de los estudios publicados han sido realizados en centros terciarios, los cuales presumiblemente admiten pacientes con mayor gravedad que los de la presente serie; en apoyo a esta explicación, otros autores han observado que la prevalencia de necrosis pancreática es menor en los pacientes con PA que acuden a hospitales secundarios (14%) que en aquellos que ingresan en hospitales de nivel terciario (40%).⁷⁰

Lankisch y cols han publicado recientemente una serie de criterios sobre los que se debe basar la decisión de realizar un estudio tomográfico en pacientes con PA con el objetivo de diagnosticar la presencia de necrosis pancreática.⁷⁰ Un análisis retrospectivo de nuestra base de datos ha puesto de manifiesto que 89 pacientes (87%) presentaron al menos uno de estos criterios. En la Tabla 38 se muestran los criterios de Lankisch y el número de pacientes de nuestra serie que cumplieron cada uno de ellos. Por todas estas razones, creemos que nuestros hallazgos representan la realidad clínica y no son consecuencia de una sobreutilización de la TCRC.

En la Tabla 39 se compara la metodología utilizada en nuestro estudio con la empleada en los estudios publicados que se han ocupado de valorar la utilidad pronóstica de la GLM en pacientes que ingresan por un episodio de PA. No se incluye el estudio de Mortensen y cols pues sólo se realizó en pacientes con PA inmediata a la realización de una CPRE y que fue leve en todos los casos.³¹⁴ Como puede observarse, existe una gran variabilidad en los diseños de los diferentes estudios lo que puede limitar la comparación de los resultados obtenidos en cada uno de ellos. De especial relieve son la heterogenicidad en la definición de PA grave y la no utilización sistemática de la TCRC para la valoración de la afectación pancreática, así como la variabilidad en las escalas utilizadas para cuantificar el daño extrapancreático según los hallazgos de la TC.

En los estudios que han evaluado la utilidad de la GLM en la PA, el marcaje de leucocitos se realizó utilizando ¹¹¹In^{113,309,310} ó ^{99m}Tc.^{310-312,314} En nuestro estudio seleccionamos el ^{99m}Tc como marcador leucocitario porque presenta una serie de

Tabla 38. Criterios de Lankisch para la indicación de la realización de una tomografía computarizada y número de pacientes (%) de nuestra serie que cumple cada uno de ellos.	
Lankisch y cols (2003) ⁷⁰	
Criterios de Lankisch	Pacientes
Etiología alcohólica	23 (25)
Tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario < 24 horas	30 (33)
Lipasa > 1000 UI/L	36 (40)
Hematocrito: Hombres, > 43%; Mujeres, >39%	61 (66)
Glucemia > 125 mg/dL	47 (51)
Sensibilidad aumentada al rebote en la palpación abdominal y/o defensa abdominal*	-

* Criterio no incluido en nuestra base de datos.

Tabla 39. Características y metodología de los estudios que han valorado la utilidad de la gammagrafía de leucocitos marcados (GLM) en el pronóstico de la Pancreatitis Aguda (PA).					
Autor	Número de pacientes (hombres/mujeres)	Etiología: alcohol/biliar/ otras	Tipo de diseño	Sistema multifactorial utilizado	Definición de PA grave (método de referencia)
Anderson y cols (1986) ¹¹³	39 (21/18)	13/18/8	Prospectivo	Glasgow ¹³⁶ o Glasgow modificado (si el origen era biliar) ¹⁴²	Estancia hospitalaria > 14 días
De Coninck y cols (1991) ³⁰⁹	48 (32/16)	29/9/10	Prospectivo	Ranson ⁴³	Insuficiencia respiratoria o complicaciones tardías en el páncreas (pseudoquiste, necrosis infectada, fístula y hemorragia pancreática)
Schölmerich y cols (1991) ³¹¹	28 (no consta)	13/8/7	Prospectivo	Ranson ⁴³	> 1 complicación, estancia hospitalaria > 15 días o muerte
Papós y cols (1997) ³¹²	35 (30/5)	23/10/2	Prospectivo	Ranson ⁴³	Ranson ≥ 3 puntos
Nuestro estudio	92 (59/33)	33/42/27	Prospectivo	Ranson, ⁴³ Glasgow modificado, ⁷³ APACHE-II ¹⁴⁹	Clasificación de Atlanta ⁷

Tabla 39 (continuación). Características y metodología de los estudios que han valorado la utilidad de la gammagrafía de leucocitos marcados (GLM) en el pronóstico de la Pancreatitis Aguda (PA).					
Autor	Pacientes con PA grave: n (%)	Utilización de TCRC y método de análisis	Trazador utilizado	Tiempo de adquisición de imágenes gammagráficas	Valoración de la GLM en el área pancreática
Anderson y cols (1986) ¹¹³	9 (23)	No	¹¹¹ In-oxina	< 24h	Positiva/negativa
De Coninck y cols (1991) ³⁰⁹	10 (21) (fallo respiratorio) 18 (37) (complicaciones pancreáticas)	Si: puntuación de Hill ³²⁸	¹¹¹ In-oxina	< 24h	0/1/2/3 (respecto a médula ósea e hígado)
Schölmerich y cols (1991) ³¹¹	14 (50)	Si: escala propia	^{99m} Tc-HMPAO	5h (+ SPECT)	Positiva/negativa
Papós y cols (1997) ³¹²	12 (34)	Si: no usa escala, sólo valora hallazgos en el páncreas	^{99m} Tc-HMPAO	30 min-2h-4h	0/1/2/3 (respecto a hígado)
Nuestro estudio	13 (14)	Si: sistema de Balthazar	^{99m} Tc-HMPAO	30 min-3h (+ SPECT)	0/1/2/3 (respecto a médula ósea, hígado y bazo)

Tabla 39 (continuación). Características y metodología de los estudios que han valorado la utilidad de la gammagrafía de leucocitos marcados (GLM) en el pronóstico de la Pancreatitis Aguda (PA).			
Autor	Intervalo promedio de tiempo entre inicio de síntomas y GLM (días)	Tiempo promedio entre ingreso y GLM (días)	Análisis estadístico
Anderson y cols (1986) ¹¹³	No consta	5	No consta
De Coninck y cols (1991) ³⁰⁹	4 (desviación estándar: 0,4)	No consta	Test Mann-Whitney, test Fisher, áreas bajo la curva ROC
Schölmerich y cols (1991) ³¹¹	No consta	4,35 (rango: 1-15)	Test <i>t</i> Student
Papós y cols (1997) ³¹²	4 (rango:1-8)	No consta	Test Mann-Whitney, test Fisher, correlación Spearman.
Nuestro estudio	5 (desviación estándar: 2,8) (rango: 0-18)	4 (desviación estándar: 2,2) (rango: 0-14)	(Ver apartado correspondiente en Material y Métodos)

ventajas sobre el ^{111}In como son su mayor disponibilidad, facilidad de uso, menor dosis de radiación, superior calidad de imagen y menor coste.^{282,287}

Como en otros estudios que evalúan la GLM en la PA,^{310,311,314} se han obtenido imágenes planares (anteroposteriores) y tomográficas. Las imágenes planares bidimensionales permiten detectar la inflamación del páncreas y graduar su intensidad mediante la comparación de la actividad gammagráfica a nivel pancreático con la captación fisiológica de la médula ósea, del hígado y del bazo. A pesar de ello, la acumulación del trazador de forma fisiológica o patológica en otras vísceras abdominales superpuestas al área pancreática puede provocar resultados falsos positivos. Este punto es de especial interés en cuanto al posible acúmulo de trazador en la luz del colon transversal tras la excreción biliar fisiológica del ^{99m}Tc -HMPAO.

Los resultados falsos positivos de las imágenes planares pueden evitarse mediante la realización de adquisiciones abdominales tomográficas (SPECT). En los estudios SPECT, la gammacámara adquiere imágenes planares múltiples a lo largo del paciente, las cuales son procesadas para conseguir una representación tridimensional de los órganos abdominales mediante imágenes transversales, coronales y sagitales; por ello, las imágenes SPECT pueden localizar fácilmente las distintas porciones del páncreas (cabeza, cuerpo y cola) y diferenciar la captación de la glándula del acúmulo del trazador en el colon transversal o en otros órganos abdominales. Además, las imágenes tomográficas pueden evitar falsos negativos de las imágenes planares en pacientes obesos, situación no infrecuente en la PA.

Por otra parte, se han obtenido imágenes gammagráficas precoces y tardías (a los 30 minutos y a las 3 horas desde la inyección del trazador) como un procedimiento adicional al SPECT para evitar resultados falsos positivos debidos a la eliminación biliar fisiológica del ^{99m}Tc -HMPAO que se produce entre las 3 y 4 horas desde la inyección del trazador.³²⁹ Así, la imagen a los 30 minutos es útil para conseguir una mayor especificidad de la gammagrafía, dado que la rápida migración de los leucocitos permite una mejor valoración de la afectación pancreática y ayuda a maximizar la captación sin la interferencia del acúmulo fisiológico intestinal del trazador que aparece más tardíamente. La imagen de las 3 horas se utilizó para obtener información de la intensidad de la infiltración pancreática leucocitaria,

comparando la intensidad de la captación gammagráfica en el páncreas con la fisiológica de la médula ósea, hígado y bazo. Un procedimiento similar ha sido utilizado en algunos trabajos,³¹²⁻³¹⁴ aunque otros sólo obtienen imágenes precoces,^{113,308,309} o bien sólo imágenes tardías.^{311,315}

La captación gammagráfica a nivel pancreático se cuantificó utilizando una escala visual simple, técnica que tiene la ventaja de su sencillez y rapidez de realización, de tal forma que puede ser utilizada inmediatamente tras obtener las imágenes. Este método cualitativo ha sido ampliamente utilizado desde el inicio de la aplicación de la GLM en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias y tiene como referencia, como se ha indicado anteriormente, la captación fisiológica en médula ósea, hígado y bazo. Los estudios anteriores sobre PA han utilizado una metodología variable al respecto: sólo han tenido en cuenta la presencia o no de captación patológica a nivel pancreático,^{113,311,314,315} o bien han considerado para la gradación la captación fisiológica que se produce en el hígado^{305,312,313} o la captación fisiológica que se produce en la médula ósea y en el hígado (Tabla 39).³⁰⁹ El principal inconveniente del método visual es su subjetividad, por lo que algunos autores propusieron un método semicuantitativo computarizado más objetivo para evaluar a pacientes con enfermedad de Crohn.^{299,319} Sin embargo, como otros autores,³³⁰ pensamos que los índices semicuantitativos no mejoran la eficiencia diagnóstica de la escala visual y, por el contrario, incrementan la complejidad del análisis, dificultando además la comparación de los resultados con otros grupos que utilizan índices cualitativos. El método cualitativo para valorar la actividad gammagráfica está avalado por numerosos trabajos en EII^{295,331} y es una técnica de uso rutinario en el Servicio de Medicina Nuclear de nuestro hospital.

El presente estudio tiene el interés, adicional a la valoración de la utilidad pronóstica de la GLM, de permitir analizar el potencial de la GLM como técnica alternativa a la TCRC para el estadiaje de la PA. Este interés deriva de las limitaciones que la TCRC tiene como consecuencia de los efectos nocivos del medio de contraste (nefrotoxicidad, reacciones alérgicas), las cuales pueden impedir su aplicación en algunos pacientes.²⁶²⁻²⁶⁴ Al objeto de estimar de forma más precisa la relación entre los hallazgos de la GLM y de la TCRC, seleccionamos un grupo de pacientes en base a los tiempos de evolución de la enfermedad y de realización de ambas técnicas; creemos que este aspecto es importante en una enfermedad como la

PA cuya situación clínica puede experimentar cambios significativos en períodos de tiempo relativamente breves,^{32,49} hecho que podría influir en la intensidad de la infiltración leucocitaria del páncreas.

El ^{99m}Tc-HMPAO es un marcador selectivo de los granulocitos,²⁸² los cuales, según la hipótesis de Rinderknecht, juegan un papel preponderante en las fases iniciales de la PA.¹²⁶ En la patogenia de la PA se puede asumir que los granulocitos participan significativamente durante, al menos, la primera semana de evolución de la enfermedad, ya que las complicaciones sistémicas de la misma, atribuidas a la activación granulocitaria, ocurren durante este intervalo de tiempo²⁵⁰ y las concentraciones plasmáticas de elastasa (un marcador de activación granulocitaria) se mantienen elevadas hasta el séptimo día de hospitalización.⁷⁴ Por estas razones, para la valoración de la relación entre los hallazgos gammagráficos y tomográficos se seleccionaron aquellos pacientes en los que la GLM se había realizado durante los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas, intervalo de tiempo en el que los granulocitos presumiblemente están activados, y dentro de un período de tiempo breve, de ± 2 días, con respecto a la obtención de las imágenes de la TCRC. Por otra parte, otra condición de selección fue que la TCRC se hubiera practicado no antes del tercer día de evolución ya que, como se ha indicado anteriormente, es a partir de este momento cuando la tomografía tiene la máxima sensibilidad para detectar la presencia de necrosis pancreática.

Existen diferentes formas de comparar distintos marcadores pronósticos en la PA. En estudios previos se ha establecido que las características que ha de tener un marcador pronóstico son presentar un elevado valor predictivo negativo de forma aislada,¹⁶⁰ o bien ambos valores predictivos positivo y negativo elevados.³³² Sin embargo, en términos de rendimiento global, las curvas ROC proporcionan una mejor visión global de la precisión de los marcadores pronóstico en estudio y permiten una comparación directa de los valores bajo la curva de los mismos, siendo probablemente el mejor método de comparación con este fin. Otros estudios apoyan la comparación entre los sistemas de puntuación según los cocientes de probabilidad positivos (CPP).³³³ El CPP indica la magnitud en la que el resultado de la prueba positiva incrementa la probabilidad *pre-test* de pancreatitis grave: un CPP de 1 significa que la probabilidad *post-test* es exactamente la misma que la probabilidad *pre-test*.; un CPP de 1 a 2 modifica la probabilidad en un pequeño grado; un CPP de

2 a 5 genera cambios pequeños en la probabilidad aunque en ocasiones pueden ser importantes; un CPP de 5 a 10 genera un cambio moderado en la probabilidad; y un CPP de más de 10 genera un cambio importante en la probabilidad *pre-test* a la *post-test*.³³³ En este estudio hemos comparado los distintos métodos de pronosticar la PA y los resultados de la GLM según los métodos estadísticos comentados.

2. RESULTADOS DEL ESTUDIO.

La infiltración pancreática por leucocitos activados y la liberación de sus productos (reactantes oxigenados, hidrolasas lisosomiales y citocinas) son factores actualmente considerados como de gran relevancia en la patogenia de la PA.^{1,7,74,76,126} A pesar de ello, es escaso el número de estudios que se han propuesto valorar la utilidad clínica de este fenómeno.

En el presente trabajo hemos podido observar, mediante la realización de gammagrafías de leucocitos autólogos marcados con ^{99m}Tc-HMPAO, que en la PA se produce una infiltración pancreática por leucocitos desde las primeras fases cuya intensidad se relaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad. Así, los resultados de este estudio indican que la GLM con ^{99m}Tc-HMPAO puede ser utilizada como una técnica pronóstica con un aceptable nivel de confianza. Creemos que este hallazgo es importante dado que las características de la técnica (no invasividad, inocuidad, objetividad y sencillez de aplicación) hacen que se pueda aplicar a todos los pacientes con prácticamente nulas limitaciones.

En general, comprobamos que en nuestros pacientes la GLM permite predecir la gravedad de la PA mejor que los sistemas pronósticos multifactoriales. Con respecto a la concentración plasmática de PCR, los resultados son similares pero la GLM presenta una eficacia algo superior. Finalmente, el cálculo del IGTC tiene una precisión mayor que el resto de parámetros, hecho atribuible a que la gran mayoría de pacientes presentaron una PA catalogada como grave precisamente por la presencia de signos de necrosis pancreática.

De acuerdo a nuestros resultados, el punto de corte idóneo de la GLM para predecir la PA grave es el grado 2-3 (es decir, la existencia de una captación del trazador a nivel pancreático de intensidad similar o mayor a la del hígado), el cual presentó una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90%.

Por otra parte, los cocientes de probabilidad indican que la obtención de una GLM de grado 2-3 es aproximadamente ocho veces más probable que se presente en los pacientes con PA grave que en aquellos con PA leve. Así, la GLM de grado 2-3 aumenta la probabilidad de presentar PA grave desde un 14% (probabilidad *pre-test*) hasta un 58% (probabilidad *post-test*). Los resultados del análisis de regresión logística son concordantes con este resultado, pudiéndose afirmar que los pacientes con una GLM de grado 2-3 tienen un riesgo de padecer una PA grave casi 50 veces mayor que aquellos con una GLM de grado 0-1.

Los resultados de los principales trabajos publicados sobre GLM se muestran en la Tabla 40. Estos estudios revelan también que cuanto mayor es la actividad gammagráfica más probable es el diagnóstico de PA grave. Sin embargo, la comparación de los resultados de los mismos con los obtenidos en el nuestro no es del todo factible ya que, como se ha indicado anteriormente, los criterios que se han utilizado en ellos para diagnosticar la presencia de PA grave han sido muy dispares y ninguno ha utilizado los Criterios de Atlanta,⁷ como se ha hecho en el presente estudio.

En los estudios iniciales de GLM en pacientes con PA se utilizó ¹¹¹In-oxina como marcador de leucocitos. En el estudio de Anderson y cols se objetivó una sensibilidad y especificidad elevadas para predecir la gravedad de la PA (definida ésta en función de la estancia hospitalaria) cuando se detectaba actividad gammagráfica en el área pancreática.¹¹³ En el estudio de De Coninck y cols se pudo constatar que la GLM podía predecir de manera fiable la presencia tanto de complicaciones en el área pancreática como la aparición de insuficiencia respiratoria en los pacientes con PA, presentando, además, una buena correlación con la puntuación de Ranson.³⁰⁹ Estos datos iniciales apoyaban que ésta técnica podría ser útil en el manejo de la PA.

El primer estudio basado en el empleo de ^{99m}Tc-HMPAO como marcador de leucocitos para la obtención de gammagrafías en pacientes con PA fue publicado por Schölmerich y cols en 1991;³¹¹ en este estudio, se incluyeron 28 pacientes con PA obteniéndose una buena correlación entre la puntuación de Ranson y la GLM. Más recientemente, Papós y cols realizaron la GLM entre 1 y 8 días (media: 4 días) desde

Tabla 40. Resultados obtenidos en los estudios que han valorado la utilidad de la gammagrafía de leucocitos marcados (GLM) en el pronóstico de la pancreatitis aguda (PA).

Autor	Sensibilidad (%) de la GLM para predecir la PA grave y punto de corte empleado	Especificidad (%) de la GLM para predecir la PA grave y punto de corte empleado
Anderson y cols (1986) ¹¹³	100 actividad isotópica > 0	90 actividad isotópica > 0
De Coninck y cols (1991) ³⁰⁹	100 (fallo respiratorio); actividad isotópica > 0. 89 (complicaciones pancreáticas); actividad isotópica > 1	79 (fallo respiratorio); actividad isotópica > 0. 80 (complicaciones pancreáticas); actividad isotópica > 1
Schölmerich y cols (1991) ³¹¹	64 actividad isotópica > 0	86 actividad isotópica > 0
Papós y cols (1997) ³¹²	83 actividad isotópica > 0	82 actividad isotópica > 0
Nuestro estudio	85 actividad isotópica > 1	90 actividad isotópica > 1

el inicio de los síntomas en 35 pacientes con PA, encontrándose también una buena correlación entre la puntuación Ranson y los hallazgos de la GLM.³¹²

En nuestro estudio, las puntuaciones de los sistemas multifactoriales analizados (Ranson, Glasgow, APACHE-II) fueron significativamente superiores en la PA grave con respecto a la PA leve; sin embargo, ninguno de estos sistemas mostró correlación alguna con la GLM. Por el contrario, los valores plasmáticos de PCR y el IGTC, no sólo fueron más elevados en la PA grave que en la PA leve, sino que mostraron una correlación significativa con la GLM. Estos hallazgos indican que la GLM valora la intensidad de la lesión local del páncreas (expresada indirectamente por la PCR y de forma directa por el IGTC) pero no las repercusiones sistémicas de la misma (expresadas por los sistemas multifactoriales).

Schölmerich y cols graduaron la GLM con ^{99m}Tc-HMPAO según la presencia o no de actividad gammagráfica a nivel pancreático, con una sensibilidad del 64% y una especificidad del 86%.³¹¹ Al aplicar este criterio al estudio de Papós y cols, la sensibilidad y la especificidad de la prueba fueron del 83% y 82%, respectivamente; y al hacerlo en nuestra serie obtenemos un 92% de sensibilidad y un 61% de especificidad.³¹² Papós y cols graduaron la GLM con una escala de 0 a 3 puntos, con unos resultados similares a los nuestros pero con una menor sensibilidad: la GLM de grado 2-3 presentó una sensibilidad y una especificidad del 66% y del 87%, respectivamente, en el pronóstico de la PA (Tabla 40).³¹² En el estudio realizado en pacientes con PA leve post-CPRE, Mortensen y cols no evidenciaron captación del trazador a nivel pancreático tras realizar la GLM durante las primeras 24 horas de evolución, hecho que refleja la existencia de un componente inflamatorio leucocitario mucho menor en las PA leves que en las graves.³¹⁴

En nuestra serie, los pacientes con una puntuación de Ranson o de Glasgow ≥ 3 tuvieron una probabilidad unas 11 veces mayor de presentar una PA grave que los que presentaron una puntuación menor, disminuyendo ésta a unas 7 veces en el caso de pacientes con una puntuación APACHE-II ≥ 8 . Por otra parte, las puntuaciones multifactoriales se relacionaron, según la TCRC, con la presencia de necrosis pancreática y no con el grado de pancreatitis; esto implica que las puntuaciones elevadas en los sistemas multifactoriales son debidas a este fenómeno.

Considerando los sistemas multifactoriales como el método de elección para pronosticar la gravedad de la PA (Ranson ≥ 3 , Glasgow ≥ 3 y/o APACHE-II ≥ 8 puntos), la GLM de grado 2-3 presentó una sensibilidad del 34% y una especificidad del 87% en la detección de pacientes con pronóstico grave. Se observó una discordancia entre las dos técnicas en 30 pacientes (33%): la GLM detectó como leves (grado 0-1) a 23 pacientes catalogados como graves según los sistemas multifactoriales (falsos negativos); por otra parte, la GLM sobreestimó la gravedad de la PA en 7 pacientes (falsos positivos).

Ningún trabajo previo sobre GLM en pacientes con PA ha comparado esta técnica con los niveles plasmáticos de PCR. Nosotros hemos evidenciado que existe una estrecha correlación entre la concentración plasmática de PCR y la GLM, existiendo diferencias significativas entre los pacientes con/sin captación gammagráfica en el páncreas y presentando también un mayor grado de captación los pacientes con una PCR ≥ 150 mg/L. Comprobamos que los pacientes con una GLM grado 2-3 presentaron mayores valores de PCR que los pacientes con GLM grado 0-1.

Respecto a la gravedad de la PA, los pacientes con una PCR ≥ 150 mg/L tienen una probabilidad de presentar una PA grave unas 3 veces mayor que si no superan este nivel de corte. A su vez, una concentración de PCR ≥ 150 mg/L es unas 11 veces más probable en los pacientes con PA grave. Considerando la PCR como el método de elección para pronosticar la gravedad de la PA, basado en la presencia de niveles de PCR ≥ 150 mg/L, la GLM positiva (grado > 1) presenta una sensibilidad del 45% y una especificidad del 90%. Se observó una discordancia entre las dos técnicas en 22 pacientes (24%): la GLM detectó como leves a 16 pacientes (55%) que la PCR detectó como graves (falsos negativos); además, la GLM sobreestimó la gravedad de la PA en 6 pacientes (10%) (falsos positivos).

Al valorar el daño pancreático mediante la TCRC, observamos que un IGTC > 3 puntos es unas cuatro veces más probable en los pacientes con PA grave que en los que presentan una PA leve. Además, estimamos la utilidad de la GLM para detectar la existencia de un daño pancreático relevante según los hallazgos de la TCRC (definido por la presencia de una afectación de grado D o E, un IGTC > 3 puntos y/o presencia de necrosis pancreática); en este caso, la GLM positiva (grado $>$

0) presenta una sensibilidad del 79% y una especificidad del 71%. Se observó una discordancia entre las dos técnicas en 24 pacientes (26%): la GLM detectó como leves a 7 pacientes (21%) que la TCRC detectó como graves (falsos negativos); por otra parte, la GLM sobreestimó la gravedad de la PA en 17 pacientes (29%) (falsos positivos). Al situar el punto de corte en un nivel superior, es decir, considerando la GLM positiva cuando ésta es de grado > 1 (que es el punto de corte óptimo en nuestra muestra para detectar a las PA graves), la sensibilidad desciende al 48% y la especificidad asciende al 95%, observándose una discordancia entre las dos técnicas en 20 pacientes (22%); así, la GLM detecta como leves a 17 pacientes (51%) que la TCRC detectó como graves (falsos negativos), sobreestimando la GLM la gravedad de la PA en 3 pacientes (5%) (falsos positivos).

En consecuencia, estos resultados indican que la GLM presenta una mayor concordancia con los hallazgos de la TCRC y con los niveles plasmáticos de PCR que con las puntuaciones de los sistemas multifactoriales.

Hemos podido comprobar que tras el IGTC, la GLM y la puntuación APACHE-II presentaron los mayores VPP y VPN. El VPP más elevado correspondió a la GLM. En cuanto a las áreas bajo las curvas ROC, las del IGTC y de la GLM fueron las más amplias. Finalmente, el CPP de la GLM generó cambios moderados en la probabilidad mientras que fueron bajos en el resto de pruebas. Todo ello indica de nuevo que la GLM es más precisa que los sistemas multifactoriales y que la PCR para estimar la gravedad de la PA. Además, la GLM presenta una mayor concordancia con aquellas técnicas que objetivan de forma más precisa la intensidad del daño local pancreático (esto es, la PCR y el TCRC) que con las que dependen en mayor medida de las complicaciones sistémicas (los sistemas multifactoriales).

Los estudios de Schölmerich y cols y Papós y cols comparan también los hallazgos de la TCRC y de la GLM con ^{99m}Tc-HMPAO.^{311,312} Schölmerich y cols usan una escala de puntuación propia que valora las alteraciones objetivadas con la TCRC a nivel abdominal (como edema y necrosis pancreáticos y presencia de colecciones líquidas) y la comparan con la presencia o ausencia de captación patológica de leucocitos a nivel pancreático;³¹¹ estos autores objetivan una tendencia a presentar una mayor puntuación de la TCRC en los pacientes con GLM positiva, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. En el estudio de Papós y cols no se utiliza una escala de puntuación, sino que simplemente se describen los

hallazgos de la TCRC en el área pancreática;³¹² en este estudio, la GLM de grado 2-3 presentó una sensibilidad y una especificidad del 75% y del 81%, respectivamente, para el diagnóstico de necrosis pancreática. En nuestra serie, según este criterio, obtuvimos unos valores en torno al 90% (datos no mostrados), hecho que permite asegurar que la GLM puede predecir la presencia de necrosis pancreática de manera fiable.

Por lo tanto, en los pacientes que ingresan habitualmente en la sala de Digestivo, la gravedad de la PA viene determinada principalmente por la presencia de un daño pancreático importante, especialmente por la aparición de necrosis pancreática. El método de elección para la valoración del daño pancreático es la TCRC. Para predecir su aparición hemos comprobado que la medición de los niveles plasmáticos de PCR puede utilizarse de manera fiable. Sin embargo, la GLM permite conseguir este objetivo con una mayor precisión, hecho que podría ser importante en pacientes a los que no se les pudiese realizar una TCRC por cualquier motivo.

Al comparar de forma más precisa los resultados de la GLM y los hallazgos de la TCRC según los criterios anteriormente comentados, nuestros resultados indican que la intensidad de la afectación pancreática en la PA puede ser valorada mediante la GLM con un aceptable nivel de confianza, dado que existe una relación significativa entre la GLM y la TCRC y los índices kappa muestran un nivel de concordancia moderada entre la GLM y el grado de pancreatitis. La GLM de grado 0 está asociada con los hallazgos más leves de la TCRC (pancreatitis grado A y ausencia de necrosis); es interesante señalar que se puede descartar con plena confianza la presencia de necrosis en estos pacientes. En el extremo opuesto, la actividad gammagráfica de grado 2-3 se corresponde con los hallazgos más patológicos de la TCRC (pancreatitis grado D-E y presencia de necrosis); la necrosis se presenta casi exclusivamente en estos pacientes. Una situación intermedia se presenta en pacientes con una captación de grado 1, con una distribución más uniforme en las distintas categorías de la TCRC, aunque con un predominio de pacientes con grado B-C; a pesar de ello, la necrosis pancreática puede descartarse en estos pacientes con una alta probabilidad.

Valorando la utilidad de la GLM para el diagnóstico del daño pancreático más severo, la GLM de grado 2-3 es la más representativa, con un 62% y un 96% de sensibilidad y un 90% y un 89% de especificidad para el diagnóstico,

respectivamente, de la pancreatitis de grado D-E y la necrosis pancreática. De este modo, para el diagnóstico del grado D-E de pancreatitis, una GLM de grado 2-3 presenta una sensibilidad moderada pero una especificidad aceptable. Además, encontramos una buena utilidad para el diagnóstico de necrosis pancreática, hecho de gran interés dado que ésta es considerada el evento local más importante en la PA desde el punto de vista clínico. Por otra parte, el cociente de probabilidad de la GLM de grado 2-3 para el diagnóstico de la pancreatitis de grado D-E fue 13,9 y para el diagnóstico de necrosis pancreática fue 8,4; esto significa que la GLM grado 2-3 aumenta la probabilidad de grado D-E desde un 32% (probabilidad *pre-test*) hasta un 87% (probabilidad *post-test*), y la probabilidad de necrosis pancreática de un 16% (probabilidad *pre-test*) a un 60% (probabilidad *post-test*).

En el estudio, la GLM y la PCR presentaron resultados similares para el diagnóstico del daño pancreático más intenso. Sin embargo, en la práctica clínica, la GLM podría ser más apropiada que la PCR con el objetivo de estadiar el daño local pancreático de forma precoz, ya que algunos de nuestros enfermos con PA han presentado una GLM positiva ya a las 24 horas desde el inicio de los síntomas. Por otra parte, es importante señalar que la diferencia entre las curvas ROC de la GLM y la PCR para el diagnóstico de la necrosis pancreática podría no haber alcanzado un nivel significativo a causa de una potencia estadística insuficiente del estudio; si fuese así, la GLM podría ser claramente superior a la PCR para el diagnóstico de la necrosis pancreática.

En general, los resultados mencionados indican que la mayor infiltración leucocitaria en el páncreas incrementa el daño local pancreático y la reacción inflamatoria sistémica, evaluados mediante la TCRC y un reactante de fase aguda como la PCR, respectivamente. Este hallazgo es concordante con los resultados de estudios clínicos y experimentales. En los estudios clínicos, los pacientes con PA grave presentan concentraciones de elastasa granulocitaria mayores que en aquellos con una enfermedad leve,⁷⁴ indicando que la gravedad de la enfermedad es proporcional a la intensidad de la activación granulocitaria. Igualmente, varios estudios que han calculado el valor pronóstico de la GLM en pacientes con PA muestran que existe una relación positiva entre el grado de infiltración granulocitaria y las puntuaciones multifactoriales de Glasgow¹¹³ y Ranson,^{309,311,312} el daño medido por la TC,^{309,311} y con la presencia de necrosis pancreática en la TCRC, la

concentración plasmática de elastasa granulocitaria y la evolución desfavorable de la enfermedad.³¹¹

En los estudios experimentales de PA realizados en ratas, inducida ésta con una combinación de infusión intravenosa de ceruleína y una infusión intraductal controlada de ácido glicodesoxicólico, también se ha demostrado una correlación entre la gravedad de la PA y la activación e infiltración leucocitarias pancreáticas.^{316,317} En estos estudios, la activación leucocitaria se evaluó mediante la medición de la actividad mieloperoxidasa (un marcador de la función leucocitaria), en el tejido pancreático, mientras que la infiltración leucocitaria de la glándula pancreática fue cuantificada histológicamente y mediante gammagrafía utilizando leucocitos o un análogo del péptido quimiotáctico nicotínil-hidracina marcados con ^{99m}Tc. Los resultados de estos estudios muestran que la activación y la infiltración leucocitaria pancreática aparecen en la PA independientemente de su gravedad, pero con una mayor intensidad en la PA grave que en la PA leve edematosa; además, un hallazgo interesante de estos estudios fue la existencia de una fuerte correlación entre la actividad mieloperoxidasa y la cuantificación gammagráfica de la infiltración leucocitaria en el páncreas. Werner y cols también comprobaron que existía captación leucocitaria patológica a nivel pulmonar en las PA graves, como posible reflejo de la aparición de complicaciones sistémicas.³¹⁶ Por otra parte, los resultados de otro estudio experimental sobre PA inducida con ceruleína en ratas indican que los neutrófilos juegan un papel significativo en el desarrollo de necrosis pancreática.¹¹⁵

En conclusión, nuestros resultados apoyan la utilidad de la GLM con ^{99m}Tc-HMPAO para distinguir las formas clínicas de la PA, pudiendo concluir que en esta enfermedad, una GLM de grado 0-1 obtenida en las fases iniciales de su evolución, es útil para descartar con elevada probabilidad la presencia de una PA grave; cuando la GLM es de grado 2-3, el riesgo de PA grave aumenta notablemente, aunque se deberían practicar estudios adicionales para comprobar su utilidad en pacientes con complicaciones sistémicas. La combinación de nuestros resultados con los de la literatura es consistente con la hipótesis de que los leucocitos juegan un papel significativo en la patogénesis de la PA y que la GLM es una técnica adecuada para evaluar tanto el secuestro como la activación de leucocitos en el páncreas. Por ello, la GLM es una técnica potencialmente alternativa a la TCRC para el estadiaje de la PA.

SMZO-SCTCZOC

Los resultados del presente estudio indican que:

1. Las complicaciones que presentan los pacientes con PA que ingresan habitualmente en la sala de hospitalización de Digestivo suelen ser de tipo local, especialmente la necrosis pancreática.
2. En estos pacientes, la GLM con ^{99m}Tc -HMPAO es una técnica fiable para la valoración de la gravedad de la PA.
3. La GLM con ^{99m}Tc -HMPAO muestra una mayor precisión que los sistemas clínicos y/o analíticos habituales para predecir la presencia de PA grave.
4. La GLM con ^{99m}Tc -HMPAO es útil como técnica alternativa a la TCRC para el estadiaje de la PA.
5. Sería de interés la realización de más estudios que incluyan a un mayor número de pacientes que presenten complicaciones sistémicas para valorar la utilidad de la GLM con ^{99m}Tc -HMPAO en esta situación.

BIBLIOGRAFIA

1. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol.* 1982;77:633-8.
2. Leach SD, Gorelick FS, Modlin IM. Acute pancreatitis at its centenary. The contribution of Reginald Fitz. *Ann Surg.* 1990;212:109-13.
3. Chiari H. Über die selbstverdauung des menschlichen pankreas. *Zeitschrift für Heilkunde.* 1896;17:69-96.
4. Moynihan B. Acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1925;81:132-42.
5. Elman R, Arneson N, Graham EA. Value of blood amylase estimations in the diagnosis of pancreatic disease. *Arch Surg.* 1929;19:943-67.
6. Lankisch PG. Epidemiology of acute pancreatitis. En: Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, editores. *Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy.* Berlin: Blackwell Science; 1999. p.145-53.
7. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the international symposium on acute pancreatitis. *Arch Surg.* 1993;128:586-90.
8. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Eng J Med.* 1994;330:1198-210.
9. Robinson PJ, Sheridan MB. Pancreatitis: computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2000;10:401-8.
10. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol.* 1991;86:322-6.
11. Trapnell JE, Duncan EHL. Patterns on incidence in acute pancreatitis. *Br Med J.* 1975;2:179-83.
12. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut.* 1985;26:724-9.

13. Tran DD, Van Schilfgaarde R. Prevalence and mortality from acute pancreatitis in the Netherlands during 1971-1990. *Digestion*. 1994;55:342-3.
14. Thompson SR, Hendry WS, McFarlane GA, Davidson AI. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1987;74:398-401.
15. Worning H. Acute interstitial (oedematous) pancreatitis in Denmark. En: Bradley III EL, editor. *Acute Pancreatitis: Diagnosis and Therapy*. New York: Raven Press; 1994. p.265-9.
16. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined german population. *Pancreatology*. 2002;2:469-77.
17. Go VLW. Etiology and epidemiology of pancreatitis in the United States. En: Bradley III EL, editor. *Acute Pancreatitis: Diagnosis and Therapy*. New York: Raven Press; 1994. p.235-9.
18. Appelros S, Borgström A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg*. 1999;86:465-70.
19. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut*. 1993;34:1255-60.
20. Carballo F. Epidemiología de la pancreatitis aguda. En: Chantar C y Rodés J, editores. *Actualidades en Gastroenterología y Hepatología*. Barcelona: J. R. Prous Editores; 1993. p.11-9.
21. Artaza T, Talavera A, Legaz M, Gómez R, Martínez J, Martínez JL. Aspectos epidemiológicos de 116 pancreatitis agudas estudiadas prospectivamente. *Rev Esp Enferm Dig*. 1994;85:27-30.
22. Mínguez M, García A, Boix V; Grupo Hospitalario para el Estudio de Enfermedades Digestivas de Alicante. Pancreatitis aguda. Estudio epidemiológico en la provincia de Alicante. *Rev Esp Enferm Dig*. 1995;87:869-73.

23. Gatell JM, Galindo F, Camp J y Millá J. Pancreatitis aguda en el área de Barcelona. Consideraciones epidemiológicas. *Gastroenterol Hepatol.* 1979;2:136-40.
24. Grau A, Anguiz A, Gómez A, Alberó J, Bertomeu F, Manresa JM, et al. Estudio epidemiológico de la pancreatitis aguda en un área no urbana. *Rev Clin Esp.* 1983;171:273-5.
25. Raga F, Aparisi L, Molina R, Wassel A, Bixquert M, Rodrigo JM. Epidemiología de la pancreatitis aguda en Valencia. Estudio retrospectivo durante 11 años sobre 731 casos. *Gastroenterol Hepatol.* 1990;13:373.
26. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorladius-Ussing O, Sorensen HT. Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: a register-based study from 1981-2000. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:1461-5.
27. Grilo A, Criado J, Martín M, Carracedo L, López J, Martín M. Características epidemiológicas de las pancreatitis agudas en la comarca Moriles-Cabra. *Gastroenterol Hepatol.* 1989;12:123-8.
28. De las Heras G, Conde C, Revilla C, de la Peña J, Alvarez C, Pons F. Estudio epidemiológico de la pancreatitis aguda en Cantabria. *Gastroenterol Hepatol.* 1990;13:373-4.
29. Wilson C, Imrie CW. Changing patterns of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961-1985. *Br J Surg.* 1990;77:731-4.
30. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgstrom A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:831-7.
31. 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;86:1020-4.

32. 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;89:298-302.
33. Opie EL. The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis. *Am J Med Sci.* 1901;121:27-43.
34. Symmers WSC. Acute alcoholic pancreatitis. *Dublin J Med Sci.* 1917;143:244-7.
35. Lankisch PG, Assmus C, Pflithofer D, Struckmann K, Lehnick D. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *Int J Pancreatol.* 1999;26:55-7.
36. Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, de Diego JM, Campos R, Yanguela J, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicentre study. *Pancreas.* 1993;8:682-6.
37. Gullo L, Migliori M, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas.* 2002;24:223-7.
38. Uhl W, Isenmann R, Curti G, Vogel R, Beger HG, Büchler MW. Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis. *Pancreas.* 1996;13:335-43.
39. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, Lundin JE, Kempainen EA, Hietaranta AJ, et al. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas.* 2000;21:266-71.
40. Armstrong CP, Taylor TV, Jeacock J, Lucas S. The biliary tract in patients with acute gallstone pancreatitis. *Br J Surg.* 1985;71-2:551-5.
41. Taylor TV, Rimmer S, Holt S, Jeacock J, Lucas S. Sex differences in gallstone pancreatitis. *Ann Surg.* 1991;214:667-70.
42. Imrie CW. Observations on acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1974;61:539-44.

43. 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;139:69-81.
44. De Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut.* 1995;37:121-6.
45. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Petersen M, Lehnick D, Schirren CA, Stockmann F, et al. Etiology and age have only a limited influence on the course of acute pancreatitis. *Pancreas.* 1996;13:344-9.
46. Schmid SW, Uhl W, Buchler MW. Does the etiology influence the severity of acute pancreatitis? En: Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, editores. *Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy.* Berlin: Blackwell Science; 1999. p.193-198.
47. 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;25:195-210.
48. British Society of Gastroenterology. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut.* 1998;42 Supl 2:S1-13.
49. Johnson CD, Abu-Hilal M, Members of the British Acute Pancreatitis Study Group. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut.* 2004;53:1340-4.
50. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology.* 1986;91:433-8.
51. Büchler 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;232:619-26.
52. Klöppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1993;8:659-70.

53. Leger L, Chiche B, Louvel A. Pancreatic necrosis and acute pancreatitis. *World J Surg.* 1981;5:315-7.
54. Clavien PA, Hauser H, Meyer P, Rohner A. Value of contrast-enhanced computerized tomography in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. A prospective study of 202 patients. *Am J Surg.* 1988;155:457-66.
55. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174:331-6.
56. Balthazar EJ, Freeny PC, Van Sonnenberg. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology.* 1994;193:297-306.
57. Isenmann R, Büchler M, Uhl W, Malfertheimer P, Martini M, Beger HG. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 1993;8:358-61.
58. Fernández-Cruz L, Navarro S, Valderrama R, Sáenz A, Guarner L, Aparisi L, Espí A, Jaurietta E, Marruecos L, Gener J. Acute necrotizing pancreatitis: a multicentre study. *Hepatogastroenterology.* 1994;41:185-9.
59. Kempainen E, Sainio V, Haapiainen R, Kivisaari L, Kivilaakso E, Puolakkainen P. Early localization of necrosis by contrast-enhanced computed tomography can predict outcome in severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1996;83:924-9.
60. Lankisch PG, Pflichthofer D, Lehnick D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2000;20:319-22.
61. Tenner S, Fernández-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1997;21:105-10.
62. Company L, Sáez J, Martínez J, Aparicio JR, Laveda R, Grino P, et al. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2003;3:144-8.
63. Banks PA. Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepatogastroenterology.* 1991;38:116-9.

64. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, Fedorak IJ, Gattuso P, Thompson K, et al. Plasmid labelling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg.* 1994;167:201-6.
65. Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Buchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut.* 1999;45:311-6.
66. 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;136:1386-90.
67. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, Johnson WC, Spechler SJ, Wetzner SM, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology.* 1987;93:1315-20.
68. Widdison AL, Karanjia ND. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1993;80:148-54.
69. Bradley EL. Operative management of acute pancreatitis: ventral open packing. *Hepatogastroenterology.* 1991;38:134-8.
70. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatology.* 2003;3:102-10.
71. Warsaw AL. Damage prevention versus damage control in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 1993;104:1216-9.
72. Ranson JH, Rifkind KM, Turner JW. Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1976;143:209-19.
73. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut.* 1984;25:1340-6.
74. Gross V, Schölmerich J, Leser HG, Salm R, Lausen M, Rückauer K, et al. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, α_1 -antitrypsin, and protease inhibitor α_2 -macroglobulin. *Dig Dis Sci.* 1990;35:97-105.

75. Donahue PE, Nyhus LM, Baker RJ. Pancreatic abscess after alcoholic pancreatitis. *Arch Surg.* 1980;115:905-9.
76. Pitchumoni CS, Agarwal N, Jain NK. Systemic complications of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1988;83:597-606.
77. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology.* 2002;2:104-7.
78. Beger HG. Surgery in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 1991;38:92-6.
79. Gullo L, Migliori M, Pezzili R, Oláh A, Farkas G, Levy P, et al. An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1959-62.
80. Steer ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion.* 1997;58 Supl 1:S46-9.
81. Ethridge RT, Chung DH, Slogoff M, Ehlers RA, Hellmich MR, Rajaraman S, et al. Cyclooxygenase-2 gene disruption attenuates the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology.* 2002;123:1311-22.
82. Molero X, Vaquero E, Gómez JA, Alonso A, Guarner L. Nuevos horizontes en los mecanismos de la lesión aguda y crónica del páncreas. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:437-46.
83. Lerch MM, Saluja AK, Dawra R, Ramarao P, Saluja M, Steer ML. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum; earliest morphologic changes involve acinar cells. *Gastroenterology.* 1992;103:205-13.
84. Lerch MM, Saluja AK, Dawra R, Saluja M, Steer ML. The effect of chloroquine administration on two experimental models of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 1993;104:1768-79.
85. Lerch MM, Gorelich FS. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Med Clin North Am.* 2000;84:549-63.

86. Foitzik T, Lewandrowski KB, Fernández-del-Castillo C, Rattner DWG, Warsaw AL. Evidence for extraluminal trypsinogen activation in three different models of acute pancreatitis. *Surgery*. 1994;115:698-702.
87. Fallon MB, Gorelick FS, Anderson JM, Mennone A, Saluja A, Steer ML. Effect of cerulein hyperstimulation on the paracellular barrier of rat exocrine pancreas. *Gastroenterology*. 1995;108:1863-72.
88. Bragado MJ, San Román JI, González A, García LJ, López MA, Calvo JJ. Impairment of intracellular calcium homeostasis in the exocrine pancreas after caerulein-induced acute pancreatitis in the rat. *Clin Sci (Lond)*. 1996;91:365-9.
89. Kruger B, Albrecht E, Lerch MM. The role of intracellular calcium signalling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. *Am J Pathol*. 2000;157:43-50.
90. Raraty M, Ward J, Erdemli G, Vaillant C, Neoptolemos JP, Sutton R, et al. Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:13126-31.
91. Hurley PR, Cook A, Jehanli A, Austen BM, Hermon-Taylor J. Development of radioimmunoassays for free tetra-L-aspartyl-L-lysine trypsinogen activation peptides (TAP). *J Immunol Methods*. 1988;111:195-203.
92. Pederzoli P, Cavallini G, Falconi M, Bassi C. Gabexato mesilate vs aprotinin in human acute pancreatitis (GAMEPA). A prospective randomized double-blind multicentre study. *Int J Pancreatol*. 1993;14:117-24.
93. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*. 1996;171:394-8.
94. Messori A, Rampazzo R, Scroccaro G, Olivato R, Bassi C, Falconi M, et al. Effectiveness of gabexate mesilate in acute pancreatitis. A metaanalysis. *Dig Dis Sci*. 1995;40:734-8.

95. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Annese V, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:237-45.
96. Valderrama R, Pérez-Mateo M, Navarro S, Vázquez N, Sanjosé L, Adrian MJ, et al. Multicenter double-blind trial of gabexate mesylate (FOY) in unselected patients with acute pancreatitis. *Digestion.* 1992;51:65-70.
97. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, Masci E, Mariani A, Di Francesco V, The Gabexate in Digestive Endoscopy-Italian Group. Gabexate for the Prevention of Pancreatic Damage Related to Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *N Engl J Med.* 1996;335:919-23.
98. Hartwig W, Jimenez RE, Werner J, Lewandrowski KB, Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Interstitial trypsinogen release and its relevance to the transformation of mild into necrotizing pancreatitis in rats. *Gastroenterology.* 1999;117:717-25.
99. Grönroos JM, Nevalainen TJ. Increased concentration of synovial type phospholipase A2 in proximal tubules of rat kidney in experimental acute pancreatitis. *Digestion.* 1992;52:232-6.
100. Büchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, Nevalainen TJ, Friess H, Beger HG. Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 1989;97:1521-6.
101. Tcholakov O, Uhl W, Schmitter N, Büchler MW. Role of phospholipase A2 in acute pancreatitis. En: Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, editores. *Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy.* Berlin: Blackwell Science; 1999. p.109-119
102. Rau B, Poch B, Gansauge F, Bauer A, Nussler AK, Nevalainen T, et al. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? *Ann Surg.* 2000;231:352-60.

103. Apte MV, Phillips PA, Fahmy RG, Darby SJ, Rodgers SC, McCaughan GW, et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology*. 2000;118:780-94.
104. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280:C719-41.
105. Folch E, Salas A, Panés J, Gelpi E, Roselló-Catafau J, Anderson DC, et al. Role of P-selectin and ICAM-1 in pancreatitis-induced lung inflammation in rats: significance of oxidative stress. *Ann Surg*, 1999;230:792-8.
106. Szuster-Ciesielska A, Daniluk J, Kandefier-Szerszen M. Oxidative stress in blood of patients with alcohol-related pancreatitis. *Pancreas*. 2001;22:261-6.
107. Tsai K, Wang SS, Chen TS, Kong CW, Chang FY, Lee SD, et al. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis. *Gut*. 1998;42:850-5.
108. Lévy P, Letteron P, Paye F, Molas G, Guimont MC, Pessayre D, et al. In vivo assessment of lipid peroxidation in experimental edematous and necrotizing rat pancreatitis. *Pancreas*. 1997;14:350-4.
109. Wang XD, Deng XM, Haraldsen P, Andersson R, Ihse I. Antioxidant and calcium channel blockers counteract endothelial barrier injury induced by acute pancreatitis in rats. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:1129-36.
110. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341:738-46.
111. Friess H, Lu Z, Riesle E, Uhl W, Brundler AM, Horvath L, et al. Enhanced expression of TGF-betas and their receptors in human acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1998;227:95-104.
112. Riesle E, Friess H, Zhao L, Wagner M, Uhl W, Baczako K, et al. Increased expression of transforming growth factor beta s after acute oedematous pancreatitis in rats suggests a role in pancreatic repair. *Gut*. 1997;40:73-9.

113. Anderson JR, Spence RA, Laird JD, Ferguson WR, Kennedy TL. Indium-111 autologous leukocyte imaging in pancreatitis. *J Nucl Med.* 1986;27:345-52.
114. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hidrocortisona and antimacrophage serum. *Am J Pathol.* 1975;78:71-100.
115. Sandoval D, Gukovskaya A, Reavey P, Gukovsky S, Sisk A, Braquet P, et al. The role of neutrophils and platelet-activating factor in mediating experimental pancreatitis. *Gastroenterology.* 1996;111:1081-91.
116. Fujimoto K, Hosotani R, Doi R, Wada M, Lee JU, Koshiha T, et al. Role of neutrophils in cerulein-induced pancreatitis in rats: possible involvement of apoptosis. *Digestion.* 1987;58:421-30.
117. Sweiry JH, Mann GE. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1996;219:10-5.
118. Frossard JL, Saluja A, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Hofbauer B, et al. The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology.* 1999;116:694-701.
119. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut.* 1997;40:1-4.
120. Kingsnorth AN, Galloway SW, Formela LJ. Randomized, double-blind phase II trial of Lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, in human acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1995;82:1414-20.
121. McKay CJ, Curran F, Sharples C, Baxter JN, Imrie CW. Prospective placebo-controlled randomized trial of lexipafant in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1997;84:1239-43.
122. Johnson CD. Platelet-activating factor and platelet-activating factor antagonists in acute pancreatitis. *Dig Surg.* 1999;16:93-101.
123. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet

activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut*. 2001;48:62-9.

124. Norman JG, Fink GW, Messina J, Carter G, Franz MG. Timing of tumor necrosis factor antagonism is critical in determining outcome in murine lethal acute pancreatitis. *Surgery*. 1996;120:515-21.

125. Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 2003;124:1786-91.

126. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol*. 1988;3:105-12.

127. Liu XH, Kimura T, Ishikawa H, Yamaguchi H, Furukawa M, Nakano I, et al. Effect of endothelin-1 on the development of hemorrhagic pancreatitis in rats. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:276-82.

128. Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology. *Int J Pancreatol*. 1991;9:31-8.

129. Toyama MT, Lewis MP, Kusske AM, Reber PU, Ashley SW, Reber HA. Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;219:20-3.

130. Klar E, Mall G, Messmer K, Herfarth C, Rattner DW, Warshaw AL. Improvement of impaired pancreatic microcirculation by isovolemic hemodilution protects pancreatic morphology in acute biliary pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1993;176:144-50.

131. Ashley SW, Reber HA. Pancreatic duct permeability and pancreatitis. *Pancreas*. 1993;8:740-1.

132. Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM. New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:162-70.

133. Foulis AK, Murray WR, Galloway D, McCartney AC, Lang E, Veitch J, et al. Endotoxaemia and complement activation in acute pancreatitis in man. *Gut*. 1982;23:656-61.
134. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet*. 2000;355:1955-60.
135. McMahon MJ, Playforth MJ, Pickford IR. A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1980;67:22-5.
136. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1978;65:337-41.
137. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC, Mayer AD, McMahon MJ, Dickson AP, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet*. 1985;2:403-7.
138. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*. 1989;2:201-5.
139. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1993;166:262-8.
140. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg*. 1990;77:1260-4.
141. Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1979;189:654-62.
142. Osborne DH, Imrie CW, Carter DC. Biliary surgery in the same admission for gallstone-associated acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1981;68:758-61

143. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1989;76:177-81.
144. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med.* 1999;27:2272-83.
145. Bank S, Wise L, Gersten M. Risk factors in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1983;78:637-40.
146. Agarwal N, Pitchumoni CS. Simplified prognostic criteria in acute pancreatitis. *Pancreas.* 1986;1:69-73.
147. Mayer AD, McMahon MJ, Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC, Dickson AP, Shearer MG, Imrie CW. Controlled clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1985;312:399-404.
148. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981;9:591-7.
149. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.
150. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991;100:1619-36.
151. Paredes JP, Bustamante M, Fernández E, Valeiras E, Potel J. Pronóstico de la pancreatitis aguda: ¿Ranson o Apache II? *Rev Esp Enf Digest.* 1995;87:121-6.
152. Karimgani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 1992;103:1636-40.

153. Lankisch PG, Warnecke B, Bruns D, Werner HM, Grossmann F, Struckmann K, et al. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas*. 2002;24:217-22.
154. Liu TH, Kwong KL, Tamm EP, Gill BS, Brown SD, Mercer DW. Acute pancreatitis in intensive care unit patients: value of clinical and radiologic prognosticators at predicting clinical course and outcome. *Crit Care Med*. 2003;31:1026-30.
155. Padillo FJ, Rufián S, Briceño J, Izquierdo N, Varo E, Miño G, et al. Factores pronósticos en la pancreatitis aguda severa. Estudio univariante y multivariante. *Rev Esp Enf Digest*. 1995;87:32-7.
156. Williams M, Simms HH. Prognostic usefulness of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 1999;27:901-7.
157. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vlachonikolis IG, Notas G, Mouzas I, Samonakis D, et al. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2002;25:331-5.
158. Bidarkundi GK, Wig JD, Bhatnagar A, Majumdar S. Clinical relevance of intracellular cytokines IL-6 and IL-12 in acute pancreatitis, and correlation with APACHE III score. *Br J Biomed Sci*. 2002;59:85-9.
159. Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS. Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis: comparative analysis of the Ranson score and the APACHE III score. *Arch Surg*. 2002;137:730-6.
160. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vardas E, Romanos J, Kouroumalis EA. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:253-60.
161. Pofahl WE, Walczak SM, Rhone E, Izenberg SD. Use of an artificial neural network to predict length of stay in acute pancreatitis. *Am Surg*. 1998;64:868-72.

162. Halonen KI, Leppaniemi AK, Lundin JE, Puolakkainen PA, Kemppainen EA, Haapiainen RK. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. *Pancreatology*. 2003;3:309-15.
163. Lankisch PG, Schirren CA. Increased body weight as a prognostic parameter of complications in the course of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1990;5:626-9.
164. Porter KA, Banks PA. Obesity as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1991;10:247-52.
165. Funnell JC, Bornman PC, Weakley Sp, Terblanche J, Marks IN. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1993;80:484-6.
166. Toh SKC, Walters J, Johnson CD. APACHE-O: a new predictor of severity in acute pancreatitis. *Gut*. 1996;38 Supl 1:A35.
167. Tsai CJ. Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? *Dig Dis Sci*. 1998;43:2251-4.
168. Suazo-Barahona J, Carmona-Sánchez R, Robles-Díaz G, Milke-García P, Vargas-Vorackova F, Uscanga-Domínguez L, et al. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1324-8.
169. 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;19:15-20.
170. Gloor B, Muller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Buchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88:975-9.
171. Mery CM, Rubio V, Duarte-Rojo A, Suazo-Barahona J, Peláez-Luna M, Milke P, et al. Android fat distribution as predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2002;2:543-9.
172. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2130-4.

173. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20:367-72.
174. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2081-5.
175. Frasquet JL, Sáez J, Trigo C, Martínez J, Pérez-Mateo. Proteinuria y microglobulinuria β_2 urinaria, como marcadores de lesión tubular renal, en la valoración de la gravedad de la pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:295-9.
176. Heath DI, Meng WC, Anderson JH, Leung KL, Lau WY, Li AK. Failure of the Hong Kong criteria to predict the severity of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1997;22:201-6.
177. Werner J, Hartwig W, Uhl W, Muller C, Buchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3:115-27.
178. Larvin M. Circulating mediators in acute pancreatitis as predictors of severity. *Scand J Gastroenterol*. 1996;219 Supl:16-9.
179. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17:1019-25.
180. Büchler M, Malfertheiner P, Schoetensack C, Uhl W, Beger HG. Sensitivity of antiproteases, complement factors, and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *Int J Pancreatol*. 1986;1:227-35.
181. Puolakkainen P, Valtonen V, Paananen A, Schröder T. C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Gut*. 1987;28:764-71.
182. Rau B, Cebulla M, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. The clinical value of human pancreas-specific protein procarboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CRP and LDH. *Pancreas*. 1998;17:134-9.

183. Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas*. 1991;6:253-9.
184. De la Peña J, De las Heras G, Casafont F, Pons F. Estudio prospectivo del valor pronóstico de la proteína C reactiva, alfa 1-antitripsina y alfa 1-glicoproteína ácida en la pancreatitis aguda. *Rev Esp Enferm Dig*. 1991;79:337-40.
185. García A, García-Villanova J, Martín L, Martínez D, Mansilla D, Rodenas V, et al. Predicción de la severidad de una pancreatitis aguda por la proteína C reactiva. *Rev Esp Enferm Dig*. 1992;82:231-3.
186. Viedma JA, Pérez-Mateo M, Domínguez JE, Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut*. 1992;33:1264-7.
187. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, Fiocchi M, Cappelletti O, Morselli-Labate AM, et al. Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci*. 1995;40:2341-8.
188. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grunert A, Beger HG. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med*. 2000;28:736-42.
189. Müller CA, Uhl W, Printzen G, Gloor B, Bischofberger H, Tcholakov O, et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut*. 2000;46:233-8.
190. Pezzilli R, Melzi GV, Morselli-Labate AM, Merlini G, Barakat B, Bosoni T. Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1072-8.
191. Kaw M, Singh S. Serum lipase, C-reactive protein, and interleukin-6 levels in ERCP-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2001;54:435-40.

192. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002;89:163-71.
193. Messmann H, Vogt W, Holstege A, Lock G, Heinisch A, von Furstenberg A, et al. Post-ERCP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis. *Gut.* 1997;40:80-5.
194. Viedma JA, Pérez-Mateo M, Agulló J, Domínguez JE, Carballo F. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut.* 1994;35:822-7.
195. Alfonso V, Gómez F, López A, Moreno-Osset E, del Valle R, Antón MD, et al. Valor de la proteína C reactiva en la detección de la necrosis en la pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:288-93.
196. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, Jehanli A, Patel G, Wilson C, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet.* 1990;335:4-8.
197. Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García 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;78:1230-4.
198. Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, Heinisch A, Salm R, Lausen M, et al. Elevation of interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 1991;101:782-5.
199. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut.* 1993;34:41-5.
200. Grewal HP, Kotb M, el Din AM, Ohman M, Salem A, Gaber L, et al. Induction of tumor necrosis factor in severe acute pancreatitis and its subsequent reduction after hepatic passage. *Surgery.* 1994;115:213-21.

201. Paajanen H, Laato M, Jaakkola M, Pulkki K, Ninikoski J, Nordback I. Serum tumor necrosis factor compared with C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Brit J Surg.* 1995;82:271-3.
202. Gross V, Andreesen R, Leser HG, Ceska M, Liehl E, Lausen M, et al. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. *Eur J Clin Invest.* 1992;22:200-3.
203. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, Barakat B. Serum interleukin-10 in human acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1469-79.
204. Pezzilli R, Billi P, Migliori M, Gullo L. Clinical value of pancreatitis-associated protein in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1887-90.
205. Oezcueruemez-Porsch M, Kunz D, Hardt PD, Fadgyas T, Kress O, Schulz HU, et al. Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1998;43:1763-9.
206. Ueda T, Takeyama Y, Toyokawa A, Kishida S, Yamamoto M, Sayito Y. Significant elevation of serum human hepatocyte growth factor levels in patients with acute pancreatitis. *Pancreas.* 1996;12:76-83.
207. Kim JW, Locke M, Bailey B. Serum levels of interleukin-6 and urinary levels of pyridinium cross-links in patients with acute pancreatitis and their correlation with the severity of pancreatitis. *Gastroenterology.* 1997;112 Supl:A453.
208. De Beaux AC, Ross JA, Maingay JP, Fearon KC, Carter DC. Proinflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1996;83:1071-5.
209. Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:213-8.

210. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Miniero R, Barakat B, Fiocchi M, Cappelletti O. Simultaneous serum assays of lipase and interleukin-6 for early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Clin Chem.* 1999;45:1762-7.
211. Kaufmann P, Tilz GP, Lueger A, Demel U. Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intensive Care Med.* 1997;23:841-8.
212. Van Laethem JL, Eskinazi R, Louis H, Rickaert F, Robberecht P, Deviere J. Multisystemic production of interleukin 10 limits the severity of acute pancreatitis in mice. *Gut.* 1998;43:408-13.
213. Chen CC, Wang SS, Lu RH, Chang FY, Lee SD. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. *Gut.* 1999;45:895-9.
214. McKay CJ, Gallagher G, Brooks B, Imrie CW, Baxter JN. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1996;83:919-23.
215. Heresbach D, Letourneur JP, Bahon I, Pagenault M, Guillou YM, Dyard F, et al. Value of early blood Th-1 cytokine determination in predicting severity of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1998;3:554-60.
216. Messmann H, Vogt W, Falk W, Vogl D, Zirngibl H, Leser HG, et al. Interleukins and their antagonists but not TNF and its receptors are released in post-ERP pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:611-7.
217. Ammori BJ, Barclay GR, Larvin M, McMahon MJ. Hypocalcemia in patients with acute pancreatitis: a putative role for systemic endotoxin exposure. *Pancreas.* 2003;26:213-7.
218. Windsor JA, Fearon KCH, Ross JA, Barclay GR, Smyth E, Poxton I, et al. Role of serum endotoxin and antiendotoxin core antibody levels in predicting the development of multiple organ failure in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1993;80:1042-6.

219. Bose SM, Verma GR, Mazumdar A, Giridhar M, Ganguly NK. Significance of serum endotoxin and antiendotoxin antibody levels in predicting the severity of acute pancreatitis. *Surg Today*. 2002;32:602-7.
220. Hedström J, Sainio V, Kemppainen E, Haapiainen R, Kivilaakso E, Schroder T, et al. Serum complex of trypsin 2 and alpha 1 antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients. *Br Med J*. 1996;313:333-7.
221. Makela A, Kuusi T, Schroder T. Serum phospholipase A2, amylase, lipase, and urinary amylase activities in relation to the severity of acute pancreatitis. *Eur J Surg*. 1997;163:915-22.
222. Gloor B, Stahel PF, Muller CA, Schmidt OI, Buchler MW, Uhl W. Predictive value of complement activation fragments C3a and sC5b-9 for development of severe disease in patients with acute pancreatitis. *Scan J Gastroenterol*. 2003;10:1078-82.
223. Kaufmann P, Tilz GP, Smolle KH, Demel U, Krejs GJ. Increased plasma concentrations of circulating intercellular adhesion molecule-1 (cICAM-1) in patients with necrotizing pancreatitis. *Immunobiology*. 1996;195:209-219.
224. Kaufmann P, Demel U, Tilz GP, Krejs GJ. Time course of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) is related to severity of acute pancreatitis. *HepatoGastroenterology*. 1999;46:2565-71.
225. Kaufmann P, Smolle KH, Brunner GA, Demel U, Tilz GP, Krejs GJ. Relation of serial measurements of plasma-soluble intercellular adhesion molecule-1 to severity of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2412-2416.
226. Uomo G, Spada OA, Manes G, Feola B, Misso S, Cavallera A, et al. Neopterin in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:1032-6.
227. Mora A, Pérez-Mateo M, Viedma JA, Carballo F, Sánchez-Paya J, Liras G. Activation of cellular immune response in acute pancreatitis. *Gut*. 1997;40:794-7.

228. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Barbieri AR, Platè L. Clinical usefulness of the serum procarboxipeptidase B activation peptide in acute pancreatitis. *JOP*. 2000;1:58-68.
229. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut*. 1997;41:832-40.
230. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 2000;28:41-9.
231. Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88:222-7.
232. Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nylen ES, White JC, et al. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *Br J Surg*. 2003;90:197-204.
233. Mayerle J, Simon P, Lerch MM. Medical treatment of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:855-69.
234. Schölmerich J, Messmann H. Serum markers for acute pancreatitis – mirages or meaningful? En: Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, editores. *Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy*. Berlin: Blackwell Science; 1999. p.209-217.
235. Sainio V, Puolakkainen P, Kemppainen E, Hedström J, Haapiainen R, Kivisaari L, et al. Serum trypsinogen-2 in the prediction of outcome in acute necrotizing pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:818-24.
236. Kemppainen E, Hietaranta A, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Stenman UH. Time course profile of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin in patients with acute pancreatitis. *Scan J Gastroenterol*. 2000;35:1216-20.

237. Kempainen E, Sand J, Puolakkainen P, Laine S, Hedström J, Sainio V, et al. Pancreatitis associated protein as an early marker of acute pancreatitis. *Gut*. 1996;39:675-8.
238. Pezzilli R, Billi P, Plate L, Barakat B, Bongiovanni F, Miglioli M. Human pancreatic secretory trypsin inhibitor in the assessment of the severity of acute pancreatitis. A comparison with C-reactive protein. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19:112-7.
239. Heath DI, Cruikshank A, Gudgeon A, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. The relationship between pancreatic enzyme release and activation the acute-phase protein response in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*. 1995;10:347-53.
240. Banks P, Carr-Locke DL, Slivka A, Van-Dam J, Lichtenstein DR, Huges M. Urinary trypsinogen activation peptides (TAP) are not increased in mild ERCP-induced pancreatitis. *Pancreas*. 1996;12:294-7.
241. Leach SD, Modlin IM, Scheele GA, Gorelick FS. Intracellular activation of digestive zymogens in rat pancreatic acini. Stimulation with high doses of cholecystokinin. *J Clin Invest*. 1991;87:362-6.
242. Appelros S, Thim L, Borgström A. The activation peptide of carboxypeptidase B (CAPAP) in serum and urine in acute pancreatitis. *Gut*. 1998;42:97-102.
243. Müller CA, Appelros S, Uhl W, Büchler MW, Borgström A. Serum levels of procarboxypeptidase B and its activation peptide in patients with acute pancreatitis and non-pancreatic diseases *Gut*. 2002;51:229-35.
244. Mayer JM, Rau B, Siech M, Beger HG. Local and systemic zymogen activation in human acute pancreatitis. *Digestion*. 2000;62:164-70.
245. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kempainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, et al. Severe acute pancreatitis is related to increased early urinary levels of the activation peptide of pancreatic phospholipase A₂. *Pancreatology*. 2002;2:535-42.

246. Block S, Maier W, Bittner R, Buchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging. *Gut*. 1986;27:1035-42.
247. Malfertheiner P, Domínguez-Muñoz JE. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1993;14:1-8.
248. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*. 1985;156:767-72.
249. Bradley EL 3rd, Murphy F, Ferguson C. Prediction of pancreatic necrosis by dynamic pancrectography. *Ann Surg*. 1989;210:495-503.
250. Balthazar EJ. Staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin N Am*. 2002;40:1199-1209.
251. Tenner S, Fernández-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997;113:899-903.
252. Mortelet KJ, Wiesner W, Intriére L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *Am J Roentgenol*. 2004;183:1261-5.
253. Nordestgaard AG, Wilson SE, Williams RA. Early computerized tomography as a predictor of outcome in acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1986;152:127-32.
254. London NJ, Neoptolemos JP, Lavelle J, Bailey I, James D. Contrast-enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg*. 1989;76:268-72.
255. Lucarotti ME, Virjee J, Alderson D. Patient selection and timing of dynamic computed tomography in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1993;80:1393-5.
256. Lankisch PG, Struckmann K, Assmus D, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Do we need a computed tomography examination in all patients with

acute pancreatitis within 72 h after admission to hospital for the detection of pancreatic necrosis? *Scan J Gastroenterol.* 2001;4:432-6.

257. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, Soravia C, Mensi N, Roth M, et al. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg.* 2002;26:612-9.

258. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1995;222:57-65.

259. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet.* 1995;346:663-7.

260. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicentre clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol.* 1993;176:480-3.

261. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas.* 1996;13:198-201.

262. Marshall JB. Acute pancreatitis, a review with emphasis on new developments. *Arch Intern Med.* 1993;153:1185-98.

263. Piironen A. Severe acute pancreatitis: contrast-enhanced CT and MRI features. *Abdom Imaging.* 2001;26:225-33.

264. Elmas N. The role of diagnostic radiology in pancreatitis. *Eur J Radiol.* 2001;38:120-32.

265. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol.* 1999;9:1602-13.

266. Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J, Lewandrowski KB, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterology*. 1994;106:207-14.
267. Kaiser AM, Grady T, Gerdes D, Saluja M, Steer ML. Intravenous contrast medium does not increase the severity of acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1547-53.
268. Schmidt J, Hotz HG, Foitzik T, Ryschich E, Buhr HJ, Warshaw AL, et al. Intravenous contrast medium aggravates the impairment of pancreatic microcirculation in necrotizing pancreatitis in the rat. *Ann Surg*. 1995;221:257-64.
269. McMenamin DA, Gates LK Jr. A retrospective analysis of the effect of contrast-enhanced CT on the outcome of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1384-7.
270. Hwang TL, Chang KY, Ho YP. Contrast-enhanced dynamic computed tomography does not aggravate the clinical severity of patients with severe acute pancreatitis. *Arch Surg*. 2000;135:287-90.
271. Carmona-Sánchez R, Uscanga L, Bezaury-Rivas P, Robles-Díaz G, Suazo-Barahona J, Vargas-Voráčková F. Potential harmful effect of iodinated intravenous contrast medium on the clinical course of mild acute pancreatitis. *Arch Surg*. 2000;135:1280-4.
272. Uhl W, Roggo A, Kirschstein T, Anghelacopoulos SE, Gloor B, Müller CA, et al. Influence of contrast-enhanced computed tomography on course and outcome in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*. 2002;2:191-7.
273. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:377-86.
274. Jacobs JE, Birnbaum BA. Computed tomography evaluation of acute pancreatitis. *Semin Roentgenol*. 2001;36:92-8.

275. Merkle EM, Görlich J. Imaging of acute pancreatitis. *Eur Radiol.* 2002;12:1979-92.
276. Ward J, Chalmers AG, Guthrie AJ, Larvin M, Robinson PJ. T2-weighted and dynamic enhanced MRI in acute pancreatitis: comparison with contrast enhanced CT. *Clin Radiol.* 1997;52:109-14.
277. Lecesne R, Taourel P, Bret PM, Atri M, Reinhold C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR Cholangiopancreatography with outcome. *Radiology.* 1999;211:727-35.
278. Piironen A, Kivisaari R, Kempainen E, Laippala P, Koivisto AM, Poutanen VP, et al. Detection of severe acute pancreatitis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2000;1:354-61.
279. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2004;126:715-23.
280. Shellock FG, Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging.* 1999;10:477-84.
281. Segal AW, Arnot RN, Thakur ML, Lavender JP. Indium-111-labelled leucocytes for localisation of abscesses. *Lancet.* 1976;2:1056-8.
282. Peters AM, Danpure HJ, Osman S, Hawker RJ, Henderson BL, Hodgson HJ, Kelly JD, Neirinckx RD, Lavender JP. Clinical experience with ^{99m}Tc-hexamethylpropylene-amineoxime for labelling leucocytes and imaging inflammation. *Lancet.* 1986;2:946-949.
283. Lantto EH, Lantto TJ, Vorne M. Fast diagnosis of abdominal infections and inflammations with technecium-99m-HMPAO labelled leukocytes. *J Nucl Med* 1991;32:2029-2034.

284. Moragas M, Lomena F, Herranz R, Garcia A, Piera C, Muxi A, et al. ^{99m}Tc-HMPAO leucocyte scintigraphy in the diagnosis of bone infection. *Nucl Med Commun.* 1991;12:417-27.
285. Prats E, Banzo J, Abós MD, García-López F, Escalera T, García-Miralles M, et al. Diagnosis of prosthetic vascular graft infection by technecium-99m-HMPAO-labelled leukocytes. *J Nucl Med.* 1994;35:1303-7.
286. Wolf G, Aigner RM, Schwarz T. Diagnosis of bone infection using ^{99m}Tc-HMPAO labelled leukocytes. *Nucl Med Commun.* 2001;22:1201-6.
287. Giaffer MH. Labelled leucocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease: clinical applications. *Gut.* 1996;38:1-5.
288. Chianelli M, Mather SJ, Martín-Comín J, Signore A. Radiopharmaceuticals for the study of inflammatory processes: A review. *Nucl Med Comun.* 1997;18:437-55.
289. Mata F. Células sanguíneas marcadas con radionucleidos. Aspectos metodológicos. II. Leucocitos y linfocitos. *Rev Esp Med Nuclear.* 1996;15:121-8.
290. Becker W, Fischbach W, Reiners C, Borner W. Three-phase white blood cell scan: diagnostic validity in abdominal inflammatory disease. *J Nucl Med.* 1986;27:1109-15.
291. Danpure HJ, Osman S, Carroll MJ. The development of a clinical protocol for the radiolabelling of mixed leucocytes with ^{99m}Tc-hexamethyl propylene amino oxime. *Nucl Med Commun.* 1988;9:465-75.
292. Danpure HJ, Osman S, Brady F. The labelling of blood cells in plasma with ¹¹¹In-tropolonate. *Br J Radiol.* 1982;55:247-9.
293. Martín-Comín J, Prats E. Clinical applications of radiolabelled blood elements in inflammatory bowel disease. *Q Nucl Med.* 1999;43:74-82.
294. Boyd SJ, Nour R, Quinn RJ, McKay E, Butler SP. Evaluation of white cell scintigraphy using Indium-111 and Technecium-99m labelled leucocytes. *Eur J Nucl Med.* 1993;20:201-6.

295. Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, Basile C, Malaguti P. Technetium-99m hexamethyl propylene amine oxime granulocyte scintigraphy in Crohn's disease: diagnostic and clinical relevance. *Gut*. 1993;34:1364-9.
296. Park RH, McKillop HJ, Duncan A, McKenzie JF, Russell RI. Can 111Indium autologous mixed leukocyte scanning accurately assess disease extent and activity in Crohn's disease? *Gut*. 1988;29:821-3.
297. Saverymuttu SH, Camilleri M, Rees H, Lavender JP, Hodgson HJF, Chadwick VS. Indium 111-granulocyte scanning in the assessment of disease extent and disease activity in inflammatory bowel disease. A comparison with colonoscopy, histology and faecal indium 111-granulocyte excretion. *Gastroenterology*. 1986;90:1121-8.
298. Brignola C, Belloli C, Iannone P, De Simone G, Corbelli C, Levorato M, et al. Comparison of scintigraphy with indium-111 leukocyte scan and ultrasonography in assessment of X-ray-demonstrated lesions of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1993;38:433-7.
299. Gjaffer MH, Tindale WB, Senior S, Barber DC, Holdsworth CD. Quantification of disease activity in Crohn's disease by computer analysis of Tc-99m hexamethyl propylene amine oxime (HMPAO) labelled leucocyte images. *Gut*. 1993;34:68-74.
300. Arndt JW, Grootsholten MI, van Hogezaand RA, Griffioen G, Lamers CB, Pauwels EK. Inflammatory bowel disease activity assessment using technetium-99m-HMPAO leukocytes. *Dig Dis Sci*. 1997;42:387-93.
301. Li DJ, Middleton SJ, Wright EP. ⁹⁹Tcm and ¹¹¹In leucocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease. *Nucl Med Commun*. 1992 ;13:867-70.
302. Papós M, Nagy F, Lang J, Csernay L. Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime labelled leucocyte scintigraphy in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Eur J Nucl Med*. 1993 ;20:766-9.
303. Myerson PJ, Berg GR, Spencer RP. Gallium-67 spread to the anterior pararenal space in pancreatitis: case report. *J Nucl Med*. 1977;18:893-5.

304. Maderazo EG, Hickingbotham NB, Woronick CL, Sziklas JJ. The influence of various factors on the accuracy of gallium-67 imaging for occult infection. *J Nucl Med.* 1988;29:608-15.
305. Al-Suhaili AR, Wafai I, Bahar R, Nawaz K, Nema TA, Eriksson S, et al. Gallium-67 scintigraphy in acute pancreatitis. *Eur J Nucl Med.* 1988;14:8-11.
306. Kennedy TD, Martin NL, Robinson RG. Identification of an infected pseudocyst of the pancreas with Ga-67 citrate: case report. *J Nucl Med.* 1975;16:1132-4.
307. Brady M, Christmas S, Sutton R, Neoptolemos J, Slavin J. Cytokines and acute pancreatitis. *Baillière's Clin Gastroenterol.* 1999;13:265-89.
308. Kroiss A, Sporn P, Weiss W. Immunoscintigraphy (IS) with granulocyte antibodies in patients with pancreatitis. En: HAE Schmidt, R Hofer, editores. *Nuclear medicine in research and practice.* Stuttgart: Schattauer; 1991. p.511-4.
309. De Coninck B, Meert P, Hanique G, Jadoul M, Dugernier T, el Gariani A, et al. Scintigraphy with Indium-labelled leukocytes in acute pancreatitis. *Acta Gastroenterol Belg.* 1991;54:176-83.
310. Heresbach D, Devillers A, Rabot A, Moisan A, Malledant Y, Bourguet P, et al. Labelled granulocyte scanning for the diagnosis of the infected necrosis in acute pancreatitis: what kind of labelling should be used? *Pancreas.* 1996;12:381-7.
311. Schölmerich J, Schumichen C, Lausen M, Gross V, Leser HG, Lay L, et al. Scintigraphic assessment of leukocyte infiltration in acute pancreatitis using technetium-99m-hexamethyl propylene amine oxime as leukocyte label. *Dig Dis Sci.* 1991;36:65-70.
312. Papós M, Takács T, Farkas G, Láng J, Csernay L, Lonovics J. Prognostic role of ^{99m}Tc-HMPAO-leukocyte scintigraphy in acute pancreatitis and in patients with pancreatic pseudocysts. *Pancreas.* 1997;14:9-15.

313. Takács T, Papós M, Farkas G, Márton J, Pávics L, Láng J, et al. Leukocytaszintigráfia az akut pancreatitis diagnosztikájában. *Orv Hetil.* 1999;140:483-8.

314. Mortensen JCA, Jensen JJ, Thorsgaard N. Technecium-99m hexamethylpropylene amine oxime leucocyte scintigraphy in the early course of mild acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Nucl Med.* 1996;23:1460-3.

315. Lévy P, Kerita H, Edeline V, Vilgrain V, Belghiti J, Bernades P. Interet de la scintigraphie aux polynucleaires-HMPAO-Tc 99m dans le diagnostic de l'infection pancréatique au cours des pancréatites alcooliques. *Gastroenterol Clin Biol.* 1993;17 Supl:A182.

316. Werner J, Dragotakes SC, Fernández-del Castillo C, Rivera JA, Ou J, Rattner DW, et al. Technecium-99m-labeled white blood cells: a new method to define the local and systemic role of leukocytes in acute experimental pancreatitis. *Ann Surg.* 1998;227:86-94.

317. Hartwig W, Carter EA, Jiménez RE, Werner J, Fischman AJ, Fernández-del Castillo C, et al. Chemotactic peptide uptake in acute pancreatitis: correlation with tissue accumulation of leukocytes. *J Appl Physiol.* 1999;87:743-9.

318. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem.* 1997;43: 52-8.

319. Mansfield JC, Giaffer MH, Tindale WB, Holdsworth CD. Quantitative assessment of overall inflammatory bowel disease activity using labelled leucocytes: a direct comparison between indium-111 and technetium-99m HMPAO methods. *Gut.* 1995;37:679-83.

320. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143:29-36.

321. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver characteristic operating curves: a non parametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-45.
322. Bordalo O, Gonçalves D, Noronha M, Cristina ML, Salgado A, Dreiling DA. Newer concept for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1977;68:278-85.
323. Gorelich FS, Robles-Diaz G. Alcohol and pancreatitis. En: Büchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P, editores. *Chronic pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapy*. Berlin: Blackwell Science; 2001. p.85-100.
324. Lankisch PG. Chronic pancreatitis: Development from acute pancreatitis? En: Büchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P, editores. *Chronic pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapy*. Berlin: Blackwell Science; 2001. p.101-12.
325. Renner IG, Savage WT 3rd, Pantoja JL, Renner VJ. Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci*. 1985;30:1005-18.
326. Seligson U, Cho JW, Ihre T, Lundh G. Clinical course and autopsy findings in acute and chronic pancreatitis. *Acta Chir Scand*. 1982;148:269-74.
327. Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, Miguel J, Gea F, Yanguela J, et al. Monitoring of serum proteinase-antiproteinase balance and systemic inflammatory response in prognostic evaluation of acute pancreatitis. Results of a prospective multicentre study. *Dig Dis Sci*. 1993;38:507-13.
328. Hill MC, Barkin J, Isikoff MB, Silverstein W, Kalser M. Acute pancreatitis: clinical vs. CT findings. *Am J Roentgenol*. 1982;139:263-9.
329. Roddie ME, Peters AM, Danpure HJ, Osman S, Henderson BL, Lavender JP, et al. Inflammation: imaging with Tc-99m HMPAO-labelled leukocytes. *Radiology*. 1988;166:767-72.

330. Almer S, Franzen L, Peters AM, Tjadermo M, Ekberg S, Granerus G, et al. Do technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime-labelled leukocytes truly reflect the mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol.* 1992;27:1031-8.
331. Stahlberg D, Veress B, Mare K, Granqvist S, Agren B, Richter S, et al. Leukocyte migration in acute colonic inflammatory bowel disease: comparison of histological assessment and Tc-99m-HMPAO labelled leukocyte scan. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:283-8.
332. Larvin M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:122-30.
333. Windsor JA. Search for prognostic markers in acute pancreatitis. *Lancet.* 2000;355:2924-5.