

# MÁSTER EN FISIOLÓGÍA

## CURSO 2019-2020



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

### MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA PREDECIR LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE PRECISIÓ DIAGNÓSTICA

---

TRABAJO FIN DE MÁSTER

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

PRESENTADO POR: **MIRIAM MARTÍNEZ SANTOS**

DIRIGIDO POR: **Dr. JUAN SASTRE BELLOCH**

**Dr. SALVADOR PÉREZ GARRIDO**

València, 18 septiembre 2020

# CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

**Dr. JUAN SASTRE BELLOCH**, Catedrático del Departamento de Fisiología de la Universitat de València.

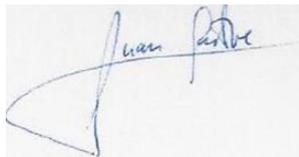
**Dr. SALVADOR PÉREZ GARRIDO**, Profesor Ayudante Doctor del Departamento de Fisiología de la Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo, titulado “**MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA PREDECIR LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA**”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. **MIRIAM MARTÍNEZ SANTOS**, para su presentación como Trabajo de Fin de Máster en el Máster Universitario en Fisiología de la Universitat de València.

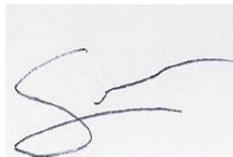
Y para que conste firman el presente certificado en València, a 2 de SEPTIEMBRE de 2020.

Fdo.



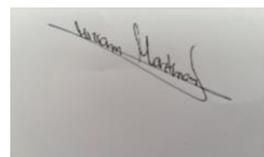
Juan Sastre Belloch

Fdo.



Salvador Pérez Garrido

Fdo.



Miriam Martínez Santos

# AGRADECIMIENTOS

A mis padres: María y Andreas, quien con lucha y sacrificio me han apoyado siempre en cada una de mis decisiones en mi trayectoria como estudiante.

A mis hermanas pequeñas Fiona y Matilde, porque aun no siendo ellas conscientes, debido a su corta edad, me apoyan desde la distancia. Superando así las adversidades que implica tener tu familia viviendo en otro país.

A Elías, por estar siempre presente con su apoyo incondicional y sin tirar la toalla en los momentos más difíciles que ha supuesto la realización de este trabajo y por su granito de arena en la realización de este complejo proyecto.

A mis tutores, Juan Sastre Belloch y Salvador Pérez Garrido por aceptar la propuesta del trabajo y asesorarme en la materia.

A la música techno, electrónica de culto en general y cultura valenciana underground, por las horas que he pasado bajo la influencia de este espectro musical; la cual, me ha facilitado la concentración necesaria en determinadas ocasiones debido a mi TDAH de base.

# RESUMEN

**Título:** Marcadores bioquímicos para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda. Revisión sistemática y metaanálisis de precisión diagnóstica.

**Contexto:** La pancreatitis aguda grave supone hasta el 20% de los casos de pancreatitis aguda, con una mortalidad cercana al 25%, debida a la aparición de complicaciones locales y sistémicas. Se han propuesto múltiples sistemas y marcadores para predecir esta gravedad.

**Objetivo:** Este trabajo buscó evaluar la capacidad de la proteína C reactiva, la procalcitonina y el dímero D para predecir la pancreatitis aguda grave, medida mediante escalas de gravedad.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática en Medline, CENTRAL, Embase, Web of Science, clinical trials, literatura gris y revisión de las referencias de artículos elegibles, diseñando previamente una estrategia de búsqueda. La búsqueda se actualizó con fecha 20/8/20. Los artículos elegibles incluyeron todo tipo de estudios, excepto series de casos, que compararon alguno de los marcadores (proteína C reactiva, procalcitonina y dímero D) con una escala de gravedad (Atlanta, APACHE II, Ranson...). Se excluyeron los estudios centrados en pancreatitis aguda postquirúrgicas y que solo incluían postCPRE. Posteriormente, se analizó el riesgo de sesgo mediante QUADAS-2, AMSTAR y R-AMSTAR según el diseño, y la calidad de los artículos mediante STARD y PRISMA. Se elaboraron recomendaciones GRADE con los resultados. Para el análisis cuantitativo se calcularon forest plot y curvas SROC, según modelo bivariante. Se usó para ello Revman 5 y STATA 15<sup>®</sup>. El estudio no fue financiado. Todas las fases se realizaron de forma independiente por dos autores, resolviendo las discrepancias entre ambos por un tercero.

**Resultados:** Se incluyeron 19 estudios: 1 utilizó dímero D, 16 la proteína C reactiva y 9 la procalcitonina. La sensibilidad global para predecir la gravedad para la proteína C reactiva fue de 74.6% IC 95% (65.9-81.7%), la especificidad del 77.4% IC 95% (66.5%-85.5%) y la DOR de 10.12 IC 95% (5.02-20.38). Para la procalcitonina la sensibilidad fue: 85.4% IC 95% (81-88%), la especificidad del: 75% IC 95% (50-89%) y la DOR: 17.5 IC 95% (5.27-58.47). En las curvas SROC se observó una amplia dispersión de los resultados. Respecto al análisis de la calidad, la misma fue muy baja en la mayoría de los estudios, llevando a unas recomendaciones GRADE de baja o muy baja calidad. Estos resultados fueron en consonancia con los publicados previamente, siendo la principal limitación la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que aumentarían la precisión de los resultados.

**Conclusiones:** No existe evidencia para recomendar el uso de proteína C reactiva, procalcitonina y dímero D como predictores de la gravedad, con una baja calidad de la literatura y alto riesgo de sesgo.

# SIGLAS Y ACRÓNIMOS

<b>AMSTAR-2</b>	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
<b>APACHE</b>	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
<b>AUC</b>	Area Under Curve
<b>BISAP</b>	Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis
<b>CENTRAL</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trial
<b>CPRE</b>	Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica
<b>DD</b>	Dímero D
<b>DTA-MA</b>	Diagnostic Test Accuracy Meta-analysis
<b>DOR</b>	Diagnostic Odds Ratio
<b>E</b>	Especificidad
<b>FN</b>	Falso Negativo
<b>FP</b>	Falso Positivo
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>IL</b>	Interleuquina
<b>MesH</b>	Medical Subject Headings
<b>MOOSE</b>	Meta- analysis of Observational Studies in Epidemiology
<b>NE</b>	No Específica
<b>NF<math>\kappa</math>B</b>	Nuclear Factor Kappa B
<b>PA</b>	Pancreatitis Aguda
<b>PAF</b>	Factor Activador de Plaquetas
<b>PAG</b>	Pancreatitis Aguda Grave
<b>PCR</b>	Proteína C Reactiva
<b>PCT</b>	Procalcitonina
<b>PRISMA-P</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols
<b>QUADAS-2</b>	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
<b>S</b>	Sensibilidad
<b>SIRS</b>	Systemic Inflammatory Response Syndrome
<b>SROC</b>	Summary Receiver Operating Characteristic
<b>STROBE</b>	Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>RR</b>	Riesgo Relativo
<b>ROBINS-1</b>	Risk Of Bias in Non Randomised Studies Of interventions
<b>TC</b>	Tomografía Computarizada
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de Necrosis Tumoral
<b>VCAM-1</b>	Vascular Cell Adhesion Protein 1
<b>VN</b>	Verdadero Negativo
<b>VP</b>	Verdaderos Positivos
<b>VPN</b>	Valor Predictivo Negativo
<b>VPP</b>	Valor Predictivo Positivo

# TABLAS

<b>Tabla 1</b>	Características generales de los estudios incluidos.
<b>Tabla 2</b>	Características de los pacientes incluidos.
<b>Tabla 3</b>	Etiología de la pancreatitis aguda en pacientes (I).
<b>Tabla 4</b>	Etiología de la pancreatitis aguda en pacientes (II).
<b>Tabla 5</b>	Datos de precisión diagnóstica.
<b>Tabla 6</b>	Datos de los dominios PRISMA. Se refleja el número de subdominios que se cumplen para cada apartado.
<b>Tabla 7</b>	Datos de los dominios PRISMA abstract. Se refleja el número de subdominios que se cumplen para cada apartado.
<b>Tabla 8</b>	Resumen de los datos AMSTAR-2 y R-AMSTAR.
<b>Tabla 9</b>	Datos de STARD para cada estudio. Se muestra el número de subdominios que cumplen dentro de cada dominio y el total.
<b>Tabla 10</b>	Resultados QUADAS 2 para resumir el riesgo de sesgo.
<b>Tabla 11</b>	Resultados de recomendaciones GRADE para PCT.
<b>Tabla 12</b>	Resultados de recomendaciones GRADE para DD.
<b>Tabla 13</b>	Resultado de recomendaciones GRADE para PCR.

# FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Diagrama de flujo PRISMA con el proceso de selección y exclusión de estudios.
<b>Figura 2</b>	Forest plot para PCR.
<b>Figura 3</b>	Forest plot para PCT.
<b>Figura 4</b>	Curva SROC para PCR.
<b>Figura 5</b>	Curva SROC para PCT.
<b>Figura 6</b>	Diagrama de barras para QUADAS-2.

## INDICE:

<b>1.INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1 Fisiopatología .....	1
1.2 Etiología .....	1
1.3 Diagnóstico .....	1
1.4 Clasificación de la gravedad.....	2
1.5 Complicaciones .....	2
1.6 Tratamiento .....	2
1.7 Parámetros bioquímicos.....	2
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	3
2.1 Objetivos.....	3
<b>3.MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	3
3.1 Diseño del estudio.....	3
3.2 Criterios de selección .....	4
3.3 Criterios de exclusión .....	4
3.4 Estrategia de búsqueda .....	4
3.5 Selección de los estudios .....	5
3.6 Extracción de los datos.....	5
3.7 Evaluación de la calidad.....	5
3.8 Análisis de los datos .....	6
<b>4.RESULTADOS</b> .....	6
4.1 Selección de estudios y características.....	6
4.2 Características de la muestra.....	8
4.3 Predicción de gravedad .....	8
4.4 Curvas SROC y análisis de los biomarcadores para predecir gravedad.....	8
4.5 Riesgo de sesgo y análisis de la calidad de los artículos.....	12
4.6 Estudios excluidos .....	21
<b>5.DISCUSIÓN</b> .....	21
5.1 Análisis cuantitativo .....	23
5.2 Análisis del riesgo de sesgo y calidad de los artículos.....	24
5.3 Limitaciones del estudio.....	25
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	25
Conflictos de interés .....	25
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	26
<b>8. ANEXOS</b> .....	33
8.1 Estrategia de búsqueda completa (ANEXO 1).....	33
8.2 Protocolo entero de revisión sistemática con metaanálisis de precisión diagnóstica (ANEXO2).....	36

# 1.INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es una patología digestiva con alto índice de hospitalización en los países occidentales<sup>2</sup>. Está asociada con una alta morbilidad<sup>3</sup>. Su prevalencia en los países desarrollados es de 13-45 casos por 100.000 habitantes<sup>4,5</sup>. En España la incidencia es alta, con 72 casos por 100.000 habitantes<sup>6</sup> y un elevado coste sociosanitario<sup>7</sup>.

## 1.1 Fisiopatología.

La PA es la inflamación aguda del páncreas causada por la activación y autodigestión del páncreas por sus propias enzimas, con complicaciones locales y sistémicas<sup>8</sup>. El mecanismo es complejo<sup>8</sup>. Comienza por la conversión de tripsinógeno a tripsina en las células acinares provocando su autodigestión, debido al contenido biliar en los ductos pancreáticos<sup>9</sup>. En su curso hacia formas graves se produce un desequilibrio en el sistema de proteasas-antiproteasas, activación del sistema del complemento (factor C5a), con reclutamiento de macrófagos y neutrófilos, activando el factor activador de plaquetas (PAF) y el sistema de las citoquinas [factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleuquina (IL) 1 $\beta$ , IL-6 e IL-8] mediante factores como el factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B)<sup>10,11</sup>.

La lesión de las células acinares induce la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 (molécula de adhesión de células vasculares)<sup>12</sup>. La cascada inflamatoria provoca depleción del antioxidante intracelular glutatión reducido en las células acinares, contribuyendo a la gravedad<sup>11</sup>. Se produce afectación generalizada del endotelio vascular, vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema intersticial<sup>12</sup>. En los casos graves el proceso inflamatorio es similar a la sepsis grave, con fracaso multiorgánico y muerte<sup>13</sup>.

## 1.2 Etiología.

En España la primera causa de PA es la litiasis biliar (50.7%-65.8%) seguida del consumo de alcohol (10.4% al 21%) y la idiopática (6.3-15.2%)<sup>7</sup>. Otras causas son alteraciones metabólicas con un riesgo relativo (RR) de 1.86-2.89<sup>14</sup>, fármacos (0,1-2%)<sup>15</sup>, infecciones, causas autoinmunes y la yatrogenia<sup>3</sup>.

## 1.3 Diagnóstico.

Se deben cumplir dos de los siguientes tres criterios<sup>16</sup>: Dolor abdominal intenso y de inicio súbito en hemiabdomen superior, e irradiado a la espalda; niveles de amilasa o lipasa en sangre 3 veces por encima del valor normal; y una prueba de imagen compatible tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) o ecografía<sup>17</sup>.

## **1.4 Clasificación de la gravedad.**

Existen múltiples escalas clínicas para clasificar la gravedad. La más usada es la clasificación de Atlanta, revisada en 2012<sup>18</sup>, que la divide en leve, moderada y grave<sup>19</sup>. La PA leve-moderada (85%) cursa con fallo orgánico transitorio, mejorando antes de 48 horas<sup>20</sup>. La grave (15-20%) tiene una mortalidad del 36-50%<sup>21</sup>. Otros criterios son: Criterios de Ranson, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE-II), Glasgow, Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP), entre otros, siendo utilizados de forma heterogénea<sup>22</sup>. La clasificación de Balthazar<sup>23</sup> se basa en hallazgos de TC.

## **1.5 Complicaciones.**

Suelen darse en el estadio grave y pueden ser locales y sistémicas. En las locales encontramos necrosis estéril o infectada, abscesos, pseudoquistes y hemorragias<sup>5</sup>. Entre las sistémicas destaca el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), el fallo multiorgánico, la coagulación intravascular diseminada y alteraciones metabólicas como hipo e hiperglucemia<sup>24</sup>.

## **1.6 Tratamiento.**

El manejo varía según la gravedad. El objetivo consiste en mantener el estado hídrico y detectar las complicaciones locales y sistémicas<sup>25</sup>. La hipoperfusión marca la gravedad y la reanimación con líquidos intravenosos es la primera estrategia terapéutica<sup>26</sup>. La asistencia nutricional es importante, especialmente si el paciente presenta déficit nutricional previo, si ha sido sometido a cirugía o si presenta una complicación infecciosa<sup>14,27</sup>. Se primará la nutrición enteral, reservando la parenteral para los casos más graves<sup>14</sup>. La administración de antibióticos es necesaria en casos con necrosis infectada<sup>24</sup>.

## **1.7 Parámetros bioquímicos.**

Se pueden clasificar en marcadores de necrosis, de activación protésica y de respuesta inflamatoria<sup>28</sup>. Se han investigado diferentes parámetros analíticos para tratar de predecir de la gravedad, como el nitrógeno ureico, hematocrito, dímero D (DD), procalcitonina (PCT), calcio total, albúmina, lactato deshidrogenasa entre otros<sup>22</sup>.

Los marcadores de respuesta inflamatoria incluyen PAF, TNF- $\alpha$ , las interleuquinas, IL-6, IL-8, e IL-1 $\beta$ , y la proteína C reactiva (PCR) son fundamentales para las complicaciones sistémicas<sup>29</sup>. Sin embargo, el más extendido es la PCR<sup>22</sup>. Muchas variables interfieren en los niveles de estos marcadores, como la edad, la grasa corporal, la actividad física y el hábito tabáquico<sup>30,31</sup>. Hay gran variabilidad en sus niveles entre personas y son poco específicos<sup>32</sup>.

El valor pronóstico se incrementa cuando se usan sistemas multifactoriales<sup>33</sup>. La mayoría de los marcadores bioquímicos son de bajo coste, pudiendo usarse en los servicios de urgencias. Además, permiten una monitorización continua del curso clínico, con medidas repetidas<sup>28</sup>.

Se ha decidido realizar un metaanálisis de precisión diagnóstica (DAT-MA) con la intención de evaluar si algún biomarcador puede correlacionarse con la gravedad de la pancreatitis aguda. Para ello se han seleccionado tres marcadores: la PCR, PCT y el DD. Se han escogido estos marcadores por ser los más extendidos en la práctica clínica, por su bajo coste y ser los que se han usado en un mayor número de estudios según una revisión no sistemática de la literatura que hemos realizado previamente. El resto de los marcadores no son muy habituales en la práctica clínica, con costes similares, y menor reproductibilidad<sup>16,22,34</sup>.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos.

-Primario: Evaluar la precisión diagnóstica de tres biomarcadores (proteína C reactiva, procalcitonina y dímero D) para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda.

-Secundarios: Identificar la correlación de estos biomarcadores con el desarrollo de necrosis o de infección pancreática. Medir la capacidad de los niveles de estos biomarcadores para predecir la mortalidad y evaluar la calidad de la comunicación de resultados de los estudios sobre el tema.

## 3.MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, incluyendo un metaanálisis de precisión diagnóstica. Se decidió utilizar PCR, PCT y DD por ser los marcadores más utilizados en urgencias, sencillos de determinar y con bajo coste.

### 3.1 Diseño del estudio.

El protocolo del estudio se diseñó antes de comenzar el trabajo siguiendo las normas PRISMA-p (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols)<sup>35</sup> y se aporta en el (**Anexo 2**). Para el trabajo se siguieron las normas PRISMA<sup>36</sup>, MOOSE (Meta- analysis of Observational Studies in Epidemiology)<sup>37</sup>,AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)<sup>38</sup>. y QUADAS- 2

(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)<sup>39</sup>. Se definió la pregunta de investigación, decidiendo los criterios de selección de estudios y la estrategia de búsqueda. Una vez seleccionados los estudios elegibles, se analizaron la calidad de los artículos y el riesgo de sesgo, finalizando con el análisis cuantitativo (DAT-MA).

### 3.2 Criterios de selección.

Para que fuesen incluidos en el estudio debían cumplir los siguientes criterios:

- a) Pacientes (P): Adultos con pancreatitis aguda (criterios universales).
- b) Comparación (Test): Determinación de PCR, PCT y DD con la gravedad de la pancreatitis, siendo clasificada en leve/moderada o grave.
- c) Resultado (Outcome): El resultado primario fue la gravedad de la pancreatitis. Se definió en leve/moderada y grave por distintas escalas.
- d) Tipos de estudios: Ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, tanto retrospectivos como prospectivos y, casos y controles. Se excluyeron las series de casos. Se introdujeron estudios no aleatorizados debido a que en la revisión no sistemática no se recuperó ningún aleatorizado. Se evitó el sesgo de publicación revisando de forma manual las referencias.

### 3.3 Criterios de exclusión.

Estudios que compararon un resultado diferente de la gravedad, los que usaron datos de pancreatitis crónica, postquirúrgica y, los centrados en PA postCPRE, pero se aceptaron los subgrupos de CPRE. Esto se debió a que estas tres condiciones pueden alterar los niveles de biomarcadores en plasma.

### 3.4 Estrategia de búsqueda.

Se consultaron las bases de datos: Cochrane Central Register of Controlled Trial (CENTRAL), MedLine, EMBASE, clinicaltrials.gov y Science Citation Index Expanded, a través de Web Of Science, clinical trials y el portal de ensayos clínicos de la OMS. La búsqueda se actualizó por última vez a fecha del 20 de agosto del 2020. Los límites de la búsqueda se marcaron con operadores booleanos (AND, OR, NOT) y términos de lenguaje controlado Medical Subject Heading (Mesh) para MedLine y Emtree para Embase. También se utilizaron recursos de sintaxis como truncamiento, palabras clave y términos de lenguaje natural. La estrategia de búsqueda completa se adjunta en el (**anexo 2**). Los Mesh y Emtree utilizados fueron: Pancreatitis, acute hemorrhagic pancreatitis, acute necrotizing pancreatitis, alcoholic pancreatitis, chemically induced pancreatitis, C-reactive protein, procalcitonin, fibrin and fibrinogen degradation products, biomarkers, APACHE, disease severity, severity assessment. No se aplicaron restricciones por idioma, año, o estado de publicación, incluyéndose solo si hay texto completo disponible. Antes se realizó

una búsqueda no sistemática para identificar los artículos clave y usarlos para validar la precisión de nuestra estrategia y algoritmo de búsqueda.

Se revisaron las referencias de los artículos incluidos, referencias proporcionadas por expertos, libros y se utilizó la función artículos relacionados en las bases de datos que lo permiten. Los estudios duplicados se eliminaron mediante el gestor bibliográfico EndNote X9® (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) con un método validado<sup>40</sup>.

### **3.5 Selección de los estudios.**

Se eligieron los que cumplían los criterios de inclusión. Los estudios que se publicaron en varios artículos se eliminaron, así como los que aumentaron la muestra, incluyendo solo el de mayor tamaño muestral.

### **3.6 Extracción de los datos.**

Se recogió información del diseño, características de los participantes, criterios de inclusión y exclusión, datos de la intervención, datos para el análisis estadístico e información sobre la financiación. Las variables ausentes se calcularon en base a los datos disponibles. Para los datos continuos si no aportaron la media o la desviación típica se estimó a partir de la mediana, rango intercuartílico o el p-valor<sup>41,42</sup>.

### **3.7 Evaluación de la calidad.**

Para cada tipo de estudio se usó la herramienta adecuada: En los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), la última actualización fue de 2010<sup>36,43,44</sup>. PRISMA para las revisiones sistemáticas y los metaanálisis<sup>36</sup> y Strengthening The Reporting Of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) en estudios observacionales<sup>45</sup>.

Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizó Risk of Bias para ensayos clínicos aleatorizados<sup>41</sup>. Risk Of Bias In non Randomised studies of Interventions (ROBINS-I) en no aleatorizados<sup>46</sup>. AMSTAR<sup>47</sup> y AMSTAR-2<sup>38</sup> en las revisiones sistemáticas y metaanálisis. Por último QUADAS-2<sup>39</sup> en los estudios de precisión diagnóstica.

Se realizó una estimación del grado de evidencia y recomendación. Para ello se empleó el Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE)<sup>48</sup>, adaptado a las recomendaciones para aplicarla en estudios de precisión diagnóstica<sup>49-51</sup>

### 3.8 Análisis de los datos.

Se ejecutó un análisis cuantitativo y cualitativo. Se usaron los valores de sensibilidad (S) y especificidad (E) para calcular los verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN), construyendo tablas de 2x2 para cada estudio. Se calcularon asumiendo una prevalencia de pancreatitis aguda grave del 20%, ya que en los diferentes estudios varía entre el 18 y el 25%<sup>52-54</sup>. También se obtuvo la S y E agrupadas por método bayesiano. Se esperó una alta heterogeneidad por lo que se optó por un modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad estadística se evaluó mediante el estadístico  $I^2$ <sup>35,41,55</sup>. Los valores de  $I^2$  del 25%, 50% y 75% se consideran como heterogeneidad baja, moderada y alta, respectivamente.

Para realizar el metaanálisis de precisión diagnóstica hay dos métodos, el de las curvas SROC de Moses-Littenberg<sup>56</sup> y los modelos jerárquicos, que son las curvas HSROC propuesto por Rutter y Garsonis<sup>57</sup> y el modelo bivariante<sup>58</sup>. Se optó por el modelo bivariante por tener en cuenta la heterogeneidad intra y entre estudios<sup>59</sup>.

Se utilizó el programa STATA<sup>®</sup> y Revman 5 para crear los forest plot. Al aplicar este modelo se obtuvo una curva Summary-Receptor Operative Characteristic (SROC). Las fórmulas son:  $y_{Ai} \sim B(n_{Ai}, \pi_{Ai})$ , siendo A la sensibilidad,  $n_{Ai}$  el número de enfermos y  $\pi_{Ai}$  la probabilidad de un resultado positivo. Para la especificidad  $y_{Bi} \sim B(n_{Bi}, \pi_{Bi})$ , B es la especificidad. Se obtuvieron las transformaciones logarítmicas y se aplicó la siguiente fórmula:

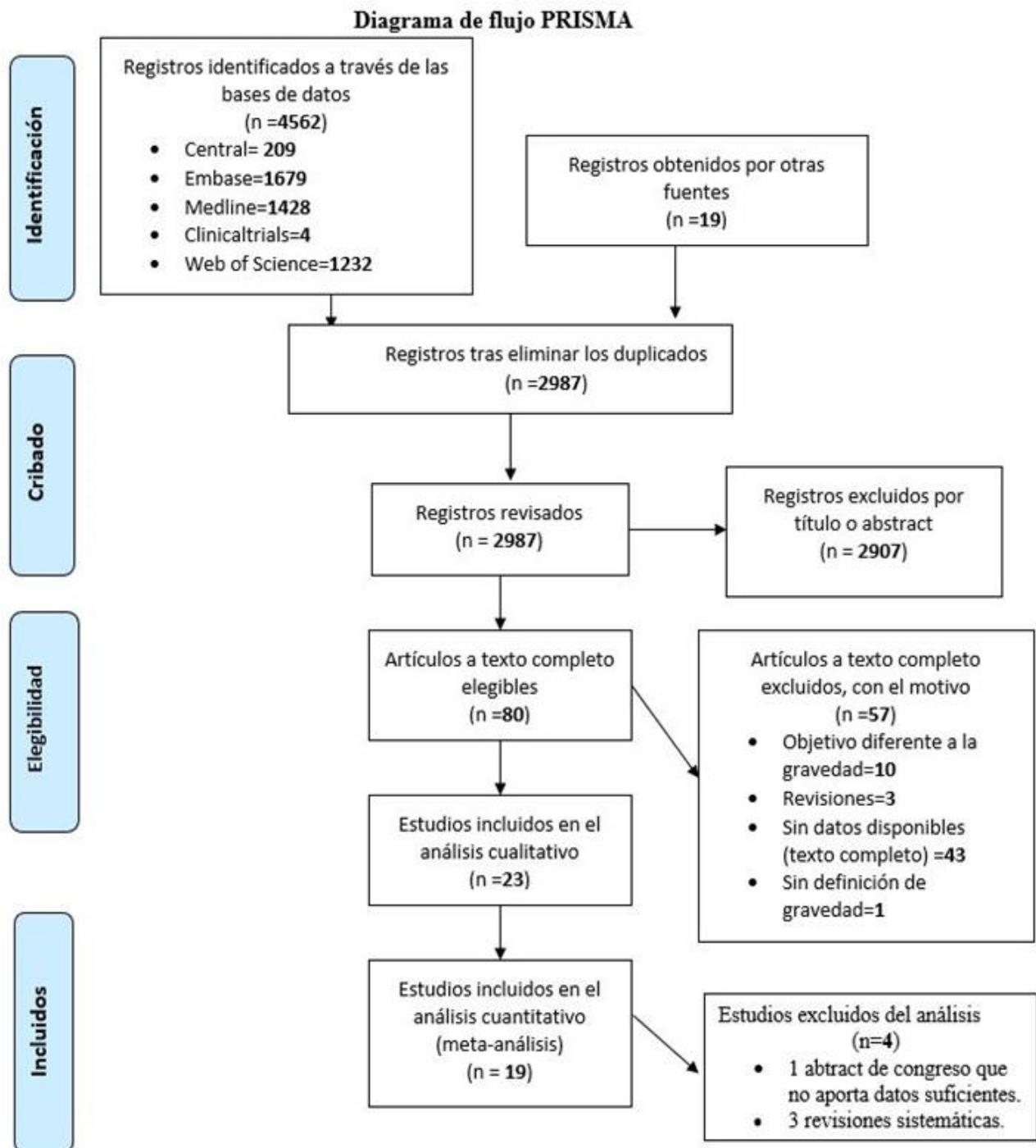
$$\begin{pmatrix} \mu_{A,i} \\ \mu_{B,i} \end{pmatrix} \sim N \left( \begin{pmatrix} \mu_A \\ \mu_B \end{pmatrix}, \Sigma \right) \text{ with } \Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_A^2 & \sigma_{AB} \\ \sigma_{AB} & \sigma_B^2 \end{pmatrix}$$

Donde  $\mu_A$  fue la media y  $\sigma_A^2$  la varianza. Con esto se representó gráficamente la curva SROC<sup>16-18</sup> ajustada por heterogeneidad (contrario a curva Moses). No se evaluó el riesgo de sesgo de publicación porque no existe un método válido en estudios de precisión diagnóstica.

## 4.RESULTADOS

### 4.1 Selección de estudios y características.

La búsqueda encontró 2987 artículos tras eliminar los duplicados; el proceso quedó reflejado en la (figura 1). 80 artículos se revisaron a texto completo y 23 se incluyeron en el análisis cualitativo. Las exclusiones fueron por no aportar datos suficientes, por no tener acceso a texto completo o por tener un objetivo diferente a la gravedad.



**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA con el proceso de selección y exclusión de estudios

En el análisis cuantitativo se introdujeron solo 19 estudios, ya que 3 fueron revisiones sistemáticas<sup>60-62</sup> y 1 un abstract de congreso<sup>63</sup> sin datos suficientes. De estos estudios, 1 analizó el papel del DD, 9 la PCT, y 16 la PCR (7 incluyeron PCR y PCT). Las características de los estudios se resumen en la **(tabla 1)**. No se encontró ningún ensayo clínico aleatorizado, y 3 de los estudios fueron revisiones sistemáticas con metaanálisis de precisión diagnóstica.

## 4.2 Características de la muestra.

Se incluyeron un total de 3286 pacientes (998 en el grupo de PCT, 91 en el de DD y 2197 en el de PCR). En la **(tabla 2)** se resumen las características de los pacientes. En las **(tablas 3 y 4)** se refleja la etiología de la pancreatitis aguda. En dos estudios no se aportó la proporción de hombres y mujeres<sup>52,64</sup>. La escala de gravedad más utilizada fue Atlanta, pero en un estudio utilizaron los criterios de Ranson<sup>64</sup> y en otro BISAP<sup>1</sup>. En un estudio la mortalidad fue nula<sup>65</sup>. La etiología predominante es la biliar, aunque en algunos estudios hay una alta tasa de pancreatitis de origen alcohólico<sup>64,66,67</sup>. La mayoría de los estudios no proporcionaron datos suficientes sobre necrosis pancreática, infectada o ingresos en UCI como para permitir su comparación. Respecto al método de medida del biomarcador, hubo una marcada variabilidad de técnicas, también de los puntos de corte, sobre todo de la PCR y el momento en el que se mide tras el ingreso del paciente **(ver tabla 1)**.

## 4.3 Predicción de gravedad.

Se agruparon los valores de S, E, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), aunque algunos estudios sólo aportaron S y E. Los datos de precisión diagnóstica de los estudios incluidos se resumen en la **(tabla 5)**. Se puede observar que en algunos estudios la S fue muy baja, y el área bajo la curva (AUC) no fue aceptable para utilizar esa prueba diagnóstica (inferior a 0.7). La S y E de la PCT medidas en el momento del ingreso se pudieron ver alteradas por el efecto de dos estudios, el de Modrau y el de Kim<sup>1,68</sup>, que aportaron una S y una E extremadamente bajas y, por el número de pacientes que incluyeron, ampliando los IC.

## 4.4 Curvas SROC y análisis de los biomarcadores para predecir gravedad.

Se realizó el cálculo de la S y la E globales, así como de la Odds Ratio Diagnóstica (DOR), construyendo las curvas SROC mediante el modelo bivalente. Para la PCT la S: 85.4% IC 95% (81-88%), la E: 75% IC 95% (50-89%) y la DOR: 17.5 IC 95% (5.27-58.47). Para la PCR la S fue del 74.6% IC 95% (65.9-81.7%), la E del 77.4% IC 95% (66.5%-85.5%) y la DOR de 10.12 IC 95% (5.02-20.38). La precisión DOR tuvo unos intervalos de confianza amplios, mientras que la S y la E globales fueron mejores para PCT que para PCR para predecir la gravedad de la pancreatitis, medidas en el momento del ingreso.

Se presentan los forest plot de PCR y PCT en las **(figuras 2 y 3)** y sus curvas SROC en las **(figuras 4 y 5)**. Se observa que los intervalos de confianza son muy amplios, debido sobre todo a la heterogeneidad de los datos. La curva de la PCT muestra que podría ser una prueba aceptable, pero debido a la gran dispersión de los datos, su aplicabilidad se reduce. La dispersión esperada en futuros estudios es previsiblemente mayor que la actual. En cambio, para la PCR se estima que futuros estudios mejorarán la precisión, aunque los IC esperables siguen siendo muy amplios.

**Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos**

Estudio (año)	Marcador	Diseño	Financiado	Momento medida	Método diagnóstico	Punto de corte
Radenkovic 2009 <sup>69</sup>	DD	Prospectivo	No	Ingreso/24 horas	Nefelometría Temporizador de coagulación	414 mcg/mL
Kim 2013 <sup>1</sup>	PCT	Prospectivo	No	Ingreso	NE	0.5 ng/mL
Venkatesh 2020 <sup>52</sup>	PCT	Prospectivo	No	Ingreso	NE	0.5 ng/mL
Paajanen 1995 <sup>64</sup>	PCR	Prospectivo	Si	24 horas	Inmunoturbidimetría	100 mg/dL
Chen 1999 <sup>70</sup>	PCR	Prospectivo	Si (beca)	Ingreso, 5 días	Nelelometría	54.7 mg/dL
Mayer 2002 <sup>71</sup>	PCR	Prospectivo	Si	Ingreso	Inmunoturbidimetría	120 mg/dL
Kusnierz-Cabala 2004 <sup>72</sup>	PCR	Prospectivo	Si (beca)	Ingreso, 5 días	Inmunofelometría	128.3 mg/dL
Sternby 2017 <sup>73</sup>	PCR	Prospectivo	Si (beca)	13 y 36 horas	NE	57 mg/dL
Valverde-Lopez 2017 <sup>74</sup>	PCR	Prospectivo	No	Ingreso, 48 horas	NE	47 mg/dL
Vasudevan 2018 <sup>75</sup>	PCR	Prospectivo	No	Ingreso, 48 horas	NE	82.2 mg/dL
Pongprasobchai 2010 <sup>65</sup>	PCR	Prospectivo	No	Ingreso, 12 y 48h	Inmunofelometría	150 mg/dL
Gezer 2020 <sup>76</sup>	PCR	Retrospectivo	No	Ingreso	NE	204 mg/dL
Pezzilli 2000 <sup>77</sup>	PCR/PCT	Prospectivo	No	Ingreso, 5 días	PCR: Inmunolumetría	129mg/dL
					PCT: PCT-Q	9.25ng/mL
Kylanpaa-Back 2001 <sup>66</sup>	PCR/PCT	Prospectivo	Si (beca)	Ingreso, 5 días	PCR: Inmunoturbidimetría	150 mg/dL
					PCT: PCT-Q	0.5 ng/mL
Modrau 2005 <sup>68</sup>	PCR/PCT	Prospectivo	Si	24 horas	PCR: Inmunoensayo quimioluminiscente	100mg/dL
					PCT: PCT-Q	0.5 ng/mL
Woo 2011 <sup>78</sup>	PCR/PCT	Prospectivo	No	Ingreso	PCR: Inmunoturbidimetría	82 mg/dL
					PCT: Inmunoensayo quimioluminiscente	1.77 ng/mL
Khanna 2013 <sup>79</sup>	PCR/PCT	Prospectivo	No	Ingreso	PCR: ELISA kit	150 mg/dL
					PCT: PCT-Q	0.5 ng/mL
Kumar 2017 <sup>80</sup>	PCR/PCT	Prospectivo	No	Ingreso	PCR: NE	110mg/dL
					PCT: Inmunoensayo quimioluminiscente	0.9 ng/mL
Liang 2019 <sup>67</sup>	PCR/PCT	Prospectivo	No	Ingreso	PCR: ELISA	150 mg/dL
					PCT: NE	0.5 ng/mL

\*NE= No específica

**Tabla 2. Características de los pacientes incluidos**

Estudio (año)	n	Hombre/ mujer	Edad media	PA leve n, (%)	PA grave n, (%)	Escala gravedad utilizada	Mortalidad n, (%)
Paajanen 1995 <sup>64</sup>	77	NE	46	58, (75.3%)	19, (24.7%)	Ranson	3, (4.05%)
Chen 1999 <sup>70</sup>	50	40/10	64	32, (64%)	18, (36%)	Atlanta	3, (6%)
Pezzilli 2000 <sup>77</sup>	41	14/17	66.4	19, (61.29%)	22, (38.71%)	Atlanta	1, (3.22%)
Kylanpaa-Back 2001 <sup>66</sup>	162	105/55	47	124, (76.5%)	38, (23.24%)	Atlanta	7, (4.24%)
Mayer 2002 <sup>71</sup>	172	87/85	NE	137, (79.6%)	35, (20.4%)	Atlanta	8, (4.65%)
Kusnierz-Cabala 2004 <sup>72</sup>	56	33/23	52	36, (64.28%)	20, (35.70%)	Atlanta	5, (8.9%)
Modrau 2005 <sup>68</sup>	75	39/36	NE	62, (82.6%)	12, (17.4%)	Atlanta	3, (4%)
Radenkovic 2009 <sup>69</sup>	91	52/39	57	67, (73.62%)	24, (23.3%)	Atlanta	8, (9%)
Pongprasobchai 2010 <sup>65</sup>	50	22/28	50	35, (70%)	15, (30%)	Atlanta	0, (0%)
Woo 2011 <sup>78</sup>	44	28/16	61.5	25, (56.8%)	19, (43.2%)	Atlanta	4, (9%)
Khanna 2013 <sup>79</sup>	72	37/35	40.5	41, (59.6%)	31, (43%)	Atlanta	9, (12.5%)
Kim 2013 <sup>1</sup>	50	34/16	59.5	26, (52%)	24, (48%)	BISAP	7, (14%)
Sternby 2017 <sup>73</sup>	175	85/90	66	124, (70.8%)	51, (29.2%)	Atlanta	7, (4%)
Valverde-Lopez 2017 <sup>74</sup>	269	127/142	64.6	252, (93.6%)	17, (6.4%)	Atlanta	8, (2.97%)
Kumar 2017 <sup>80</sup>	125	74/51	46.7	71, (56.8%)	54, (43.2%)	Atlanta	4, (3.2%)
Vasudevan 2018 <sup>75</sup>	343	96/247	38.7	173, (50.4%)	170 (49.6%)	Atlanta	60, (18%)
Liang 2019 <sup>67</sup>	205	121/84	59	101, (49.2%)	104, (50.8%)	Atlanta	12, (5.85%)
Gezer 2020 <sup>76</sup>	80	34/46	55	61, (76.2%)	19, (27.85)	Atlanta	9, (11.3%)
Venkatesh 2020 <sup>52</sup>	164	NE	45	60, (36.6%)	104, (63.4%)	Atlanta	15, (12.5%)

\*NE=No especifica PA=pancreatitis aguda

Tabla 3. Etiología de la PA en los pacientes (I)

Estudio	Etiología	
	Etiología	n, (%)
Paajanen 1995 <sup>64</sup> PCR	Alcohólica	56, (72.7%)
	Biliar	12, (15.6%)
	Miscelánea	9, (11.6%)
Pezzilli 2000 <sup>77</sup> PCR/PCT	Alcohólica	1, (3.2%)
	Biliar	13, (41.9%)
	Idiopática	5, (16.1%)
Mayer 2002 <sup>71</sup> PCR	Alcohólica	62, (36.04%)
	Biliar	74, (43.02%)
	Miscelánea	36, (20.03%)
Woo 2011 <sup>78</sup> PCR/PCT	Alcohólica	19, (44%)
	Biliar	11, (25%)
	Idiopática	14, (31.85%)
Kumar 2017 <sup>80</sup> PCR/PCT	Alcohólica	49, (39.2%)
	Biliar	51, (40.8%)
	Idiopática	25, (20%)
Chen 1999 <sup>70</sup> PCR	Alcohólica	8, (16%)
	Biliar	27, (54%)
	Idiopática	12, (24%)
	Miscelánea	3, (6%)
Kylanpaa-Back 2001 <sup>66</sup> PCR/PCT	Alcohólica	87, (53.7%)
	Biliar	43, (25.7%)
	Idiopática	26, (15.5%)
	Miscelánea	6, (3.5%)
Modrau 2005 <sup>68</sup> PCR/PCT	Alcohólica	12, (16%)
	Biliar	42, (56%)
	Idiopática	13, (17.3%)
	Miscelánea	8, (10.6%)
Radenkovic 2009 <sup>69</sup> DD	Alcohólica	6, (6.6%)
	Biliar	59, (64.8%)
	Hiperlipemia	8, (8.8%)
	CPRE	2, (2.2%)
	Miscelánea	16, (17.6%)
Valverde-Lopez 2017 <sup>74</sup> PCR	Alcohólica	28, (10.4%)
	Biliar	177, (65.8%)
	Idiopática	41, (15.2%)
	CPRE	8, (3%)
	Otra	7, (2.6%)
	Metabólica	3, (1.1%)
	Farmacológica	2, (0.7%)

Tabla 4. etiología de la PA en los pacientes (II)

Estudio	Etiología	
	Etiología	n, (%)
Pongprasobchai 2010 <sup>65</sup> PCR	Alcohólica	16, (32%)
	Biliar	18, (36%)
	Idiopática	3, (6%)
	CPRE	10, (20%)
	Miscelánea	3, (6%)
Khanna 2013 <sup>79</sup> PCR/PCT	Biliar	44, (61.1%)
	Alcohólica	13, (18%)
	Idiopática	9, (12.5%)
	Hiperlipemia	2, (2.8%)
	CPRE	2, (2.8%)
Trauma	2, (2.8%)	
Vasudevan 2018 <sup>75</sup> PCR	Alcohólica	73, (21%)
	Biliar	155, (45%)
	Idiopática	69, (20%)
	CPRE	37, (11%)
	Miscelánea	9, (3%)
Liang 2019 <sup>67</sup> PCR/PCT	Biliar	133, (64.9%)
	Obesidad	6, (2.92%)
	Alcohólica	50, (24.38%)
	Hiperlipemia	16, (7.79%)
Gezer 2020 <sup>76</sup> PCR	Alcohólica	6, (7.6%)
	Biliar	46, (57.5%)
	Hiperlipidemia	7, (8.8%)
	Otros	4, (5.1%)
	Desconocido	17, (21%)
Kim 2013 <sup>1</sup> PCT	Alcohólica	23, (46%)
	Biliar	12, (24%)
	Idiopática	15, (30%)
Venkatesh 2020 <sup>52</sup> PCT	Alcohólica	115, (70.1%)
	Biliar	33, (20.12%)
	Hiperlipemia	20, (12.2%)
	Idiopática	15, (9.1%)
	Trauma	1, (0.06%)
Kuśnierz-Cabala 2004 <sup>72</sup> PCT	Biliar	35, (62.5%)
	Alcohólica	16, (17.8%)
	Idiopática	5, (9%)
Sternby 2017 <sup>73</sup> PCR	Alcohólica	36, (20.6%)
	Biliar	96, (54.8%)
	Idiopática	20, (11.4%)
	Otras	23, (13.1%)

#### **4.5 Riesgo de sesgo y análisis de la calidad de los artículos.**

En esta revisión se realizó no solo el análisis del riesgo de sesgo de los estudios, sino también de la calidad de los artículos analizados, estableciendo finalmente recomendaciones siguiendo las normas GRADE. Se incluyeron en este análisis 3 revisiones sistemáticas y metaanálisis que se analizaron con PRISMA y PRISMA abstract para la evaluación de la calidad de los artículos. Los datos se resumen en las **(tablas 6 y 7)**. Se pudo observar que existió un déficit importante a la hora de explicar de forma transparente el método y los resultados en las revisiones sistemáticas. Ninguna explicó la estrategia de búsqueda utilizada, tampoco cómo evaluaron el riesgo de sesgo o cómo se trataron los datos. Del mismo modo no aportaron en muchos casos los datos completos de los estudios incluidos.

Por otro lado, se realizó el análisis del sesgo mediante AMSTAR y R-AMSTAR, mostrando los resultados en la **(tabla 8)**. Se puede llegar a la conclusión de que la calidad global de la evidencia fue críticamente baja, con alta probabilidad de datos sesgados. Se dificultó la extracción de conclusiones por no aportar claramente las fuentes consultadas, las definiciones de la condición a estudiar o de la prueba evaluada.

En los estudios de precisión diagnóstica se aplicó STARD, cuyos datos se resumen en la **(tabla 9)**. Como ocurre con las revisiones sistemáticas, en el apartado donde peor se comunicaron los resultados fue en el método, no explicando adecuadamente los momentos de medida de los biomarcadores, sin justificación de los puntos de corte y omitiendo cómo se trataban los resultados inesperados o confusos.

Respecto al riesgo de sesgo, para los estudios de precisión diagnóstica se evaluó con QUADAS-2, y se presentan los resultados en la **(tabla 10)**. En la prueba de referencia el riesgo de sesgo fue bajo, sin embargo, en el biomarcador fue más elevado, por la heterogeneidad de métodos y por el momento de medida del mismo. Por tanto, existen dudas sobre la aplicabilidad de los resultados.

Por último, se utilizó el sistema GRADE para catalogar la fuerza de la recomendación en cada estudio. Los resultados se presentan para cada uno de los marcadores por separado en las **(tablas 11,12 y 13)**. Puede apreciarse que la calidad de la evidencia disponible fue baja o muy baja.

**Tabla 5. Datos de precisión diagnóstica**

Estudio (año)	Marcador	Sensibilidad (S)	Especificidad (E)	VPP	VPN	AUC
Radenkovic 2009 <sup>69</sup>	DD	90%	89%	75%	96%	0.98
Kim 2013 <sup>1</sup>	PCT	87.5%	23.08%	51.22%	66.67%	0.788
Venkatesh 2020 <sup>52</sup>	PCT	89.6%	100%	100%	80%	NE
Paajanen 1995 <sup>64</sup>	PCR	84%	71%	48%	93%	NE
Chen 1999 <sup>70</sup>	PCR	56%	93%	83%	80%	NE
Mayer 2002 <sup>71</sup>	PCR	73%	66%	34%	91%	0.73
Kusnierz-Cabala2004 <sup>72</sup>	PCR	55%	71%	57.9%	75%	0.66
Sternby 2017 <sup>73</sup>	PCR	88%	50%	42%	87%	0.808
Valverde-Lopez 2017 <sup>6</sup>	PCR	70.6%	69.7%	13.6%	972%	0.72
Vasudevan 2018 <sup>75</sup>	PCR	79.4%	72.2%	73.8%	78.1%	0.822
Pongprasobchai 2010 <sup>65</sup>	PCR	86%	87%	75%	93%	0.85
Gezer 2020 <sup>76</sup>	PCR	78.6%	70.7%	NE	NE	0.72
Pezzilli 2000 <sup>77</sup>	PCR	8.3%	100%	NE	NE	0.77
	PCT	8.3%	78.9%	NE	NE	0.45
Kylanpaa-Back 2001 <sup>66</sup>	PCR	71%	38%	49%	89%	NE
	PCT	92%	84%	53%	97%	NE
Modrau 2005 <sup>68</sup>	PCR	67%	76%	35%	92%	0.73
	PCT	58%	65%	24%	89%	0.61
Woo 2011 <sup>78</sup>	PCR	68.4%	68%	61.9%	73.9%	NE
	PCT	78.9%	76%	71.4%	82.9%	0.797
Khanna 2013 <sup>79</sup>	PCR	86.2%	100%	100%	88.6%	0.91
	PCT	86.4%	75%	79.2%	83.3%	NE
Kumar 2017 <sup>80</sup>	PCR	46.3%	77.5%	61%	65.5%	0.715
	PCT	92.6%	80.3%	78.1%	93.4%	0.887
Liang 2019 <sup>67</sup>	PCR	60.58%	93.07%	NE	NE	0.84
	PCT	84.62%	89.11%	NE	NE	0.91

\*NE=No específica    AUC= Área bajo la curva    VPP= Valor predictivo positivo    VPN= Valor predictivo negativo

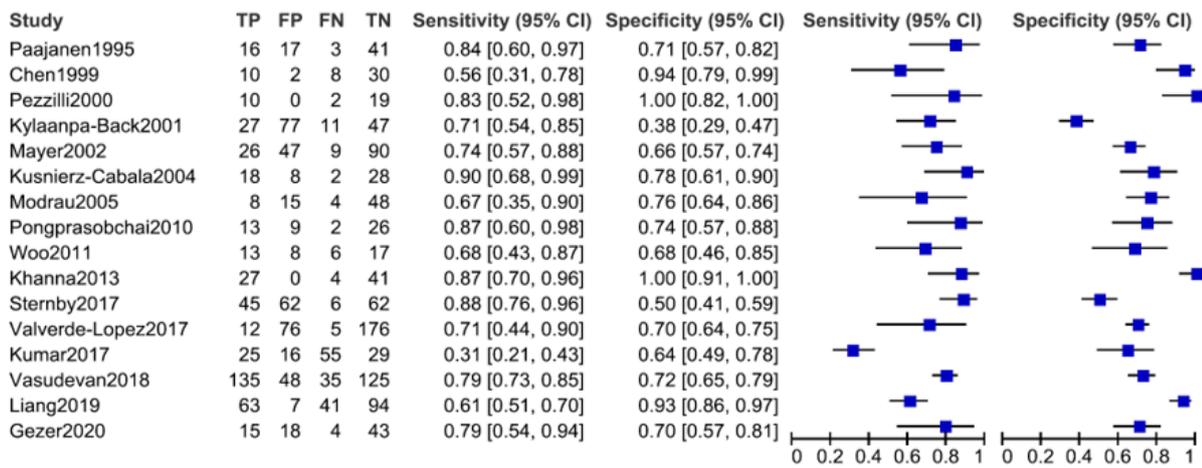


Figura 2. Forest plot para PCR

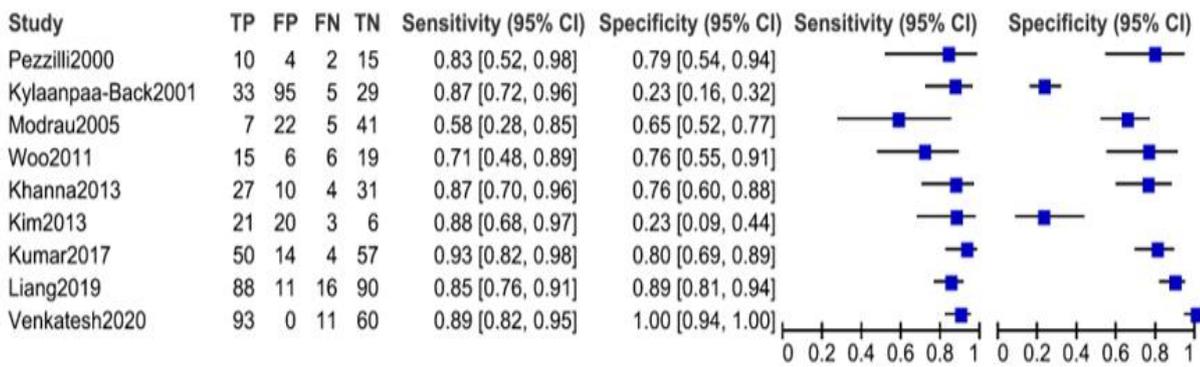


Figura 3. Forest plot para PCT

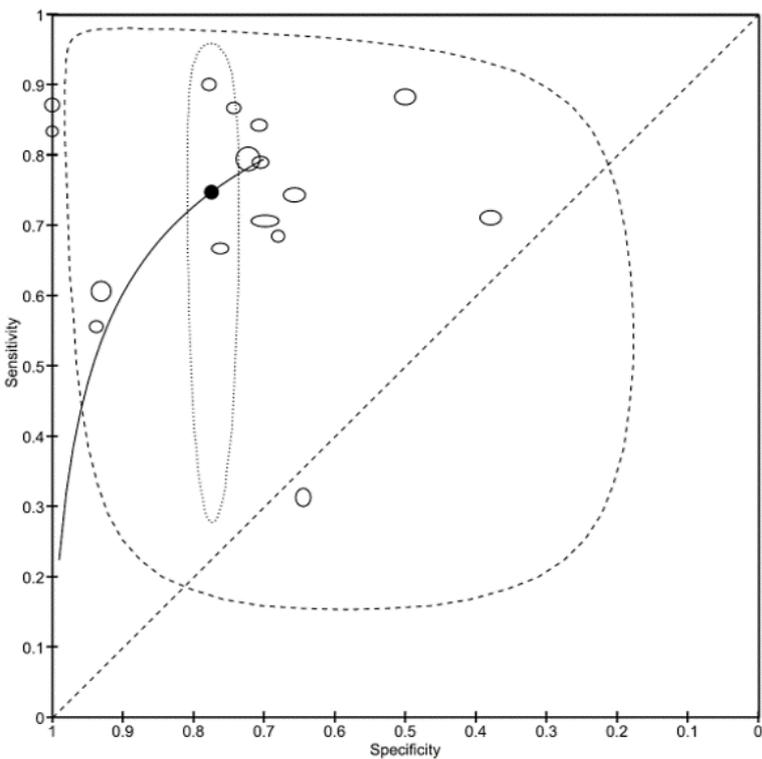


Figura 4. Curva SROC para PCR

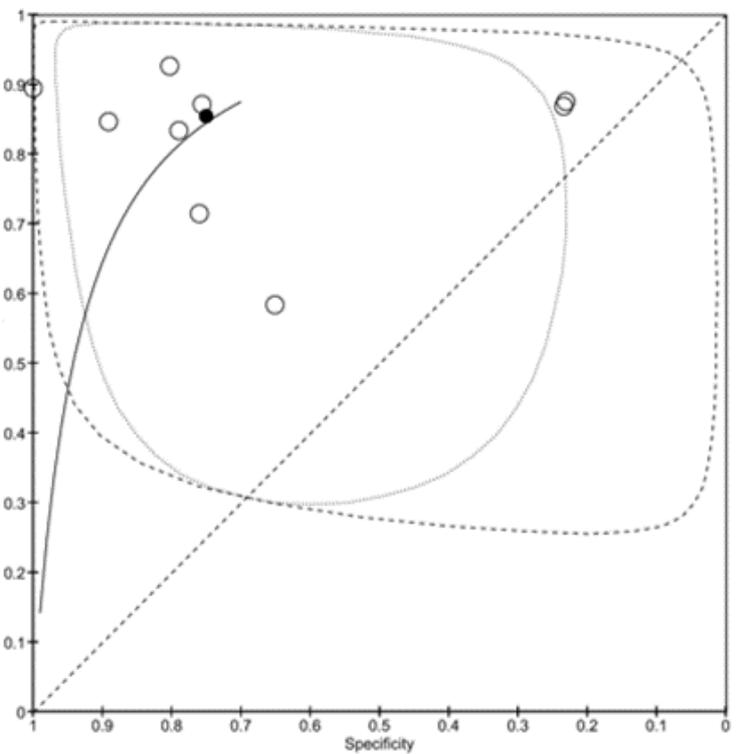


Figura 5. Curva SROC para PCT

**Tabla 6.** Datos de los dominios PRISMA. Se refleja el número de subdominios que se cumplen para cada apartado

PRISMA							
Estudio	Tit/Resumen (Max 1)	Introducción (Max 3)	Método (Max 12)	Resultados (Max 6)	Discusión (max3)	Financiación (max1)	Total (Max 27)
Shafiq 2005 <sup>61</sup>	1	1	6	5	2	0	15
Purkayastha 2006 <sup>81</sup>	0	1	7	3	3	0	14
Mikó 2019 <sup>60</sup>	1	1	8	6	3	1	20

**Tabla 7.** Datos de los dominios PRISMA abstract. Se refleja el número de subdominios que se cumplen para cada apartado

PRISMA ABSTRACT						
Estudio	Título (Max 2)	Método (Max 4)	Resultados (max2)	Discusión (max2)	Otros (Max 2)	Total (12 Max)
Shafiq 2005 <sup>61</sup>	1	0	1	1	0	3
Purkayastha 2006 <sup>81</sup>	0	2	1	0	0	3
Mikó 2019 <sup>60</sup>	2	3	2	0	0	7

**Tabla 8.** Resumen de los datos AMSTAR-2 y R-AMSTAR

ESTUDIO	AMSTAR-2	R-AMSTAR
	Calidad evidencia (A/M/B/CB)	Puntuación (Max 44)
Shafiq 2005 <sup>61</sup>	CB	23
Purkayastha 2006 <sup>81</sup>	CB	22
Mikó 2019 <sup>60</sup>	CB	24

\* A=Alta, M=Media, B=Baja, CB=criticamente baja

**Tabla 9.** Datos de STARD para cada estudio. Se muestra el número de subdominios que cumplen dentro de cada dominio y el total del sumatorio

STARD								
Estudio*	Título o resumen (Max 1)	Resumen (Max 1)	Introducción (Max 2)	Método (max17)	Resultados (Max 8)	Discusión (Max 2)	Información adicional (Max 3)	Total (max30)
Paajanen 1995 <sup>64</sup>	1	0	0	2	2	1	1	7
Chen 1999 <sup>70</sup>	1	0	2	6	2	1	1	13
Pezzilli 2000 <sup>77</sup>	1	1	1	5	1	1	1	11
Kylanpaa-Back 2001 <sup>66</sup>	1	1	1	7	3	0	0	13
Mayer 2002 <sup>71</sup>	1	1	2	10	2	1	1	18
Kusnierz-Cabala 2004 <sup>72</sup>	1	0	2	5	2	1	1	12
Modrau 2005 <sup>68</sup>	1	1	2	10	6	1	1	22
Radenkovic 2009 <sup>69</sup>	1	1	2	5	2	1	1	14
Pongprasobchai 2010 <sup>65</sup>	1	1	2	12	3	2	0	21
Woo 2011 <sup>78</sup>	1	1	2	7	4	2	0	17
Khanna 2013 <sup>79</sup>	0	1	1	7	5	0	1	15
Sternby 2017 <sup>73</sup>	1	1	1	6	4	1	1	15
Valverde-Lopez 2017 <sup>74</sup>	1	1	2	3	4	2	1	14
Kumar 2017 <sup>80</sup>	1	1	2	7	4	2	0	17
Vasudevan 2018 <sup>75</sup>	1	1	2	11	5	2	1	23
Liang 2019 <sup>67</sup>	1	1	1	6	5	1	0	15
Gezer 2020 <sup>76</sup>	1	1	2	5	2	1	1	13
Venkatesh 2020 <sup>52</sup>	1	1	2	6	2	1	1	14

\*Se ha excluido del análisis de la calidad el estudio de Kim2013<sup>1</sup> por ser un abstract de congreso que no aporta datos suficientes para analizar su calidad

Tabla 10. Resultados QUADAS 2 para resumir el riesgo de sesgo

Estudio	RISK OF BIAS				APPLICABILITY CONCERNS		
	SELECCIÓN DE PACIENTES	PRUEBA ÍNDICE	PRUEBA DE REFERENCIA	FLUJO DE PACIENTES	SELECCIÓN DE PACIENTES	PRUEBA ÍNDICE	PRUEBA DE REFERENCIA
Khanna 2013 <sup>79</sup>	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Kusnierz-Cabala 2004 <sup>72</sup>	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Kylänpää-Bäck 2001 <sup>66</sup>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Liang, Yi 2019 <sup>67</sup>	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Mayer 2002 <sup>71</sup>	Alto	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Alto
Modrau 2005 <sup>68</sup>	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Paajanen 1995 <sup>64</sup>	Alto	Alto	Alto	Bajo	Alto	Alto	Alto
Pezzilli 2000 <sup>77</sup>	Alto	Alto	Bajo	Alto	Alto	Alto	Bajo
Sternby 2017 <sup>73</sup>	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo
Valverde-López 2017 <sup>74</sup>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Vasudevan 2018 <sup>75</sup>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Woo 2011 <sup>78</sup>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Kumar 2017 <sup>80</sup>	Bajo	Alto	Bajo	Incierto	Bajo	Alto	Bajo
Chen 1999 <sup>70</sup>	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo
Pongprasobchai 2010 <sup>65</sup>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Kim 2013 <sup>1</sup>	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Venkatesh 2020 <sup>52</sup>	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Radenkovic 2009 <sup>69</sup>	Bajo	Alto	Alto	Incierto	Bajo	Alto	Alto
Gezer 2020 <sup>76</sup>	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo

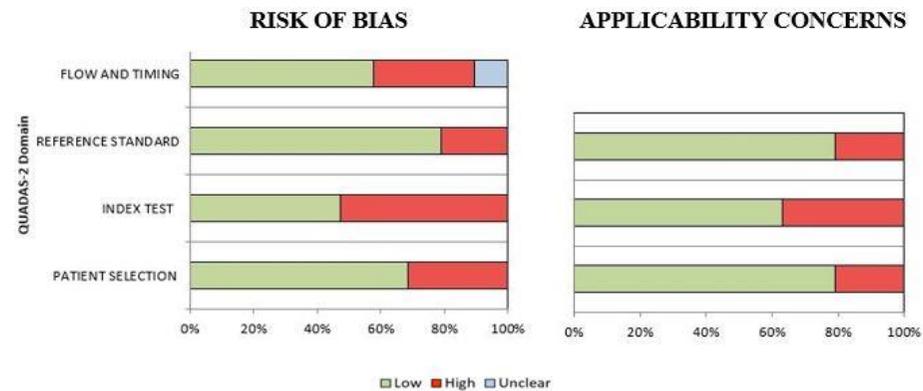


Figura 6. Diagrama de barras para QUADAS-2

**Tabla 11. Resultados de recomendaciones GRADE para PCT**

<b>Población:</b> Pacientes diagnosticados de pancreatitis aguda. <b>Prueba evaluada:</b> Niveles de PCR, PCT o de Dímero D <b>Prueba de referencia:</b> escala de gravedad (sobre todo Atlanta)									
<b>Probabilidad pretest (prevalencia de pancreatitis aguda grave):</b> 20% <b>Grados de evidencia del GRADE Working Group</b> <sup>48-51</sup> .									
<b>Sensibilidad agrupada:</b> 73.1% IC95% (70.88-75.34%)					<b>Calidad alta:</b> Es poco probable que nuevas investigaciones modifiquen nuestra evaluación.				
<b>Especificidad agrupada:</b> 78.45% IC95% (77.43-79.46%)					<b>Calidad moderada:</b> Necesaria más investigación para quizá modificar la evaluación.				
§ Venkatesh 2020 <sup>52</sup>					<b>Calidad baja:</b> Necesaria más investigación para que sea probable que modifique la evaluación.				
<b>Calidad muy baja:</b> Serias dudas sobre los resultados de los estudios.									
PCT									
Resultado	N.º de estudios	Diseño	Sesgo	Evidencia Indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Efecto X1000*	Calidad
<b>Verdaderos positivos</b>	9 (998 pacientes)	-Cohortes -Casos Controles (4 estudios)	Alto <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	Si <sup>3</sup>	No	No medido <sup>5</sup>	143	⊕○○○ Muy bajo
<b>Verdaderos negativos</b>	9 (998 pacientes)	-Cohortes -Casos Controles (4 estudios)	Alto <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	No <sup>3</sup>	No	No medido <sup>5</sup>	600	⊕⊕○○ Bajo
<b>Falsos positivos</b>	9 (998 pacientes)	-Cohortes -Casos Controles (4 estudios)	Alto <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	Si <sup>3</sup>	Si <sup>4</sup>	No medido <sup>5</sup>	200	⊕○○○ Muy bajo
<b>Falsos negativos</b>	9 (998 pacientes)	-Cohortes -Casos Controles (4 estudios)	Alto <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	No <sup>3</sup>	No	No medido <sup>5</sup>	57	⊕⊕○○ Bajo
*Número de pacientes por cada 1000 testados para una prevalencia del 20%.									
1: Calculado aplicando QUADAS 2.									
2: Los resultados son evidencia indirecta, porque son datos de sensibilidad y especificidad, pero al ser una revisión de precisión diagnóstica se acepta su uso sin disminuir la calidad si se han calculado. Correctamente.									
3: En varios estudios existen más casos graves que leves. En un estudio la proporción de mujeres es muy baja y en otro los grupos son poco comparables por sus características basales. Existe una amplia heterogeneidad de las áreas bajo la curva, siendo algunas muy bajas.									
4: La proporción de falsos positivos es muy alta (25%). La sensibilidad y la especificidad agrupadas no son muy elevadas, pero en cambio sí presentan intervalos de confianza estrechos. Un estudio tiene una especificidad del 23%, cercana a la especificidad de la exploración física. Un estudio tiene una sensibilidad del 8.3% al ingreso, siendo extremadamente baja comparada con los demás estudios									
5: No disponemos de instrumentos apropiados para medir el sesgo de publicación en los estudios de precisión diagnóstica.									

**Tabla 12. Resultados de recomendaciones GRADE para DD**

<b>Población:</b> Pacientes diagnosticados de pancreatitis aguda. <b>Prueba evaluada:</b> Niveles de PCR, PCT o de Dímero D <b>Prueba de referencia:</b> escala de gravedad (sobre todo Atlanta)									
<b>Probabilidad pretest (prevalencia de pancreatitis aguda grave): 20%</b> <b>Grados de evidencia del GRADE Working Group<sup>48-51</sup>.</b> <b>Sensibilidad agrupada:</b> 73.1% IC95% (70.88-75.34%) <b>Calidad alta:</b> Es poco probable que nuevas investigaciones modifiquen nuestra evaluación. <b>Especificidad agrupada:</b> 78.45% IC95% (77.43-79.46%) <b>Calidad moderada:</b> Necesaria más investigación para quizá modificar la evaluación. \$ Venkatesh 2020 <sup>52</sup> <b>Calidad baja:</b> Necesaria más investigación para que sea probable que modifique la evaluación. <b>Calidad muy baja:</b> Serias dudas sobre los resultados de los estudios.									
<b>Probabilidad pretest (prevalencia de pancreatitis aguda grave): 20%</b> <b>Sensibilidad agrupada:</b> 90% IC95% (85.59-94.40%). <b>Especificidad agrupada:</b> 89% IC95% (86.76-91.23%) \$ Venkatesh 2020 <sup>52</sup>									
<b>Dímero D</b>									
Resultado	N.º de estudios	Diseño	Sesgo	Evidencia Indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo publicación	Efecto X1000*	Calidad
<b>Verdaderos positivos</b>	1 (91pacientes)	Cohortes	Alto <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	No	No	No medido <sup>3</sup>	180	⊕⊕○○ Bajo
<b>Verdaderos negativos</b>	1 (91pacientes)	Cohortes	Alto <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	No	No	No medido <sup>3</sup>	712	⊕⊕○○ Bajo
<b>Falsos positivos</b>	1 (91pacientes)	Cohortes	Alto <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	No	No	No medido <sup>3</sup>	88	⊕⊕○○ Bajo
<b>Falsos negativos</b>	1 (91pacientes)	Cohortes	Alto <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	No	No	No medido <sup>3</sup>	20	⊕⊕○○ Bajo
*Número de pacientes por cada 1000 testados para una prevalencia del 20%									
1: No explica si se ha interpretado el resultado del marcador sin conocimiento de la gravedad, pero es probable que sí supieran el resultado. Calculado según QUADAS 2. 2: Los resultados son evidencia indirecta, porque son datos de sensibilidad y especificidad, pero al ser una revisión de precisión diagnóstica se acepta su uso sin disminuir la calidad si se han calculado correctamente. 3: No se dispone de instrumentos apropiados para medir el sesgo de publicación en los estudios de precisión diagnóstica.									

**Tabla 13. Resultado de recomendaciones GRADE para PCR**

<b>Población:</b> Pacientes diagnosticados de pancreatitis aguda. <b>Prueba evaluada:</b> Niveles de PCR, PCT o de Dímero D <b>Prueba de referencia:</b> escala de gravedad (sobre todo Atlanta)									
<b>Probabilidad pretest (prevalencia de pancreatitis aguda grave): 20%</b> <b>Grados de evidencia del GRADE Working Group<sup>48-51</sup>.</b> <b>Sensibilidad agrupada:</b> 73.1% IC95% (70.88-75.34%) <b>Calidad alta:</b> Es poco probable que nuevas investigaciones modifiquen nuestra evaluación. <b>Especificidad agrupada:</b> 78.45% IC95% (77.43-79.46%) <b>Calidad moderada:</b> Necesaria más investigación para quizá modificar la evaluación. \$ Venkatesh 2020 <sup>52</sup> <b>Calidad baja:</b> Necesaria más investigación para que sea probable que modifique la evaluación. <b>Calidad muy baja:</b> Serias dudas sobre los resultados de los estudios									
<b>Probabilidad pretest (prevalencia de pancreatitis aguda grave): 20%</b> <b>Sensibilidad agrupada:</b> 73.1% IC95% (70.88-75.34%) <b>Especificidad agrupada:</b> 78.45% IC95% (77.43-79.46%) \$ Venkatesh 2020 <sup>52</sup>									
<b>PCR</b>									
Resultado	Nº de estudios	Diseño	Sesgo	Evidencia Indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Efecto X1000*	Calidad
<b>Verdaderos positivos</b>	16 (2197 pacientes)	Cohortes (8 estudios) Casos Controles (1)	Alto <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	No	No	No medido <sup>5</sup>	146	⊕⊕○○ Bajo
<b>Verdaderos negativos</b>	16 (2197 pacientes)	Cohortes (8 estudios) Casos Controles (1)	Alto <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	No	No	No medido <sup>5</sup>	624	⊕⊕○○ Bajo
<b>Falsos positivos</b>	16 (2197 pacientes)	Cohortes (8 estudios) Casos Controles (1)	Alto <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	Si <sup>3</sup>	Si <sup>4</sup>	No medido <sup>5</sup>	176	⊕○○○ Muy bajo
<b>Falsos negativos</b>	16 (2197 pacientes)	Cohortes (8 estudios) Casos Controles (1)	Alto <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	No	Si <sup>4</sup>	No medido <sup>5</sup>	54	⊕○○○ Muy bajo
*Número de pacientes por cada 1000 testados para una prevalencia del 20%									
1: Calculado aplicando QUADAS 2. 2: Los resultados son evidencia indirecta, porque son datos de sensibilidad y especificidad, pero al ser una revisión de precisión diagnóstica se acepta su uso sin disminuir la calidad si se han calculado correctamente. 3: A pesar de que presenta unos intervalos de confianza estrechos, el área bajo la curva de varios estudios es muy baja, no pudiendo considerarse apropiada para utilizar la prueba diagnóstica. 4: En total hay un 25% de falsos positivos. Un estudio tiene una sensibilidad del 8.3% y otro del 37%, son muy bajas, interfiriendo en los resultados globales. En un estudio se acepta un rango de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la medida de la PCR demasiado elevado, pudiendo afectar a la precisión de los resultados. 5: No se dispone de instrumentos apropiados para medir el sesgo de publicación en los estudios de precisión diagnóstica.									

## 4.6 Estudios excluidos.

Algunos de los estudios que se consideraron inicialmente elegibles fueron excluidos al leer el texto completo por diferentes razones. Hay cuatro estudios que solo aportaron el dato de AUC, sin la S ni la E<sup>82-85</sup>. Rao<sup>86</sup> en su estudio no aportó los datos necesarios para calcular VP, VN, FP y FN, por lo que no se pudo incluir en el análisis. Lo mismo ocurrió con el abstract del congreso de Abishek<sup>63</sup>, De la Peña<sup>87</sup> no solo no aportó los datos de precisión diagnóstica sino que no incluyó la definición de la gravedad utilizada en su estudio.

Por otro lado, aunque no se pudo confirmar la existencia de sesgo de publicación, existen datos indirectos de que podría existir. Estudios como el metaanálisis de Raganathan<sup>88</sup>, se presentaron en congresos, pero luego no se llegaron a publicar, sin conocerse los motivos, lo que podría traducirse en resultados negativos, que sería una explicación de por qué no se remitieron los manuscritos.

Otros estudios se excluyeron porque la comparación que hicieron no fue con gravedad; por ejemplo, el de Choi<sup>89</sup>, que compara PCR y PCT, pero dividiendo a los pacientes por etiología, en lugar de por gravedad. En el artículo de Ke<sup>90</sup> solo se incluyeron PA graves, pero comparando las PA críticamente graves con las graves, en lugar de leves con graves, motivo que ha llevado a su exclusión final del presente trabajo. Igual ocurre con el trabajo de Wang<sup>91</sup> que comparaba pacientes con PA versus pacientes sin PA, en lugar de graves versus leves.

Se han aclarado los motivos de exclusión de estos artículos para una mayor transparencia.

## 5.DISCUSIÓN

Uno de los mayores problemas en el manejo de la pancreatitis aguda grave es la detección precoz de la gravedad y las posibles complicaciones; así como la diferenciación entre PA media-moderada y grave. Las escalas de gravedad y los biomarcadores contribuyen al asesoramiento de la gravedad, siendo útiles para reducir la mortalidad, las numerosas complicaciones asociadas, así como los días de hospitalización<sup>92</sup>.

En este estudio se ha analizado la implicación de los biomarcadores PCR, PCT y DD y su relación con la gravedad de la PA. La PCR y la PCT llevan usándose para predecir la gravedad de la pancreatitis desde hace más de dos décadas<sup>93</sup>. Respecto al DD, su incorporación ha sido reciente en la última década<sup>94</sup>.

Todos los estudios analizados en este trabajo son de naturaleza prospectiva excepto uno, el de Gezer<sup>76</sup>. Sin embargo, existe una gran heterogeneidad en los datos de los estudios analizados, lo cual limita nuestra capacidad para extrapolar los resultados a otras poblaciones, y por tanto para poder extraer conclusiones válidas. Existen múltiples motivos para explicar esta heterogeneidad que se exponen a continuación.

El primero de ellos es la técnica de análisis para medir el biomarcador. Si observamos la (**tabla 1**), se muestran los diferentes métodos por los que se determina cada biomarcador. Se utilizan diferentes kits comerciales, métodos manuales diferentes y las técnicas no están estandarizadas para los biomarcadores.

Otro de los motivos que contribuye a la heterogeneidad es el momento de medida del biomarcador. Los tiempos de medida de cada biomarcador oscilan desde el momento del ingreso hasta las 120 horas. En algunos estudios se miden los marcadores en días alternos, y en otros de forma consecutiva varios días seguidos.

Hay que tener en cuenta que los biomarcadores pueden variar con el tiempo, en especial la PCR que tiene el pico de máxima concentración en plasma entre las 48 y 72 horas, presentando una sensibilidad del 47% en el momento de ingreso<sup>95</sup>. Estudios como los de Mayer<sup>71</sup>, Gezer<sup>76</sup>, Woo<sup>78</sup>, Khanna<sup>79</sup>, Kumar<sup>80</sup> y Liang<sup>67</sup> miden la PCR y solo la tienen en cuenta en el ingreso.

Otra causa involucrada en la heterogeneidad es la variabilidad en los puntos de corte de cada biomarcador. El problema se produce porque, en la mayoría de los estudios consultados, el punto de corte del biomarcador no se establece durante el diseño del estudio, en base a la bibliografía disponible, sino que se recogen los datos y tras crear las curvas ROC se decide cuál es el punto de corte que mejor predice la gravedad. Esto puede introducir sesgos, ya que se adapta el diseño del estudio a los resultados, por eso las normas QUADAS-2<sup>39</sup> incluyen un dominio que refleja este punto. En el estudio de Pongprasobchai<sup>65</sup> se estableció el punto de corte de la PCR en 150mg/dL, posteriormente se calcula el mejor punto de corte según la S y E de la curva ROC y comparan ambos puntos de corte con la gravedad, obteniendo una precisión similar. El diseño de este estudio ha permitido aumentar la calidad al realizar las recomendaciones GRADE<sup>48-51</sup>.

Respecto a la etiología de la PA, dos estudios aportan como primera causa la alcohólica, el de Kylänpää-Bäck<sup>66</sup> y Paajanen<sup>64</sup>, llegando a porcentajes del 53.7% y 72.7%. Estos datos son diferentes a los que se muestran en la literatura, donde la etiología predominante es la biliar<sup>8,12</sup>. De hecho, la prevalencia de la PA inducida por alcohol en la población general es sólo del 15-20%<sup>52</sup>. Por tanto, podría existir algún tipo de sesgo de selección, que se ha tenido en cuenta tanto al realizar la recomendación GRADE como al analizar

el riesgo de sesgo; en cualquier caso, estos estudios no aportan datos suficientes ni incluyen una explicación sobre este fenómeno que permita sacar conclusiones.

En la relación hombre/mujer destacan 6 estudios con una mayor proporción de mujeres<sup>65,73-77</sup>. Tal como ocurre con la etiología, este fenómeno no se explica en estos estudios, aunque una posible causa es que hay una clara predominancia de la etiología biliar, que es más frecuente en el sexo femenino. No obstante, otros estudios con número similar de PA de origen biliar tienen una proporción hombre/mujer diferente, por lo que podría existir una causa adicional todavía no identificada y que esté induciendo un sesgo<sup>96</sup>.

Dos estudios muestran porcentajes de PA grave superiores a las leve moderadas<sup>52,67</sup> no concordando así con el 15-20% de los pacientes de PA estimado previamente<sup>2,24</sup>.

Respecto a las limitaciones del uso de los biomarcadores, los niveles de dímero D se ven afectados por muchos factores (enfermedades coronarias, VIH, cáncer, cirugía)<sup>97-99</sup>, esto hace que aumente la producción o degradación de fibrina aumentando así los niveles de dímero D; así mismo, está estrechamente relacionado con la edad<sup>100</sup>. En consecuencia, el valor del dímero D para detectar la PA sigue siendo incierto y los resultados disponibles no se pueden extrapolar a otros ensayos. En el caso de la PCR, ésta se puede ver alterada por el sobrepeso, la obesidad de los pacientes y el consumo de tabaco<sup>101</sup>.

## **5.1 Análisis cuantitativo.**

En este metaanálisis, se ha realizado el análisis de los forest plot y curvas SROC utilizando un modelo de efectos aleatorios y construyendo tablas de 2x2 para cada estudio. Los resultados son similares a los de estudios previos, con una S y E globales aceptables de PCR y PCT.

En el caso de la PCR la dispersión es todavía mayor, pudiendo concluir que no es un buen predictor de la gravedad, al menos al ingreso. Esto probablemente se debe a que se eleva en fases más tardías de la inflamación<sup>79</sup> y la precisión diagnóstica depende del momento en el que se mida, o del punto de corte utilizado<sup>102</sup>. La PCT se ha estudiado utilizando puntos de corte más homogéneos y no depende tanto del momento de la medición<sup>80</sup>, por lo que podría ser de mayor utilidad al predecir la gravedad. No obstante, en el momento actual los resultados no son generalizables debido a la heterogeneidad de los estudios y dispersión de los resultados. Sobre el DD no se dispone de suficientes estudios como para obtener conclusiones, y por eso no se ha incluido en el análisis cuantitativo.

Por último, aunque se había previsto realizar un análisis de la heterogeneidad en el protocolo, no se ha realizado finalmente porque la colaboración Cochrane no recomienda realizarlo en estudios de precisión diagnóstica, en los que se asume la presencia de heterogeneidad<sup>103</sup>.

## **5.2 Análisis del riesgo de sesgo y calidad de los artículos.**

En este metaanálisis se ha dado importancia a analizar la calidad de los artículos que se han incluido. En ocasiones los estudios aportan datos incompletos o confusos que llevan a establecer conclusiones inapropiadas<sup>36</sup> o de bajo nivel. El apartado de material y métodos debería describir los pormenores del diseño de los estudios, incluyendo las formas de medir las variables, los métodos utilizados para evitar las pérdidas o cómo se trataron los datos incompletos o inesperados. De esta manera, se tienen en cuenta todos los aspectos antes de la fase de recogida de datos, y por ello la información proporcionada es fiable. Por otro lado, el análisis del riesgo de sesgo es un apartado fundamental en una revisión sistemática, y lo que la distingue de una revisión no sistemática. Sin embargo, llama la atención que muchos estudios no incluyen estrategias de medida de sesgo.

Hay tres metaanálisis de precisión diagnóstica publicados con anterioridad a éste. Dos de ellos no aportan ningún método de análisis de sesgo ni de calidad<sup>61,62</sup>. El tercero llevado a cabo por Mikó sí lo realizó<sup>60</sup>. En los resultados se aprecia que gran parte de los estudios no aportan datos suficientes para sacar conclusiones en muchos de los dominios. No obstante, el análisis de calidad y sesgo es algo subjetivo, por ello cobra importancia la revisión por dos autores, para aumentar la validez. En la mayoría de los artículos no se indica si se ha realizado este tipo de práctica, lo que nos deja sin saber si se ha realizado o simplemente no se ha descrito en el método al escribir el artículo.

Otro de los problemas de la mayoría de los estudios es que no se calcula previamente el tamaño muestral, dando lugar en la mayoría de los casos a estudios con tamaños muestrales pequeños, generando así IC amplios, con escasa precisión de los resultados.

En nuestro caso también aportamos como novedad el haber utilizado los datos obtenidos para establecer recomendaciones GRADE, y así poder generar recomendaciones de una forma razonada y más precisa. Ésta estrategia se ha implementado en los últimos años en las revisiones de colaboración Cochrane y consideramos que es una buena manera de proporcionar datos fiables para sacar conclusiones<sup>16</sup>.

### **5.3 Limitaciones del estudio.**

Se trata de un metaanálisis de precisión diagnóstica que solo incluye estudios no aleatorizados, con varios de casos y controles, que pueden introducir sesgos con mayor facilidad. Por otro lado, la calidad de los estudios incluidos es muy baja, incluyendo las revisiones sistemáticas previas. El tamaño muestral tampoco es elevado, ya que muchos estudios aportan pocos pacientes. Todo ello conlleva a que no se puedan establecer conclusiones claras.

Se ha realizado una búsqueda en PROSPERO, Clinicaltrials y la web de la OMS en busca de estudios en marcha que busquen evaluar algún marcador para predecir la gravedad de la pancreatitis. Actualmente no existe ningún estudio pendiente de resultados. Hay dos estudios registrados, uno analizando la coceptina como marcador de gravedad y otro analizando múltiples marcadores. El primero ha finalizado en 2011, pero no se ha publicado y el segundo se encuentra sin actualizar desde 2015. Por lo tanto, no existen estudios pendientes de resultados que puedan aportar datos de interés para ayudar a identificar marcadores predictores de gravedad en la PA.

## **6. CONCLUSIONES**

1-No existe evidencia para poder recomendar el uso de PCR, PCT y DD como marcadores de gravedad en la PA.

2-La calidad de la literatura disponible es sumamente baja, dificultando la extrapolación de resultados.

3-Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados, bien diseñados y con muestras amplias para poder determinar la verdadera relación entre los biomarcadores estudiados y la gravedad de la pancreatitis aguda.

### **Financiación**

Este estudio no ha sido financiado, ni requiere financiación.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Kim KH, Kim BG, Ryu CH, et al. Comparative analysis of BISAP system and serum procalcitonin for predicting severity of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2013;13(4):S25-S27.
2. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. (1424-3911) (Electronic).
3. Del Vecchio Blanco G, Gesuale C, Varanese M, Monteleone G, Paoluzi OA. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. *Clinical journal of gastroenterology*. 2019;12(6):511-524.
4. W G. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*. 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
5. Kuo DC, Rider AC, Estrada P, Kim D, Pillow MT. Acute Pancreatitis: What's the Score? *The Journal of emergency medicine*. 2015;48(6):762-770.
6. Valverde-López F, Wilcox CM, Redondo-Cerezo E. Evaluation and management of acute pancreatitis in Spain. *Gastroenterología y hepatología*. 2018;41(10):618-628.
7. Montoro Huguet MA GPJ, Quintero Carrión E. *Práctica Clínica en Gastroenterología y Hepatología*. 2016.
8. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019;16(8):479-496.
9. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9988):85-96.
10. Escobar J, Pereda J, Arduini A, et al. Role of redox signaling, protein phosphatases and histone acetylation in the inflammatory cascade in acute pancreatitis. Therapeutic implications. *Inflammation & allergy drug targets*. 2010;9(2):97-108.
11. Pereda J, Sabater L, Aparisi L, et al. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Current medicinal chemistry*. 2006;13(23):2775-2787.
12. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(2).
13. Ogawa M. Acute pancreatitis and cytokines: "second attack" by septic complication leads to organ failure. *Pancreas*. 1998;16(3):312-315.
14. Murphy AE, Codner PA. Acute Pancreatitis: Exploring Nutrition Implications. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020.

15. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, et al. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PloS one*. 2020;15(4):e0231883.
16. Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis. (1469-493X) (Electronic).
17. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;4(4):Cd012010.
18. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111.
19. Leppäniemi A, Tolonen M Fau - Tarasconi A, Tarasconi A Fau - Segovia-Lohse H, et al. Executive summary: WSES Guidelines for the management of severe acute pancreatitis. (2163-0763) (Electronic).
20. Gao W, Yang HX, Ma CE. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. (1932-6203) (Electronic).
21. Jin Z, Xu L, Wang X, Yang D. Risk Factors for Worsening of Acute Pancreatitis in Patients Admitted with Mild Acute Pancreatitis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2017;23:1026-1032.
22. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(1).
23. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174(2):331-336.
24. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(38):13879-13892.
25. Mandalia A, Wamsteker EJ, DiMagno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Research*. 2018;7.
26. Forsmark Ch E, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(6):598-599.
27. Mao E. Intensive management of severe acute pancreatitis. (2305-5839) (Print).
28. Fernández Castroagudín J, Iglesias Canle J, Domínguez Muñoz JE. Estratificación del riesgo: marcadores bioquímicos y escalas pronósticas en la pancreatitis aguda. *Medicina Intensiva*. 2003;27(2):93-100.
29. Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;37(3):263-266.

30. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(1):75-90.
31. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(5):374-382.
32. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Critical reviews in clinical laboratory sciences.* 2015;52(6):273-283.
33. He WA-O, Zhu Y, Zhu Y, et al. Comparison of multifactor scoring systems and single serum markers for the early prediction of the severity of acute pancreatitis. (1440-1746) (Electronic).
34. Acharya A, Markar SR, Ni M, Hanna GB. Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis. *Surg Endosc.* 2017;31(3):1022-1031.
35. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews.* 2015;4(1):1.
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine.* 2009;6(7):e1000097.
37. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama.* 2000;283(15):2008-2012.
38. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
39. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine.* 2011;155(8):529-536.
40. Bramer WM, Giustini D, de Jonge GB, Holland L, Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *Journal of the Medical Library Association : JMLA.* 2016;104(3):240-243.
41. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj.* 2003;327(7414):557-560.
42. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC medical research methodology.* 2005;5:13.
43. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *Jama.* 1996;276(8):637-639.
44. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics.* 2010;1(2):100-107.

45. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of clinical epidemiology*. 2008;61(4):344-349.
46. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj*. 2016;355:i4919.
47. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007;7:10.
48. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-926.
49. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *Journal of clinical epidemiology*. 2014;67(7):760-768.
50. Juan Manuel S, Edison M-O, James Samir D-B. Aplicación del sistema GRADE a las recomendaciones de pruebas diagnósticas en la Guía Colombiana de Falla Cardíaca. *Iatreia*. 2017;29(4-S).
51. Hsu J, Brożek JL, Terracciano L, et al. Application of GRADE: making evidence-based recommendations about diagnostic tests in clinical practice guidelines. *Implement Sci*. 2011;6:62.
52. Venkatesh NR, Vijayakumar C, Balasubramaniyan G, et al. Comparison of Different Scoring Systems in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Prospective Observational Study. *Cureus*. 2020;12(2).
53. Yigit Y, Selçok K. Can C-reactive Protein Increase the Efficiency of the Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis Scoring System? *Cureus*. 2019;11(3):e4205.
54. Hagjer S, Kumar N. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis - A prospective observational study. *Int J Surg*. 2018;54(Pt A):76-81.
55. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Bmj*. 2001;323(7308):334-336.
56. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Statistics in medicine*. 1993;12(14):1293-1316.
57. Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Statistics in medicine*. 2001;20(19):2865-2884.
58. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2005;58(10):982-990.

59. Zamora Vivente J, Plana MN, Abraira Santos V. [Studies to evaluate the validity of a diagnostic test: systematic revision and meta-analysis]. *Nefrologia*. 2009;29(6 Suppl):15-20.
60. Mikó A, Vigh É, Mátrai P, et al. Computed tomography severity index vs. Other indices in the prediction of severity and mortality in acute pancreatitis: A predictive accuracy meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2019;10.
61. Shafiq N, Malhotra S, Bhasin DK, Rana S, Siddhu S, Pandhi P. Estimating the diagnostic accuracy of procalcitonin as a marker of the severity of acute pancreatitis: a meta-analytic approach. *Jop*. 2005;6(3):231-237.
62. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery*. 2009;146(1):72-81.
63. Abishek V, Babu V, Muthukumaran, et al. Role of C-reactive protein in predicting severity of acute pancreatitis. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2014;33(1):A92.
64. Paajanen H, Laato M, Jaakkola M, Pulkki K, Niinikoski J, Nordback I. Serum tumour necrosis factor compared with C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1995;82(2):271-273.
65. Pongprasobchai S, Jianjaronwong V, Charatcharoenwitthaya P, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39(8):1226-1230.
66. Kylänpää-Bäck 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(2):222-227.
67. Liang Y, Zhao X, Meng F. Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Neutrophil Ratio Contribute to the Diagnosis and Prognosis of Severe Acute Pancreatitis. *Iranian Journal of Public Health*. 2019;48(12):2177-2186.
68. Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(7):1593-1597.
69. Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, et al. D-dimer in acute pancreatitis: A new approach for an early assessment of organ failure. *Pancreas*. 2009;38(6):655-660.
70. 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(1):213-218.
71. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *British journal of surgery*. 2002;89(2):163-171.
72. Kuśnierz-Cabala B, Naskalski JW, Kedra B, Panek J. Comparison of sensitivity and specificity of serum poly-C avid ribonuclease activity and C-reactive protein concentration in detection of mild and severe acute pancreatitis. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(5):549-555.

73. Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regnér S. IL-6 and CRP are superior in early differentiation between mild and non-mild acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*. 2017;17(4):550-554.
74. Valverde-López F, Matas-Cobos AM, Alegría-Motte C, Jiménez-Rosales R, Úbeda-Muñoz M, Redondo-Cerezo E. BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(9):1649-1656.
75. Vasudevan S, Goswami P, Sonika U, Thakur B, Sreenivas V, Saraya A. Comparison of Various Scoring Systems and Biochemical Markers in Predicting the Outcome in Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2018;47(1):65-71.
76. Gezer NS, Bengi G, Baran A, et al. Comparison of radiological scoring systems, clinical scores, neutrophil-lymphocyte ratio and serum C-reactive protein level for severity and mortality in acute pancreatitis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(6):762-770.
77. Pezzilli R, Melzi d'Eril 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(6):1072-1078.
78. Woo SM, Noh MH, Kim BG, et al. Comparison of serum procalcitonin with Ranson, APACHE-II, Glasgow and Balthazar CT severity index scores in predicting severity of acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol*. 2011;58(1):31-37.
79. Khanna AK, Meher S, Prakash S, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB surgery*. 2013;2013:367581-367581.
80. Kumar S, Jalan A, Patowary BN, Bhandari U. To Access the Role of Serum Procalcitonin in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2017;15(57):19-24.
81. Purkayastha S, Chow A, Athanasiou T, et al. Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? A question revisited. *World J Surg*. 2006;30(9):1713-1721.
82. Zhang GQ, Wang G, Li L, et al. Plasma D-Dimer Level Is an Early Predictor of Severity of Acute Pancreatitis Based on 2012 Atlanta Classification. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:9019-9027.
83. Ravichandra NS, Raghavendra Y, Kumar A. Prospective study of D-dimer, antithrombin III and routine coagulation parameters in predicting severity and mortality of acute pancreatitis. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2018;37:A101-A102.
84. Stimac D, Fistic E, Zulle LB, Zrnic IK, Milic S. Clinical value of C-reactive protein and elastase in assessment of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2010;10(2-3):347.
85. Park JY, Jeon TJ, Ha TH, et al. Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013;12(6):645-650.

86. Rao SA, Kunte AR. Interleukin-6: An early predictive marker for severity of acute pancreatitis. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2017;21(7):424-428.
87. Delapeña J, Delasheras G, Peralta FG, et al. C-reactive protein, alpha-1-antitrypsin, alpha-1-acid glycoprotein in the assessment of the prognosis of acute pancreatitis. A prospective study. *Revista Española De Enfermedades Digestivas*. 1991;79(5):337-340.
88. Rangunathan K, Bheemanathi S. Procalcitonin values within 24 h of admission can predict severity of acute pancreatitis: A meta analysis. *Journal of General Internal Medicine*. 2016;31(2):S370-S371.
89. Choi JS, Cho JH, Jeon TJ, et al. Prognostic value of procalcitonin, CRP, bisap, ranson's, apache-ii and CTSI scores according to the various etiologies of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(8):1353.
90. Ke L, Tong ZH, Li WQ, et al. Predictors of critical acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(21):e108.
91. Wang L, Qi X, Tian F, et al. Diagnostic value of hematological parameters in acute pancreatitis. *Ann Palliat Med*. 2020.
92. Bezmarević M, Kostić Z, Jovanović M, et al. Procalcitonin and BISAP score versus C-reactive protein and APACHE II score in early assessment of severity and outcome of acute pancreatitis. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(5):425-431.
93. Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis*. 2004;22(3):247-257.
94. Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(3):259-265.
95. Bülbüller N, Doğru O, Ayten R, Akbulut H, İlhan YS, Cetinkaya Z. Procalcitonin is a predictive marker for severe acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2006;12(2):115-120.
96. Duron DB. Acute pancreatitis: Current evidence. *Archivos de medicina*. 2017;14(4):1-10.
97. Lin Y, Liu Z, Qiu Y, et al. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in digestive cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(10):1494-1503.
98. O'Brien MP, Zafar MU, Rodriguez JC, et al. Targeting thrombogenicity and inflammation in chronic HIV infection. *Sci Adv*. 2019;5(6):eaav5463.
99. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:1-10.
100. Nybo M, Hvas AM. Age-adjusted D-dimer cut-off in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: a systematic review. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(8):568-573.

101. Choi S. The Potential Role of Biomarkers Associated with ASCVD Risk: Risk-Enhancing Biomarkers. *J Lipid Atheroscler.* 2019;8(2):173-182.
102. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, et al. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(7):784-789.
103. Leeflang MM, Deeks JJ, Takwoingi Y, Macaskill P. Cochrane diagnostic test accuracy reviews. *Systematic reviews.* 2013;2:82.

## 8. ANEXOS

### 8.1 Estrategia de búsqueda completa (ANEXO 1).

#### 1. Medline (Pubmed).

#1 "pancreatitis"[MeSH Terms] OR "pancreatitis, acute hemorrhagic"[MeSH Terms] OR "pancreatitis, acute necrotizing"[MeSH Terms] OR "pancreatitis, alcoholic"[MeSH Terms] OR "pancreatitis/chemically induced"[MeSH Terms] OR "pancreatitis"[Text Word]

#2 "c-reactive protein"[Text Word] OR "CRP"[Text Word] OR "c-reactive protein"[MeSH Terms]

#3 "procalcitonin"[MeSH Terms] OR "procalcitonin"[Text Word] OR "procal\*"[Text Word] OR "PCT"[Text Word]

#4 "d dimer"[Text Word] OR "fibrin fibrinogen degradation products"[MeSH Terms]

#5 "biomarker s"[All Fields] OR "biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[All Fields] OR "biomarker"[All Fields]

#6 #2 OR #3 OR #4 OR #5

#7 "APACHE"[MeSH Terms] OR "APACHE"[Text Word]

#8 (("Ranson"[Text Word] OR "ranson s score"[Text Word]) OR "ranson s criteria"[Text Word]) OR (("Ranson"[All Fields] OR "ranson s"[All Fields]) AND "classification"[Text Word])

#9 "atlanta"[Text Word]

#10 "sofa"[Text Word]

#11 "bedside index for severity in acute pancreatitis"[Text Word] OR "bisap"[Text Word]

#12 "Balthazar"[Text Word]

#13 "sever\*"[Text Word]

#14 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13

#15 #1 AND #6 AND #14

## 2. EMBASE.

- #1 'pancreatitis'/exp
- #2 'acute pancreatitis'/exp
- #3 'hemorrhagic pancreatitis'/exp
- #4 (acute NEAR/3 pancrea\*):ti,ab,kw
- #5 (necro\* NEAR/3 pancrea\*):ti,ab,kw
- #6 (inflam\* NEAR/3 pancrea\*):ti,ab,kw
- #7 ((interstitial OR edema\* OR oedema\*) NEAR/2 pancrea\*):ti,ab,kw
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 'C reactive protein'/exp
- #10 'C reactive protein':ti,ab,kw OR 'C-reactive protein':ti,ab,kw OR 'CRP':ti,ab,kw
- #11 'procalcitonin'/exp
- #12 procalcitonin:ti,ab,kw
- #13 'D dimer'/exp
- #14 'D dimer':ti,ab,kw
- #15 'apache'/exp OR 'apache II':ti,ab,kw OR apache:ti,ab,kw
- #16 'ranson score':ti,ab,kw OR 'ranson criteria':ti,ab,kw OR 'ranson scoring system':ti,ab,kw
- #17 'atlanta classification':ti,ab,kw OR Atlanta:ti,ab,kw
- #18 SOFA:ti,ab,kw
- #19 'bisap score':ti,ab,kw OR bisap:ti,ab,kw
- #20 'balthazar score':ti,ab,kw OR balthazar:ti,ab,kw
- #21 'disease severity'/exp OR 'disease severity assessment'/exp OR severity:ti,ab,kw
- #22 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
- #23 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
- #24 #8 AND #22 AND #23 AND [humans]/lim

## 3. Clinicaltrials.gov.

Procalcitonin OR PCT OR D dimer OR C-reactive protein OR C reactive protein OR CRP OR severity |  
Acute pancreatitis

#### 4. CENTRAL.

#1 MeSH descriptor: [Pancreatitis, Acute Necrotizing] this term only

#2 MeSH descriptor: [Pancreatitis] this term only

#3 MeSH descriptor: [Pancreatitis, Alcoholic] explode all tres

#4 (acute near/3 pancrea\*):ti,ab,kw

#5 (necro\* NEAR/3 pancrea\*):ti,ab,kw

#6 (inflam\* NEAR/3 pancrea\*):ti,ab,kw

#7 ((interstitial OR edema\* OR oedema\*) NEAR/2 pancrea\*):ti,ab,kw

#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

#9 MeSH descriptor: [C-Reactive Protein] explode all tres

#10 (C reactive protein OR CRP):ti,ab,kw

#11 MeSH descriptor: [Procalcitonin] this term only

#12 (Procalcitonin OR PCT):ti,ab,kw

#13 MeSH descriptor: [Fibrin Fibrinogen Degradation Products] this term only

#14 (D dimer):ti,ab,kw

#15 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14

#16 MeSH descriptor: [APACHE] this term only

#17 ("apache"):ti,ab,kw

#18 (Ranson OR Ranson classification):ti,ab,kw

#19 (Atlanta):ti,ab,kw

#20 MeSH descriptor: [Organ Dysfunction Scores] this term only

#21 (SOFA):ti,ab,kw

#22 (BISAP):ti,ab,kw

#23 (Balthazar):ti,ab,kw

#24 MeSH descriptor: [Severity of Illness Index] this term only

#25 (sever\*):ti,ab,kw

#26 #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25

#27 #8 AND #15 AND #26

## 5. Science citation index expanded (Web Of Science).

#1 TS=((acute or necro\* or inflam\* or interstitial or edema\* or oedema\*) near/3 pancrea\*)

#2 TS= (C-reactive protein OR c reactive protein OR CPR OR procalcitonin OR PCT OR D dimer)

#3 TS= (Sever\* OR Ranson OR APACHE OR SOFA OR BISAP OR Atlanta OR Balthazar)

#4 #3 AND #2 AND #1

## 8.2 Protocolo entero de revisión sistemática con metaanálisis de precisión diagnóstica (ANEXO2).



\*Se adjunta código QR para la observación con más detalle de todo el protocolo utilizado a la realización de este estudio, en la que se incluye información más detallada de toda la metodología llevada a cabo, debido a que se tuvo que acotar su dimensión por la extensión del trabajo permitida por las reglas de TFM.