

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA 3139**



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

**FRACASO RENAL AGUDO EN PANCREATITIS AGUDA:
PREVALENCIA, FACTORES ASOCIADOS, EVOLUCIÓN
CLÍNICA Y UTILIDAD DE LA CISTATINA C**

TESIS DOCTORAL

PAOLA VÁZQUEZ FERNÁNDEZ

DIRECTORES:

**DRA. ISABEL PASCUAL MORENO
DR. ISIDRO TORREGROSA MAICAS
DR. FRANCISCO MORA MIGUEL**

VALENCIA, 2021



Centro de realización: Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Dra. D^a. ISABEL PASCUAL MORENO, Doctora por la Universidad de Valencia.

Dr. D. ISIDRO TORREGROSA MAICAS, Doctor por la Universidad de Valencia.

Dr. D. FRANCISCO MORA MIGUEL, Doctor por la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que D^a. Paola Vázquez Fernández, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral titulada **“FRACASO RENAL AGUDO EN PANCREATITIS AGUDA: PREVALENCIA, FACTORES ASOCIADOS, EVOLUCIÓN CLÍNICA Y UTILIDAD DE LA CISTATINA C”** y que, en el momento actual, está finalizada y en disposición de ser defendida públicamente para la obtención del Grado de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos en Valencia a día 15 de marzo de 2021.

Dra. I. Pascual Moreno

Dr. I. Torregrosa Maicas

Dr. F. Mora Miguel

AGRADECIMIENTOS

En el tiempo que ha durado este trabajo de investigación he contado con el apoyo de muchas personas a las que quiero expresar mi agradecimiento.

En primer lugar, a mis directores de tesis: la Dra. Isabel Pascual, el Dr. Isidro Torregrosa y el Dr. Francisco Mora. A todos les agradezco sus enseñanzas, toda la paciencia y los sabios consejos que han contribuido a mejorar mi trabajo. En especial, agradezco los constantes ánimos de la Dra. Pascual para seguir adelante.

En segundo lugar, mi agradecimiento a los compañeros del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia, que me han brindado su afecto y apoyo desde mi etapa de médico residente: en especial al Dr. Miguel Mínguez, al Dr. Ramón Añón, al Dr. Joan Tosca y a la Dra. Rosario Antón. A mis compañeros Gemma Pacheco, Javier Lizarraga, Marta Bañuls, Alicia Garcia Bolos, Laura Flor, María Mora, Alejandro Rodríguez y Jesús Santiago, todos ellos me ayudaron en la recogida de datos, especialmente mi compañera de residencia Ana Garayoa, que me ayudó mucho en los inicios. A Patricia Tomás, compañera nefróloga, que inició su investigación con la nuestra y colaboró en la misma. Finalmente, un reconocimiento entrañable a todo el personal de enfermería, auxiliares, médicos y técnicos del laboratorio.

En este apartado de agradecimientos académicos, dejo en posición final y por ello más significativa, mi gratitud *in memoriam* al profesor Dr. Adolfo Benages Martínez, que fue el impulsor de esta investigación, siempre recordaré su maestría, humanidad, empeño personal y académico en mi formación, así como sus palabras inspiradoras y consejos certeros.

Por otra parte, también quiero agradecer a los que de otro modo han contribuido con su cariño y apoyo a que se escriba esta tesis. En especial a mi mejor amiga Belén, por cuanto me ha ayudado y animado en los momentos de flaqueza. A mi amiga Amparo, que está en todo momento. A mi tía Horten, siempre recordaré cuando de niña leíamos juntas y como me inculcó su amor por la lectura. A mi tía Naci, mi tío Pepe y demás tíos y primos.

Dejo en último lugar, a las personas más importantes de mi vida, a ellas va dedicada esta tesis: a mis padres, Miguel y Carmen; a mi hermano Miguel y con todo mi cariño a mi hija Cloe, que pese a su corta edad siempre ha entendido el tiempo que he tenido que robarle para dedicarlo a esta tesis.

A mi familia

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	19
INTRODUCCIÓN.....	21
A. Pancreatitis aguda	23
1. Definición	23
2. Epidemiología	24
3. Evolución natural	24
4. Patogenia	25
5. Etiología	26
6. Manifestaciones clínicas	29
7. Diagnóstico	30
8. Complicaciones locales	32
9. Fallo orgánico.....	34
10. Marcadores pronósticos	36
11. Morbimortalidad	48
11.1. Clasificación en función de la gravedad.....	48
11.2. Mortalidad	48
12. Tratamiento y medidas generales.....	49
12.1. Fluidoterapia.....	49
12.2. Analgesia.....	56
12.3. Dieta.....	56
12.4. Profilaxis antibiótica	56
12.5. CPRE/papilotomía en la fase aguda	56
B. Fracaso renal agudo	57
1. Definición	57
2. Diagnóstico	60
3. Limitaciones de la creatinina. Nuevos biomarcadores de fracaso renal agudo	62
4. La cistatina C.....	64
C. Fracaso renal agudo en pancreatitis aguda	67
1. Importancia	67
2. Patogenia.....	68
3. Fracaso renal agudo y fallo orgánico de origen renal: factores pronósticos de gravedad en la pancreatitis aguda	68
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	71
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	75
Hipótesis	77
Objetivos.....	77
Objetivo principal	77
Objetivos secundarios	77
MATERIAL Y MÉTODOS	79
1. Diseño del estudio.....	81
1.1. Tipo de estudio	81
1.2. Cálculo del tamaño de la muestra	81
2. Pacientes	82
2.1. Criterios de inclusión	82
2.2. Criterios de exclusión	82
2.3. Periodo de recogida de datos.....	83
3. Datos del estudio	83
3.1. Método de reclutamiento y registro de datos	83

3.2. Procedimiento	84
3.2.1. Datos de la anamnesis	84
3.2.2. Datos registrados de la exploración física.....	84
3.2.3. Pruebas complementarias	85
3.2.4. Estimación pronóstica del episodio de pancreatitis aguda.....	85
3.2.5. Protocolo etiológico.....	86
3.2.6. Protocolo terapéutico general.....	86
4. Variables analizadas	88
4.1. Datos demográficos.....	88
4.2. Datos clínicos.....	88
4.2.1. Datos clínicos del paciente a su llegada a puertas de urgencia	88
4.2.2. Datos clínicos del paciente a las 24 horas.....	88
4.2.3. Datos clínicos del paciente a las 48 horas del ingreso	89
4.3. Factores de riesgo	89
4.3.1. Comorbilidad previa	89
4.3.2. Índice de Masa Corporal	90
4.4. Etiología.....	91
4.5. Datos analíticos	91
4.5.1. Analítica al ingreso.....	91
4.5.2. Analítica a las 24 horas	92
4.5.3. Analítica a las 48 horas	92
4.5.4. Creatinina basal	92
4.5.5. Creatinina máxima	92
4.5.6. Creatinina al año.....	93
4.6. Fluidoterapia y balance hídrico	93
4.7. Factores pronósticos de pancreatitis aguda.....	93
4.7.1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.....	93
4.7.2. Ranson	94
4.8. Fracaso renal agudo	94
4.9. Fallo orgánico	94
4.9.1. Sub clasificación del fallo orgánico	95
4.9.2. Tipos de fallo orgánico.....	95
4.10. Estudio radiológico	95
4.11. Complicaciones locales.....	96
4.12. Ingreso en UCI	97
4.13. Mortalidad y causa de fallecimiento	97
4.14. Tiempo de estancia hospitalaria global	97
5. Metodología.....	98
5.1. Metodología del análisis de cistatina C	98
5.2. Principio del método	99
5.3. Metodología del análisis de creatinina.....	99
6. Aspectos éticos	100
7. Estadística	100
7.1. Metodología estadística	101
7.1.1. Estudio descriptivo	101
7.1.2. Estudio analítico.....	101
RESULTADOS	103
1. Análisis descriptivo del grupo	105
1.1. Factores demográficos	105
1.1.1. Edad	105
1.1.2. Sexo.....	106
1.2. Etiología.....	107

1.3. Duración del dolor a su llegada a Urgencias (horas)	108
1.4. Factores de Riesgo.....	108
1.4.1. Comorbilidad	108
1.4.2. Índice de masa corporal.....	109
1.4.3. Fármacos.....	110
1.5. Factores pronósticos de pancreatitis aguda.....	110
1.5.1. Criterios de Ranson.....	110
1.5.2. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.....	111
1.6. Fluidoterapia y balances hídricos	112
1.7. Fallo orgánico	114
1.8. Estudio radiológico	115
1.9. Complicaciones locales.....	117
1.10. Desarrollo de fracaso renal agudo durante las primeras 48 horas en pancreatitis aguda	117
1.11. Valores de la creatinina sérica y la cistatina C.....	118
1.11.1. Creatinina sérica	118
1.11.2. Cistatina C.....	118
1.12. Ingreso en UCI	119
1.13. Clasificación de gravedad de la pancreatitis aguda	119
1.15. Mortalidad.....	121
1.15.1. Causas de Mortalidad.....	121
2. Estudio analítico comparando pacientes con pancreatitis aguda y fracaso renal agudo vs pacientes con pancreatitis aguda sin fracaso renal agudo	122
2.1. Datos demográficos.....	122
2.2. Etiología.....	123
2.3. Duración del dolor a su llegada a Urgencias.....	124
2.4. Factores de riesgo	124
2.4.1. Comorbilidad	124
2.4.2. Índice de masa corporal	125
2.4.3. Fármacos	125
2.5. Factores predictores de pronóstico.....	126
2.5.1. Ranson	126
2.5.2. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.....	126
2.6. Fluidoterapia de las primeras 24 horas y balances hídricos	126
2.7. Valores analíticos	127
2.8. Estudio radiológico	130
2.9. Complicaciones locales.....	132
2.10. Fallo orgánico	132
2.11. Gravedad	133
2.12. Estancia en UCI	134
2.13. Efecto del fracaso renal agudo sobre el tiempo de estancia hospitalaria.....	134
2.14. Mortalidad.....	135
2.15. Fallo orgánico de origen renal y cistatina C.....	136
2.16. Creatinina	137
3. Análisis de la fluidoterapia: Influencia del volumen de fluidos infundido en las primeras 24 horas y del balance hídrico en el desarrollo de fracaso renal agudo y en la evolución de la pancreatitis aguda	138
3.1. Influencia del volumen de fluidos en las primeras 24 horas	138
3.2. Análisis del balance hídrico en el desarrollo de fracaso renal agudo y en la evolución de la pancreatitis aguda	141

4. Identificar variables clínicas y/o analíticas relacionadas con el riesgo de desarrollar fracaso renal agudo en pacientes con pancreatitis aguda. Análisis multivariante.....	145
5. Análisis de los factores que se asocian a mortalidad en pancreatitis aguda y en función de la ausencia o presencia de fracaso renal.....	146
5.1. Características demográficas y etiología	146
5.2. Factores pronósticos	146
5.3. Comorbilidad	146
5.4. Complicaciones locales.....	147
5.5. Fallo orgánico	147
5.6. Valores analíticos.....	149
5.7. Cómo influye la fluidoterapia en la mortalidad	150
5.8. Mortalidad y fracaso renal agudo	150
6. Determinar la utilidad de la cistatina C respecto a la creatinina en el diagnóstico precoz del fracaso renal agudo. Curvas ROC.....	152
DISCUSIÓN	155
1. Valoración del grupo de estudio	157
1.1. Datos demográficos.....	158
1.2. Etiología	158
1.3. Factores de riesgo	159
1.3.1. Comorbilidad	159
1.3.2. Índice de masa corporal.....	159
1.3.3. Ranson	159
1.3.4. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.....	160
1.4. Fluidoterapia	160
1.5. Fallo orgánico	161
1.6. Complicaciones locales.....	162
1.7. Tiempo de estancia hospitalario	163
1.8. Ingreso en UCI	163
1.9. Mortalidad	163
2. ¿Cuál es la prevalencia de fracaso renal agudo en las primeras 48 horas en pancreatitis aguda en nuestro medio?	164
3. ¿Existen factores predictivos asociados a la aparición de fracaso renal agudo en los pacientes con pancreatitis aguda?	164
3.1. Características de los pacientes.....	165
3.1.1. Sexo.....	165
3.1.2. Edad	165
3.1.3. Comorbilidad	166
3.1.4. Índice de masa corporal.....	167
3.2. Etiología	167
3.3. Horas de dolor	168
3.4. Factores predictores de pronóstico de pancreatitis aguda	168
3.4.1. Ranson	168
3.4.2. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.....	168
3.4.3. Proteína C reactiva.....	169
3.5. ¿Existen datos analíticos predictivos de la aparición de fracaso renal agudo?	169
3.5.1. Analítica de urgencias.....	169
3.5.2. Analítica a las 24 horas	169
3.5.3. Analítica a las 48 horas	170
4. Influencia de la fluidoterapia y balance hídrico en el desarrollo de fracaso renal agudo y su relación con la evolución de la pancreatitis aguda.....	170
4.1. Influencia del volumen perfundido en las primeras 24 horas	170
4.2. Balance hídrico a las 24 horas	174

5. Resultados evolutivos en la pancreatitis aguda en relación con la presencia o no de fracaso renal agudo.....	176
5.1. Datos radiológicos	176
5.1.1. Hallazgos en la TC	176
5.2. Complicaciones locales	176
5.3. Fallo orgánico	176
5.3.1. Fallo orgánico de origen renal	177
5.3.2. Insuficiencia respiratoria	177
5.3.3. Shock	177
5.4. Gravedad	177
5.5. Tiempo de estancia hospitalaria en relación a la presencia de fracaso renal agudo.....	178
6. Factores que se asocian al fracaso renal agudo en pancreatitis aguda. Análisis multivariante...	178
7. ¿Tiene la cistatina C capacidad de predecir el fracaso renal agudo en la pancreatitis aguda?....	179
8. ¿Es la cistatina C superior a la creatinina en el diagnóstico precoz del fracaso renal agudo en pacientes con pancreatitis aguda?	180
9. ¿Qué factores se asocian a mortalidad en pancreatitis aguda y en función de la ausencia o presencia de fracaso renal?.....	181
9. 1. Características del pacientes	181
9.1.1. Edad	181
9.1.2. Comorbilidad	182
9.1.3. Obesidad.....	182
9.1.4. Etiología	183
9.2 Síndrome de respuesta sistémica inflamatoria	183
9.3. Criterios de Ranson.....	183
9.4. Horas de dolor	183
9.5. Datos analíticos	184
9.5.1. Analítica de urgencias.....	184
9.5.2. Proteína C reactiva	184
9.6. Datos radiológicos y complicaciones locales	184
9.7. Fallo orgánico	185
9.8. Fluidoterapia.....	185
9.9. Fracaso renal agudo.....	185
9.10. Ingreso en UCI	186
10. Limitaciones del estudio	186
CONCLUSIONES.....	189
COMUNICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS	193
BIBLIOGRAFÍA.....	195
ANEXOS	217
ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	219
ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	222

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la pancreatitis aguda	24
Tabla 2. Etiología de la pancreatitis aguda.....	27
Tabla 3. Diagnóstico diferencial pancreatitis aguda.....	30
Tabla 4. SCORE Marshall modificado	35
Tabla 5. ACG GUIDELINE. Management of Acute Pancreatitis	38
Tabla 6. Descripción criterios de Ranson.....	42
Tabla 7. Clasificación pronóstica en base a los criterios de Ranson.....	43
Tabla 8. Criterios de Glasgow	43
Tabla 9. ESCALA APACHE	44
Tabla 10. Predicción del FO con BISAP.....	46
Tabla 11. Clasificación de la pancreatitis aguda según el TC. Grados de BALTHAZAR 1985.....	47
Tabla 12. ISTC. Valoración del grado de Balthazar más el grado de necrosis.....	47
Tabla 13. Clasificación de la gravedad de la pancreatitis aguda, Atlanta 2012	48
Tabla 14. Criterios RIFLE.....	58
Tabla 15. Clasificación AKIN.....	59
Tabla 16. Criterios KDIGO	59
Tabla 17. Valores de referencia de la cistatina C	66
Tabla 18. Índice de comorbilidad de CHARLSON.....	90
Tabla 19. Clasificación ponderal en función de los valores del índice de masa corporal	90
Tabla 20. ISTC. Valoración del grado de Balthazar más el grado de necrosis. Índice de severidad	96
Tabla 21. Distribución de los paciente con pancreatitis aguda según índice de masa corporal al ingreso.....	110
Tabla 22. Distribución de los pacientes según su índice de masa corporal por etiología	110
Tabla 23. Clasificación del fallo orgánico en subtipos.....	115
Tabla 24. Clasificación del FO renal según su momento de aparición	115
Tabla 25. Distribución de la extensión de la necrosis en los pacientes con pancreatitis aguda.....	116
Tabla 26. Índice de severidad por TC en la muestra a estudio.....	116
Tabla 27. Frecuencia de las complicaciones locales (ATLANTA 2012).....	117
Tabla 28. Fracaso renal agudo en las primeras 48 horas clasificado por KDIGO.....	117
Tabla 29. Valores de creatinina basal, máxima y al año del ingreso	118
Tabla 30. Valores de la cistatina C en las primeras 48 horas.....	118
Tabla 31. Causas de mortalidad.....	121
Tabla 32. Diferencias demográficas entre pacientes con o sin fracaso renal agudo	122
Tabla 33. Frecuencia del fracaso renal agudo en pancreatitis aguda contrastado por edad por cuartiles	123
Tabla 34. Etiología de la pancreatitis aguda en función de la existencia o no de fracaso renal agudo.....	123
Tabla 35. Presentación de fracaso renal agudo dentro de las diferentes etiologías de la pancreatitis aguda	123
Tabla 36. Horas de evolución del dolor en el grupo de fracaso renal agudo y no fracaso renal agudo.....	124
Tabla 37. Frecuencia de comorbilidades en función de la presencia o ausencia de fracaso renal agudo.....	124
Tabla 38. Relación entre el índice de masa corporal y el fracaso renal agudo	125
Tabla 39. Relación del sobrepeso con el fracaso renal agudo en pancreatitis aguda.....	125
Tabla 40. Relación de la ingesta de fármacos en el desarrollo de fracaso renal agudo en pancreatitis aguda.....	125
Tabla 41. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica transitorio/persistente en relación al desarrollo de fracaso renal agudo en pancreatitis aguda	126
Tabla 42. Distribución de la fluidoterapia del primer día en relación al desarrollo de fracaso renal agudo en pancreatitis agudas	126

<i>Tabla 43. Fluidoterapia en las primeras 24 horas y balances hídricos a las 24 horas en relación con el fracaso renal agudo/ no fracaso renal agudo en pancreatitis aguda</i>	<i>127</i>
<i>Tabla 44. Datos analíticos al ingreso en pacientes con pancreatitis aguda con /sin fracaso renal agudo</i>	<i>128</i>
<i>Tabla 45. Hemoconcentración y fracaso renal agudo.....</i>	<i>128</i>
<i>Tabla 46. Datos analíticos a las 24 horas del ingreso en pacientes con pancreatitis aguda con/sin fracaso renal agudo.....</i>	<i>129</i>
<i>Tabla 47. Datos analíticos a las 48 horas del ingreso en pacientes con pancreatitis aguda con/sin fracaso renal agudo.....</i>	<i>130</i>
<i>Tabla 48. Relación entre la clasificación de Balthazar y la presencia/ausencia de fracaso renal agudo.....</i>	<i>130</i>
<i>Tabla 49. Relación entre clasificación de Balthazar y la presencia/ausencia de fracaso renal agudo.....</i>	<i>131</i>
<i>Tabla 50. Relación entre extensión de la necrosis y la presencia/ausencia de fracaso renal agudo</i>	<i>131</i>
<i>Tabla 51. Relación ISTC y la presencia de fracaso renal agudo.....</i>	<i>131</i>
<i>Tabla 52. Complicaciones locales según Atlanta 2012 y su relación con el fracaso renal agudo en pancreatitis aguda.....</i>	<i>132</i>
<i>Tabla 53. Clasificación del fallo orgánico en relación a la presencia de FRA</i>	<i>132</i>
<i>Tabla 54. Frecuencia de los tipos de fallo orgánico en función de la presencia o no de fracaso renal agudo ..</i>	<i>133</i>
<i>Tabla 55. Clasificación de gravedad de la pancreatitis aguda en función de presencia o ausencia de fracaso renal agudo.....</i>	<i>134</i>
<i>Tabla 56. Tiempo de estancia media en función de la presencia/ausencia de fracaso renal agudo</i>	<i>135</i>
<i>Tabla 57. Mortalidad según los tres grados de KDIGO</i>	<i>135</i>
<i>Tabla 58. Valores de la cistatina C en relación con la presencia o no de fracaso renal agudo</i>	<i>136</i>
<i>Tabla 59. Valores de la cistatina C en relación con la presencia o no de fallo renal según Atlanta.....</i>	<i>136</i>
<i>Tabla 60. Relación de los niveles de cistatina C con la gravedad de la pancreatitis aguda.....</i>	<i>137</i>
<i>Tabla 61. Mediana de creatinina en relación con la presencia o no de fracaso renal agudo</i>	<i>137</i>
<i>Tabla 62. Mediana y rango de la creatinina en relación a la presencia de fallo orgánico renal.....</i>	<i>137</i>
<i>Tabla 63. Características de los pacientes en los tres grupos en función del volumen de fluidos administrados en las primeras 24 horas.....</i>	<i>139</i>
<i>Tabla 64. Frecuencia de necrosis pancreática en función del grupo de fluidoterapia</i>	<i>140</i>
<i>Tabla 65. Proporción de complicaciones locales en función del grupo de fluidoterapia.....</i>	<i>140</i>
<i>Tabla 66. Proporción de fallo orgánico en función del grupo de fluidoterapia.....</i>	<i>140</i>
<i>Tabla 67. Frecuencia de insuficiencia respiratoria en función del grupo de fluidoterapia.....</i>	<i>141</i>
<i>Tabla 68. Proporción de fracaso renal agudo en función del grupo de fluidoterapia.....</i>	<i>141</i>
<i>Tabla 69. Proporción de fallo renal en función del grupo de fluidoterapia.....</i>	<i>141</i>
<i>Tabla 70. Balance hídrico en función de características clínicas y datos analíticos.....</i>	<i>142</i>
<i>Tabla 71. Características clínicas de los pacientes según el grupo de balance hídrico 24 horas al que pertenezcan</i>	<i>143</i>
<i>Tabla 72. Comparación de medias del balance 24 horas en función de la evolución clínica</i>	<i>144</i>
<i>Tabla 73. Factores asociados al desarrollo de fracaso renal agudo en pancreatitis aguda.....</i>	<i>145</i>
<i>Tabla 74. Datos demográficos y clínicos en función de ausencia o no de mortalidad</i>	<i>148</i>
<i>Tabla 75. Características analíticas en función de ausencia o no de mortalidad.....</i>	<i>149</i>
<i>Tabla 76. Fluidoterapia y su relación con la mortalidad.....</i>	<i>150</i>
<i>Tabla 77. Cómo influye la fluidoterapia en las primeras 24 horas en la mortalidad</i>	<i>150</i>
<i>Tabla 78. Fracaso renal agudo y niveles de creatinina en pacientes que fallecen y que sobreviven</i>	<i>151</i>
<i>Tabla 79. Curvas ROC cistatina C1 vs creatina 1 para fracaso renal agudo.....</i>	<i>153</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Colecciones líquidas agudas.</i>	33
<i>Figura 2. Modelo dinámico entre fluidoterapia y pronóstico en la pancreatitis aguda.</i>	51
<i>Figura 3. Ejemplo hipotético de evolución del filtrado glomerular y creatinina sérica antes y durante un episodio de fracaso renal agudo.</i>	60
<i>Figura 4. Factores que afectan a la interpretación de la creatinina sérica en el fracaso renal agudo.</i>	61
<i>Figura 5. Conformación tridimensional de la cistatina C.</i>	64
<i>Figura 6. Balance hídrico: aportes-pérdidas.</i>	87
<i>Figura 7. Nefelómetro BNII (Siemens Healthcare Diagnostics).</i>	98
<i>Figura 8. Principio de la nefelometría.</i>	99
<i>Figura 9. Distribución de rangos de edad en cuartiles.</i>	105
<i>Figura 10. Distribución de la edad en pacientes con pancreatitis aguda y representación de la distribución normal.</i>	106
<i>Figura 11. Distribución por género (en porcentaje).</i>	106
<i>Figura 12. Proporción de pacientes con pancreatitis aguda según etiología.</i>	107
<i>Figura 13. Etiologías de la pancreatitis aguda agrupadas por cuartiles de edad.</i>	108
<i>Figura 14. Frecuencia de las principales patologías en pacientes con pancreatitis aguda.</i>	109
<i>Figura 15. Proporción de los criterios de Ranson.</i>	111
<i>Figura 16. Porcentajes del SIRS.</i>	111
<i>Figura 17. Distribución en la muestra del volumen de fluidos perfundidos en 24 horas.</i>	112
<i>Figura 18. Rangos de volumen de fluidos perfundidos en las primeras 24 horas.</i>	113
<i>Figura 19. Distribución en la muestra del balance hídrico a las 24 horas.</i>	113
<i>Figura 20. Distribución en la muestra del balance hídrico en las segundas 24 horas.</i>	114
<i>Figura 21. Clasificación de los pacientes según el grado de Balthazar.</i>	116
<i>Figura 22. Clasificación de la gravedad (en porcentaje) según Atlanta 2012.</i>	119
<i>Figura 23. Distribución de los pacientes con pancreatitis aguda según el tiempo de estancia hospitalaria.</i>	120
<i>Figura 24. Ingreso en UCI y relación con la presencia o no de fracaso renal agudo.</i>	134
<i>Figura 25. Curvas ROC cistatina C (mg/L) vs creatinina (mg/dL) en fracaso renal agudo.</i>	152

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AKI: Acute kidney Injury.

AKIN: Acute kidney Injury network.

ARA II: Antagonista del receptor de la angiotensina II.

AUB: Área under the ROC curve (área bajo la curva).

BUN: Balance urea nitrogenado.

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Cr: Creatinina.

DE: Desviación estándar.

DM: Diabetes mellitus.

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay.

ERC: Enfermedad renal crónica.

FC: Frecuencia cardiaca.

FMO: Fracaso multiorgánico.

FO: Fallo orgánico.

FRA: Fracaso renal agudo.

GOT: Glutamato piruvato transaminasa.

GPT : Glutamato piruvato transaminasa.

H: Hora.

HTA: Hipertensión arterial.

Hto: Hematocrito.

IECA: Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina.

IMC: Índice de masa corporal.

ISTC: Índice de severidad de tomografía computerizada.

IL: Interleuquina

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Kg: Kilogramos.

L: Litros.

LDH: Lactodeshidrogenasa.

NS: No significativo.

mL: Mililitros.

RIFLE: Acrónimo de riesgo (Risk), daño (Injury), fallo (Failure), pérdida prolongada de la función renal (Loss) y lesión irreversible renal (End).

S-CPRM: Colangio-resonancia magnética con secretina.

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio del adulto.

T^a: Temperatura.

TC: Tomografía computerizada.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

INTRODUCCIÓN

A. Pancreatitis aguda

1. Definición

La pancreatitis aguda se define como una enfermedad inflamatoria de rápida evolución, localizada inicialmente en la glándula pancreática, que cursa habitualmente con edema de la glándula, congestión vascular e infiltración por leucocitos neutrófilos, acompañándose en ocasiones de necrosis tanto del parénquima como de la grasa peripancreática.

La pancreatitis se clasifica como aguda, salvo que existan datos radiológicos de pancreatitis crónica. En este caso la pancreatitis se considera “crónica” y cualquier episodio de pancreatitis aguda sería una exacerbación de la inflamación superpuesta a la pancreatitis crónica.

En el simposium de Atlanta de 1992 se aceptó un sistema de clasificación de gravedad para la pancreatitis aguda. Aunque esta clasificación fue muy útil, existían algunas definiciones que podían llevar a la confusión. Por ello, en 2012 se revisaron los criterios de clasificación y se modificaron siendo en la actualidad la clasificación de Atlanta 2012 la utilizada⁽¹⁾. La clasificación de la gravedad de la pancreatitis aguda de Atlanta 1992 clasificaba la pancreatitis aguda en 2 categorías: leve o grave. La Revisión de la Clasificación de Atlanta 2012, introduce un tercer grado intermedio: “pancreatitis aguda moderada”. Se define pancreatitis aguda moderada, como aquella que se acompaña de complicaciones locales en ausencia de fallo orgánico persistente (pueden asociar fallo orgánico siempre que su duración sea <48 horas) y/o fallo orgánico transitorio y/o descompensación de patología pre-existente. Así pues, queda establecida la pancreatitis aguda grave como aquella en la que el fallo orgánico, definido por el score Marshall modificado⁽²⁾, persiste >48 horas ([tabla 1](#)).

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la pancreatitis aguda

CRITERIOS DE ATLANTA 1992	REVISIÓN ATLANTA 2012
PANCREATITIS AGUDA LEVE	PANCREATITIS AGUDA LEVE
AUSENCIA DE FO	AUSENCIA DE FO
AUSENCIA DE COMPLICACIONES LOCALES	AUSENCIA DE COMPLICACIONES LOCALES
PANCREATITIS AGUDA GRAVE	PANCREATITIS AGUDA MODERADA
COMPLICACIONES LOCALES Y/O	COMPLICACIONES LOCALES Y/O
FALLO ORGÁNICO	FO TRANSITORIO ≤48 H
	PANCREATITIS AGUDA GRAVE
	FO >48 H DE DURACIÓN

Comparación de las dos versiones de Atlanta; 1992 y Revisión 2012 (FO: fallo orgánico)

2. Epidemiología

La pancreatitis aguda es una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes⁽³⁾⁽⁴⁾. Es la segunda causa más frecuente de ingreso por patología digestiva en EE.UU, después de la colelitiasis/colelitis. En 2009 en USA fue el diagnóstico más utilizado como causa de ingreso gastroenterológico, lo que supuso un coste de 2,6 billones de dólares⁽⁵⁾. Su incidencia varía según la población desde 10 a 20 hasta 150-420 casos por cada millón de habitantes⁽⁶⁾⁽⁷⁾. Se estima que en España se diagnostican alrededor de 13-45 casos/100.000 habitantes/año⁽⁸⁾. Se ha observado un incremento anual en la incidencia de pancreatitis aguda y aunque ha disminuido el porcentaje de casos fatales, la mortalidad está en torno al 2,7%⁽⁹⁾. Con respecto al sexo, la relación es de 1:2 (masculino-femenino).

3. Evolución natural

Aproximadamente un 80% de los pacientes desarrolla una enfermedad leve y la norma es la recuperación del páncreas. Un 10-20% de los pacientes pueden tener un curso peor, asociarse a necrosis del páncreas, fallo orgánico o ambos. La tasa de mortalidad en la pancreatitis aguda está en torno al 2,7%⁽⁹⁾, este porcentaje sube al 30-40% si hablamos de pancreatitis aguda graves⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

Se han identificado dos fases de la pancreatitis aguda:

-Fase temprana: durante la primera semana, caracterizada por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémico (SIRS) y/o fallo orgánico;

-Fase tardía (>1 semana), caracterizada por las complicaciones locales.

4. Patogenia

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo de la glándula pancreática, que en ocasiones puede acompañarse de necrosis del parénquima pancreático o de la grasa peripancreática e implicar a otros tejidos de alrededor u órganos a distancia.

Existen muchas teorías y mecanismos propuestos para el evento inicial que desencadena la pancreatitis aguda. La fisiopatología incluye la activación y liberación de enzimas pancreáticas en el intersticio, con autodigestión pancreática.

El paso inicial es la conversión del tripsinógeno a tripsina dentro de las células acinares en una cantidad suficiente como para superar los mecanismos encargados de eliminar la tripsina activa⁽¹²⁾.

El páncreas normal secreta una gran cantidad de enzimas, entre ellas la tripsina, la quimiotripsina, la amilasa, la lipasa, la elastasa, la carboxipeptidasa A y B, etc. La gran mayoría de ellas son enzimas líticas secretadas en forma de precursores inactivos (zimógenos), los cuales junto con los inhibidores enzimáticos presentes en el jugo pancreático, protegen al páncreas de su autodigestión.

El principal precursor enzimático es el tripsinógeno. Su conversión en tripsina activa se realiza en el duodeno mediante la hidrólisis enzimática por enteroquinasas intestinales liberando un péptido llamado péptido de activación del tripsinógeno (TAP) en el peritoneo, plasma y orina. Las células acinares también sintetizan una proteína, el inhibidor de la tripsina pancreática secretada (PSTI), que neutraliza la tripsina intracelular potencialmente dañina. Cuando la activación intrapancreática del tripsinógeno a tripsina sobrepasa la capacidad del PSTI, se produce una activación generalizada de las enzimas digestivas causando el daño pancreático.

Estos factores desencadenan una cascada inflamatoria que se asocia a la activación enzimática glandular, con las consecuencias de daño microvascular, trombosis, necrosis tisular, saponificación del tejido graso, liberación de radicales libres y eventualmente desencadenamiento de una respuesta inflamatoria sistémica.

5. Etiología

5.1. Litiasis biliar

Es la causa más común de pancreatitis aguda en los países desarrollados con cerca del 50% de casos⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾ (tabla 2). El riesgo de desarrollar una pancreatitis aguda biliar es mayor en hombres, aunque la prevalencia de litiasis es mayor en mujeres⁽¹⁵⁾. La pancreatitis aguda es más frecuente cuando el cálculo mide menos de 5 mm, ya que tienen más riesgo de atravesar el cístico que las litiasis de mayor tamaño⁽¹⁶⁾.

La microlitiasis biliar es causa de pancreatitis aguda en algunos casos en los que la etiología no está clara inicialmente. Hay que sospecharla en pacientes en los que se detecta en la analítica un aumento transitorio de transaminasas al diagnóstico de la pancreatitis aguda.

5.2. Alcohol

Constituye la segunda causa más frecuente de pancreatitis aguda, aproximadamente el 20-25% de los casos⁽¹⁷⁾. Se piensa que la ingesta diaria de alcohol debe ser >40 gr/día en mujeres y >60 gr/día en hombres, durante un período mínimo de cinco años para considerar el alcohol como un potencial factor causal.

5.3. Hipertrigliceridemia

La hipertrigliceridemia es la tercera causa en frecuencia, representando el 1-4% de los casos⁽¹⁸⁾. En la mayoría de los casos la hipertrigliceridemia, está inducida por un metabolismo anormal de los lípidos asociado a factores secundarios desencadenantes (abuso de alcohol, diabetes no controlada, medicamentos o dieta rica en grasas). Se considera que se requieren niveles de triglicéridos superiores a 1000 mg/dL para poder desencadenar una pancreatitis aguda⁽¹⁹⁾. La pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia tiene una característica clínica y es que la concentración de amilasa sérica puede no estar apenas incrementada en el momento de su presentación.

Tabla 2. Etiología de la pancreatitis aguda

ETIOLOGIA DE LA PANCREATITIS AGUDA	
CAUSAS OBSTRUCTIVAS	CAUSAS VASCULARES
<ul style="list-style-type: none"> - COLELITIASIS (MÁS FRECUENTE) - TUMORES - PARÁSITOS QUE OBSTRUYEN EL SISTEMA DUCTAL - DIVERTÍCULOS DUODENALES - PÁNCREAS ANULAR - COLEDOCOCELE 	<ul style="list-style-type: none"> - VASCULITIS - ÉMBOLOS EN LOS VASOS PANCREÁTICOS - HIPOTENSIÓN
ALCOHOL	TRAUMATISMOS
FÁRMACOS	IDIOPÁTICO
HIPERTRIGLICERIDEMIA	CIRUGÍA
HIPERCALCEMIA	CAUSAS HEREDITARIAS/GENÉTICAS
INFECCIONES	PÁNCREAS DIVISUM
DISFUNCIÓN DEL ESFÍNTER DE ODDI	AUTOINMUNE
COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA	

5.4. Hipercalcemia

Esta causa metabólica de pancreatitis aguda, tiene orígenes diversos (hiperparatiroidismo, leucemia de células T, mieloma múltiple, bypass cardiopulmonar y toxicidad por vitamina D).

5.5. Infecciones

Gran variedad de agentes infecciosos se han asociado a la pancreatitis aguda. Existen evidencias en infecciones por virus (*Parotiditis, Coxsackie, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Hepatitis B y A, Citomegalovirus, Varicela-Zoster, Herpes simple*), bacterias (*Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella, Mycobacterium tuberculosis, Brucellosis*), hongos (*Aspergillus, Cándidas*), y parásitos (*Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris, Clonorchis*)⁽²⁰⁾. Se debe sospechar que la pancreatitis es de origen infeccioso cuando existe el síndrome característico asociado al agente. Los pacientes infectados con el VIH tienen un alto riesgo de pancreatitis aguda por varias razones: los medicamentos indicados para el tratamiento se asocian a daño pancreático por toxicidad directa de las células acinares, el propio VIH y los pacientes están expuestos a infecciones relacionadas con el desarrollo de pancreatitis aguda.

5.6. Fármacos

Las drogas se relacionan con el 0,3-1,4% de los casos de pancreatitis aguda⁽²¹⁾. Se debe sospechar cuando se descartan otras causas de pancreatitis y existe un tiempo de latencia adecuado entre el inicio del fármaco⁽³⁾ y la inducción de la pancreatitis (4-8 semanas en la mayor parte de los casos).

5.7. Trauma e isquemia

La isquemia provocada por una operación o un traumatismo grave desencadenan una cascada inflamatoria que afecta a la microcirculación pancreática y provoca daño tisular conduciendo a la pancreatitis aguda⁽²²⁾.

5.8. Páncreas divisum

Variante anatómica que aparece hasta en el 7% de las autopsias. Es resultado de la falta de unión de los conductos dorsal y ventral del páncreas. De esta forma, la mayor parte de la secreción pancreática exocrina drena a través del conducto de Santorini o dorsal en la relativamente pequeña papila accesoria y sólo una pequeña parte del páncreas, el ventral, desagua a través del conducto principal o de Wirsung en la papila mayor. La incidencia de páncreas divisum es la misma en los pacientes con pancreatitis y sin ella⁽²³⁾. Dada la alta prevalencia del páncreas divisum en la población general, algunos autores sugieren que la relación causal del páncreas divisum y la pancreatitis aguda es controvertida; se trataría más de una coincidencia que de una causa-efecto⁽²⁴⁾ o quizá el páncreas divisum actuaría como co-factor en presencia de otras causas de pancreatitis aguda.

5.9. Post colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

La elevación asintomática de amilasa después de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) ocurre entre el 35-70% de los casos⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾. La pancreatitis post-CPRE es una de las complicaciones más frecuentes relacionadas con esta técnica (2-6% de los casos). Se inicia con la activación intracelular de enzimas proteolíticas, que puede producirse por diversos mecanismos (lesión mecánica del conducto pancreático, edema papilar, aumento de la presión en el conducto pancreático, lesión térmica, etc)⁽²⁷⁾.

5.10. Idiopática

En aproximadamente el 10% de los casos, las técnicas de diagnóstico no permiten establecer la causa de la pancreatitis aguda. La microlitiasis biliar oculta, puede ser la causa de las dos terceras partes de las pancreatitis aguda idiopáticas⁽¹⁵⁾⁽²⁸⁾⁽¹⁴⁾.

5.11. Tumores

Aproximadamente en el 3% de los pacientes con carcinoma de páncreas se desarrolla pancreatitis aguda⁽²⁹⁾.

5.12. Otras causas

La pancreatitis autoinmune tipo 1 muy raramente causa pancreatitis aguda, pero la forma de presentación más frecuente de la pancreatitis autoinmune tipo 2 es la pancreatitis aguda.

6. Manifestaciones clínicas

El dolor abdominal se caracteriza por ser intenso, sordo, prolongado (alcanza su máximo en 30-60 minutos)⁽¹³⁾, localizado en epigastrio, aunque también se puede iniciar (con menor frecuencia) en otras localizaciones como mesogastrio, ambos hipocondrios o hemiabdomen inferior. En el 90% de los casos se presentan náuseas y vómitos, que característicamente no alivian el dolor⁽³⁰⁾. El dolor puede irradiarse a la espalda a modo de cinturón en el 50% de los casos y suele mejorar con la flexión ventral del tronco.

Casi todos los pacientes tienen hipersensibilidad en el epigastrio.

Es frecuente el íleo paralítico, donde los ruidos intestinales pueden estar disminuidos e incluso faltar. Otros hallazgos abdominales incluyen: la equimosis en uno o dos flancos (signo de Turner) o en región periumbilical (signo de Cullen)⁽³¹⁾, estos se encuentran en <1% de los casos.

En algunas ocasiones los pacientes pueden presentar hipertensión arterial (HTA) y en otras hipotensión arterial, debido a las pérdidas al tercer espacio y a la hipovolemia asociadas a la pancreatitis aguda.

Otra manifestación clínica que puede aparecer es la disnea, porque haya asociado un derrame pleural, atelectasia, insuficiencia cardiaca congestiva o síndrome de distrés respiratorio.

En la **tabla 3**, se muestran otras causas de dolor abdominal con las que hacer el diagnóstico diferencial en la pancreatitis aguda.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial pancreatitis aguda

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
ISQUEMIA O INFARTO MESENTÉRICO
COLECISTITIS AGUDA /DOLOR BILIAR
INFARTO DE MIOCARDIO EN LA PARED INFERIOR
ANEURISMA DE AORTA DISECANTE
OBSTRUCCIÓN INTESTINAL DE ASA CERRADA
PERFORACIÓN DE VÍSCERA HUECA

7. Diagnóstico

El diagnóstico de la pancreatitis aguda se establece cuando se cumplen al menos 2 de los siguientes criterios:

- (a) dolor abdominal típico,
- (b) amilasa y/o lipasa séricas mayor de tres veces el límite superior de la normalidad,
- (c) hallazgos radiológicos compatibles con pancreatitis aguda⁽³²⁾.

7.1. Laboratorio:

a. Amilasa

El páncreas es el responsable del 35-50% de la amilasa sérica total; el resto de amilasa es origen salivar. La elevación de la amilasa sérica no es específica de pancreatitis, otras enfermedades o condiciones tales como parotiditis, traumatismos, cirugía, radiación, acidosis, fracaso renal, embarazo ectópico roto, salpingitis, alcoholismo, cirrosis, colecistitis aguda, pseudoquistes, post-CPRE, obstrucción, infarto intestinal o anorexia nerviosa pueden causarla.

Ante la duda de que se trate o no de una pancreatitis aguda se aconseja determinar la isoamilasa pancreática.

El aumento de amilasa más de tres veces el límite superior de la normalidad hace sospechar una pancreatitis aguda. Se eleva a las 6-12 horas posteriores al inicio del cuadro, tiene una vida media de 10 horas y persiste elevada de tres a cinco días. La cifra de amilasa en suero no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. La sensibilidad de la estimación de la amilasa sérica para el diagnóstico de pancreatitis aguda es del 85%, con una especificidad del 91%⁽³³⁾. Las determinaciones de valores urinarios de enzimas o la medición de isoenzimas, no mejoran de manera significativa la sensibilidad y especificidad.

La amilasa como herramienta diagnóstica puede ser entorpecida porque su elevación puede no ocurrir en la reagudización de pancreatitis crónica. Como ya se ha señalado, la amilasa puede estar falsamente elevada en otras condiciones, por ejemplo en la insuficiencia renal o en la macroamilasemia.

b. Lipasa

Es más específica, se eleva más temprano y dura más días que la amilasa. Permanece elevada durante 7-14 días⁽³⁴⁾ y no se eleva por otras causas. La especificidad superior se explica porque no hay otras fuentes significativas de lipasa que lleguen al suero. Tanto la amilasa como la lipasa sérica pueden estar discretamente elevadas en el fracaso renal debido a una disminución de su aclaramiento. Una vez que el diagnóstico se ha establecido, medir amilasa o lipasa diariamente tiene poco valor en el progreso clínico o el pronóstico.

c. Transaminasas

La elevación de aminotransferasa alanina (ALT) mayor de 150 UI/L sugiere pancreatitis aguda biliar (S 48%, E 76%), aunque el 15-20% de las pancreatitis agudas biliares tendrán ALT en valores normales⁽³⁵⁾. La asociación entre pancreatitis aguda de origen biliar y elevación de ALT se describió por vez primera por McMahon y colaboradores en 1979⁽³⁶⁾.

d. Otras

Hay otras enzimas (fosfolipasa A2, la elastasa 1, tripsina, tripsinógeno, co-lipasa, etc), pero su utilización no está validada para uso clínico de rutina.

7.2. Diagnóstico radiológico

- Radiografía simple de abdomen: Es útil para el diagnóstico diferencial de otras causas de dolor abdominal o para descartar complicaciones asociadas como íleo paralítico.
- Radiografía simple de tórax: Permite descartar complicaciones pulmonares (derrame pleural)⁽³⁷⁾.
- Ecografía: La principal utilidad de la ecografía es la valoración de patología biliar (detección de colelitiasis, coledocolitiasis, dilatación de la vía biliar)⁽³⁸⁾. La ultrasonografía tiene mayor sensibilidad que la resonancia magnética para detectar barro biliar o microlitiasis. La visualización del páncreas mediante ecografía abdominal tiene poco rendimiento diagnóstico ya que sólo se puede valorar la glándula pancreática en el 25-50% de los pacientes con pancreatitis aguda, debido a la interposición de gas intestinal; cuando se consigue visualizar, se observa un páncreas aumentado de tamaño e hipoeicoico⁽¹³⁾.
- Tomografía computarizada (TC): El papel de la tomografía computarizada puede ser el de confirmar el diagnóstico, excluir diagnósticos alternativos, determinar la severidad e identificar complicaciones. Está indicado su realización para el diagnóstico de pancreatitis aguda en aquellos pacientes en que el cuadro clínico no es claro y/o no se detecta elevación de enzimas pancreáticas. La TC tiene una sensibilidad de 87-90% y especificidad de 90-92%⁽³⁹⁾. El 15-30% de los pacientes con pancreatitis aguda leve pueden tener una TC normal⁽⁴⁰⁾. Los hallazgos en la TC pueden variar desde un aumento difuso o focal de la glándula a una imagen en deshebrado y colecciones de líquido peripancreático y, en su punto más severo, necrosis de la glándula pancreática. Una preocupación reciente ha sido la posibilidad de que el contraste intravenoso altere la microcirculación pancreática y potencialmente agrave el grado de necrosis. El único ensayo aleatorizado⁽⁴¹⁾ no mostró ningún efecto perjudicial pero el número de pacientes era demasiado pequeño. No obstante, una TC sin contraste intravenoso no puede cuantificar el grado de necrosis.

8. Complicaciones locales

La descripción morfológica de las complicaciones locales es necesaria para un diagnóstico preciso. Se sospechan cuando persiste o recurre el dolor abdominal en la pancreatitis aguda y/o cuando se desarrollan signos de sepsis tales como la fiebre y la leucocitosis⁽¹⁾. Las complicaciones locales solas, sin embargo, no definen la gravedad de la pancreatitis aguda.

Las complicaciones locales se definieron inicialmente en la Clasificación de Atlanta 1992 y en 2012 se realizaron modificaciones. En la Revisión de Atlanta 2012, las complicaciones locales se clasifican en:

8.1. Colecciones líquidas agudas peri-pancreáticas

Acumulación de líquido (sin pared) que se produce en las fases iniciales, localizadas en páncreas y región peri-pancreática (primeras 4 semanas tras la pancreatitis aguda) (fig. 1).

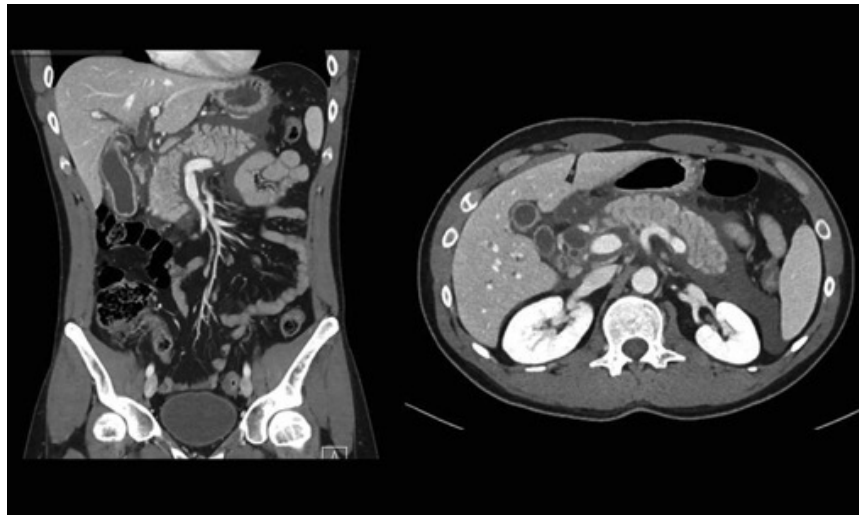


Figura 1. Colecciones líquidas agudas. Dig Surg 2016;33:259–266. DOI: 10.1159/000445005.

8.2. Pseudoquiste pancreático

Colección de jugo pancreático delimitada por una pared de tejido fibroso o de tejido de granulación que para su formación requiere al menos 4 semanas desde el inicio de la pancreatitis. La presencia de una pared bien delimitada, formada por tejido fibroso o de granulación, es lo que diferencia al pseudoquiste de las colecciones líquidas en la pancreatitis aguda. Suele ser rico en enzimas pancreáticos y en la mayoría de las ocasiones es estéril.

8.3. Colección necrótica aguda (estéril o infectada)

Área difusa o focal de parénquima pancreático no viable, que suele estar asociada a necrosis de la grasa peri pancreática. Se piensa que la necrosis pancreática es consecuencia de una severa disminución del flujo sanguíneo al páncreas, ello da lugar a una isquemia segmentaria e infarto pancreático. El pronto reconocimiento de la necrosis es fundamental ya

que confiere un peor pronóstico, sobre todo si está infectada. Según algunos estudios, a mayor extensión de la necrosis, mayor es la probabilidad de infección de la misma⁽⁴²⁾. La TC dinámica con contraste intravenoso es la técnica de imagen de elección para su diagnóstico, siendo necesario que el área de parénquima pancreático sin contraste sea mayor del 30% (o mayor de 3 cm). Esta técnica es capaz de diagnosticar más del 90 % de las necrosis pancreáticas. Es importante realizar la TC pasadas al menos 72-96 horas desde el inicio de la pancreatitis aguda para la correcta valoración de la necrosis.

8.4. Necrosis tabicada (estéril o infectada)

Necrosis tabicada estéril: es una colección madura, cuando la necrosis del páncreas y/o peri pancreática ha desarrollado una pared inflamatoria bien definida. Ocurre generalmente pasadas las 4 semanas del inicio de la pancreatitis aguda.

Necrosis tabicada infectada: la infección del páncreas y de tejidos peripancreáticos tiene lugar aproximadamente en el 30% de las pancreatitis aguda necrotizantes⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾. La infección de la necrosis pancreática suele instaurarse a partir de la segunda-tercera semana de evolución de la pancreatitis aguda. Es frecuente que se asocie a fallo orgánico y sepsis⁽⁴⁵⁾. Se sospecha infección de la necrosis cuando un paciente con pancreatitis aguda y diagnóstico de necrosis pancreática, desarrolla a partir de la segunda semana un proceso séptico, fiebre, leucocitosis, SIRS y/o fallo orgánico. El diagnóstico de la necrosis pancreática infectada se establece mediante cultivo microbiológico de la muestra obtenida mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) o por hallazgo de aire en áreas de necrosis pancreática en la TC abdominal. En la actualidad, el cambio en la tendencia terapéutica a abordajes menos agresivos⁽⁴⁶⁾ ha ido disminuyendo el uso de la PAAF, de modo que si se va a realizar tratamiento con drenaje endoscópico o percutáneo, no se realiza PAAF antes (si no va a modificar la decisión terapéutica) y se obtiene muestra para cultivo microbiológico durante el procedimiento. La presencia de hongos es menos frecuente y su presencia suele estar asociada al uso de antibióticos de amplio espectro.

9. Fallo orgánico

El fallo orgánico (FO) puede ser cuantificado mediante diversos sistemas, entre los cuales destacan el modificado de Marshall (**tabla 4**) y el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). La sociedad científica de gastroenterología propone, mejor que calcular el score

Marshall, que puede ser dificultoso en la práctica clínica diaria, mantener la antigua definición de Atlanta 1992 de fallo orgánico:

(a) shock (presión sanguínea sistólica <90 mmHg),

(b) insuficiencia respiratoria (PaO₂ <60 mmHg),

(c) insuficiencia renal (creatinina >1,8 o creatinina >2 mg/dL después de la rehidratación).

Tabla 4. SCORE Marshall modificado

SCORE	0	1	2	3	4
RESPIRATORIO (PAO ₂ /FI _{O2})	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
RENAL (*) (MG/DL)	<1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	>4,9

Un score ≥2 define la presencia de fallo orgánico. **Renal (*)** Si existe una insuficiencia renal crónica preexistente el fallo depende del grado de deterioro adicional de la función renal de su línea de base. No existe corrección formal para una creatinina sérica basal ≥134 μmol/L ó ≥1,4mg/dL.

En la Revisión de Atlanta 2012, se diferenció entre FO:

- **Transitorio:** Fallo orgánico que tiene una duración menor o igual a 48 horas.
- **Persistente:** Fallo orgánico que dura más de 48 horas.

La presencia de FO persistente es definitorio de pancreatitis aguda grave. Si hay fracaso de más de un órgano, se habla entonces de fallo multiorgánico (FMO). El FO desempeña un papel fundamental en la morbilidad de la pancreatitis aguda. Recientes artículos ⁽⁴⁷⁾⁽¹⁾ destacan al FO como principal determinante de la gravedad en la pancreatitis aguda, independientemente del desarrollo o no de complicaciones locales. De hecho, está demostrado que el fallo multiorgánico es el elemento más determinante en la mortalidad de la pancreatitis aguda ⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾.

La incidencia de FO varía de un 28% hasta un 76% según las series publicadas ⁽³⁰⁾⁽⁵⁰⁾. Esta variación se explica en parte, por los distintos criterios de selección.

En el estudio presentado por Lytras *et al.* ⁽⁴⁹⁾, incluyendo sólo a aquellos pacientes que presentaron un APACHE-II >8 o una PCR >150 mg/dL en las primeras 48 horas del ingreso, el 51,5% de los 64 pacientes incluidos desarrolló fallo orgánico.

Son numerosos los artículos en los que se analiza la relación entre la presencia de FO y la aparición de distintas complicaciones en la evolución de la pancreatitis aguda, como el desarrollo de complicaciones locales, el incremento del tiempo de estancia hospitalaria o la mortalidad⁽⁵¹⁾.

En un estudio prospectivo publicado en 2009⁽⁵²⁾ se analizó la importancia de la depleción del volumen intravascular en el desarrollo de necrosis pancreática y su repercusión en las cifras de creatinina sérica. Se observó que pacientes con una creatinina >1,8 mg/dL tenían un incremento de riesgo de 35 veces de desarrollar necrosis.

La insuficiencia respiratoria es uno de los fallos orgánicos más frecuentes y que aparece de forma más temprana. La mortalidad secundaria a la pancreatitis está correlacionada con la presencia de infiltrados pulmonares y derrame pleural⁽⁵³⁾.

10. Marcadores pronósticos

La historia natural de la pancreatitis aguda es variable, abarcando desde la pancreatitis leve con una rápida curación hasta la pancreatitis grave necrosante con sepsis, fallo multiorgánico y muerte. Es fundamental establecer el pronóstico de gravedad de la pancreatitis aguda de forma temprana. Más del 80% de las pancreatitis aguda son leves, autolimitadas y se resuelven sin complicaciones relevantes. En el 20% de los casos pueden existir complicaciones severas y por lo tanto, mayor morbimortalidad⁽³⁴⁾⁽⁵¹⁾. La persistencia de fallo orgánico es el dato que en la pancreatitis aguda más se asocia a mortalidad. El curso y la severidad de la pancreatitis aguda puede fluctuar rápida e impredeciblemente⁽⁵⁴⁾.

Se han dedicado grandes esfuerzos para establecer métodos que nos ayuden a predecir la gravedad de los episodios de pancreatitis aguda, de modo que sea posible diferenciar aquellos pacientes que tendrán una evolución favorable de los que presenten un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones y una potencial mortalidad. Los sistemas descritos para establecer un pronóstico de gravedad en la pancreatitis aguda son muchos y no se encuentran uniformemente aceptados. No existe una variable única con la suficiente especificidad y sensibilidad para establecerse como test pronóstico de rutina. Se han propuesto diversos indicadores de gravedad según criterios clínicos, pruebas de laboratorio y estudios de imagen, aunque ninguno de ellos sustituye a la observación y al juicio clínico⁽⁵⁵⁾.

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

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

La guía americana de Manejo de la pancreatitis aguda (2013) ([tabla 5](#)) define factores asociados a una evolución grave de la pancreatitis aguda, diferenciando entre: características del paciente, SIRS, datos analíticos y radiológicos.

10.1. Marcadores clínicos

10.1.1. Obesidad

La obesidad favorece el desarrollo de fallo orgánico y de complicaciones locales. La obesidad provoca efectos adversos sobre el sistema respiratorio que puede intensificar las complicaciones respiratorias de la pancreatitis aguda⁽⁵⁵⁾. Los pacientes obesos tienen disminuidos los movimientos de la pared torácica y del diafragma por la grasa depositada en el tórax y el abdomen. En un estudio realizado a 150 pacientes con pancreatitis aguda, se valoró la gravedad de la pancreatitis aguda y su asociación con la obesidad. Se consideró que la pancreatitis aguda era grave si tenían una puntuación de Ranson superior a 3 puntos, esta puntuación fue obtenida en 23 pacientes (18 pacientes con un IMC >25 y 5 no obesos). Los pacientes obesos tuvieron complicaciones en el 38% de los casos, mientras que los no obesos sólo las tuvo el 21%. Además se observó que los pacientes obesos tenían peor pronóstico en general y aún mayor si además la pancreatitis aguda era de origen alcohólico y/o biliar⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾.

Tabla 5. ACG GUIDELINE. Management of Acute Pancreatitis

FACTORES ASOCIADOS CON UNA EVOLUCIÓN GRAVE DE LA PANCREATITIS AGUDA	
CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	EDAD OBESIDAD (IMC >30 KG/M2) ALTERACIÓN DEL ESTADO MENTAL
COMORBILIDAD	
DATOS CLÍNICOS	SIRS (≥2 DE LOS SIGUIENTES) FC >90 LPM Tª >38 °C o < 36 °C FRECUENCIA RESPIRATORIA >20 RPM O PA CO2 <32 MMHG LEUCOCITOS >12000/ML O LEUCOCITOS <4000/ML O >10 % FORMAS INMADURAS
DATOS ANALÍTICOS	UREA >43 MG/DL INCREMENTO DE UREA HEMATOCRITO >44 % INCREMENTO DE HEMATOCRITO CREATININA ELEVADA
DATOS RADIOLÓGICOS	DERRAME PLEURAL INFILTRADO PULMONAR COLECCIONES EXTRAPANCREÁTICAS

Am J Gastroenterol 2013 (IMC: índice de masa corporal, SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, FC: frecuencia cardiaca, Tª: temperatura)

En un estudio español⁽⁵⁷⁾ se observó que la obesidad no solo es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones locales y sistémicas en la pancreatitis aguda: también aumenta la mortalidad de esta enfermedad. Se incluyeron setecientos treinta y nueve pacientes. No hubo heterogeneidad para las variables gravedad, complicaciones sistémicas, complicaciones locales y mortalidad entre los estudios incluidos. La pancreatitis aguda grave fue significativamente más frecuente en pacientes obesos (OR 2,9; IC del 95%: 1,8-4,6). Además, esos pacientes desarrollaron significativamente más complicaciones sistémicas (OR 2,3, IC del 95%: 1,4-3,8) y especialmente complicaciones locales (OR 3,8; IC del 95%: 2,4-6,6). La mortalidad también fue mayor en los pacientes obesos (OR 2,1, IC del 95% 1,0-4,8)⁽⁵⁷⁾.

10.1.2. Edad

La edad se considera un factor de riesgo en la pancreatitis aguda. Los autores no se ponen de acuerdo en el punto de corte para considerar a un paciente anciano. Este punto varía desde los 65 a los 80 años⁽⁵⁵⁾. Paajanen *et al.*⁽⁵⁸⁾ observaron que los pacientes mayores de 80 años tenían una probabilidad estadísticamente significativa más elevada de padecer una pancreatitis aguda necrosante, ya que el 41% de 22 pacientes mayores de 80 años la tuvieron,

frente al 17% de los 139 pacientes con 80 años o menos. Todos los pacientes con pancreatitis aguda necrosante y mayores de 80 años fallecieron.

10.1.3. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Se define como la presencia de dos o más de los siguientes criterios: Frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos/minutos, frecuencia respiratoria mayor de 20/minuto o $\text{paCO}_2 > 32$ mmHg, temperatura $> 38^\circ\text{C}$ o $< 36^\circ\text{C}$, leucocitos $> 12000/\text{mL}$ o leucocitos $< 4000/\text{mL}$ o $> 10\%$ formas inmaduras⁽⁴⁸⁾.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se relaciona con un aumento de la mortalidad⁽⁵⁹⁾. Puede predecir de manera fiable la gravedad de la pancreatitis y tiene la ventaja adicional de que se puede aplicar fácilmente al lado de la cama del paciente. En un estudio se encontró que la severidad de la pancreatitis fue mayor entre los pacientes con SIRS en el primer día, especialmente en aquellos con tres o cuatro criterios en comparación con los que no tenían SIRS en el primer día⁽⁶⁰⁾.

10.2. Marcadores bioquímicos

Se han propuesto varias variables para la predicción temprana de la gravedad en la pancreatitis aguda. Algunas relacionadas con el grado de inflamación sistémica como son los reactantes de fase aguda, por ejemplo la proteína C reactiva (PCR). En otras ocasiones se han propuesto mediadores de procesos inflamatorios: citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleuquina 6 (IL6), interleuquina 8 (IL8), interleuquina 10 (IL10). Y variables relacionadas con la activación del tripsinógeno u otras proenzimas pancreáticas.

10.2.1. Proteína C reactiva

La PCR es el marcador más usado para la predicción de gravedad de la pancreatitis aguda. Es un reactante de fase aguda sintetizado por los hepatocitos como respuesta a la liberación de IL1 e IL6. El pico máximo de expresión en suero se produce aproximadamente a los 3 días. Concentraciones de PCR mayores de 150 mg/dL medidas a las 48 horas predicen pancreatitis aguda severa⁽⁶¹⁾. Además niveles superiores a 120 mg/dL una semana después del inicio de los síntomas tiene alto valor predictivo del desarrollo de necrosis pancreática infectada.

10.2.2. Urea

Se ha descrito que unos niveles de urea >43 mg/dL al ingreso se asocian a un incremento de riesgo de mortalidad (OR=4,6) respecto a pacientes con urea <43 mg/dL. También el incremento de urea a las 24 horas de ingreso, se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad⁽⁶²⁾.

10.2.3. Hematocrito

En la pancreatitis aguda se puede producir hipovolemia secundaria a varios factores (pérdida de volumen en el tercer espacio secundaria al aumento de la permeabilidad vascular, vómitos, ausencia de ingesta...) con la consiguiente hemoconcentración y elevación del hematocrito. Estudios donde se evalúa el hematocrito como predictor de gravedad tienen resultados desiguales⁽⁶³⁾. A pesar de ello, se acepta que pacientes con Hematocrito >44% presentan un riesgo aumentado de desarrollar necrosis pancreática⁽⁶⁴⁾.

10.2.4. Procalcitonina

Es el reactante de fase aguda que más rápido se eleva en el suero. Diversos estudios han demostrado que es capaz identificar con mayor sensibilidad que la PCR a pacientes con riesgo de padecer una necrosis infectada y muerte, si su valor es mayor o igual de 5 ng/mL en dos días consecutivos⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾.

10.2.5. Elastasa de leucocitos polimorfonucleares

En el inicio del proceso de la pancreatitis aguda, se produce una migración de leucocitos y macrófagos al páncreas, liberando una gran cantidad de sustancias mediadoras de la inflamación. De todas ellas, la más importante desde el punto de vista clínico es la elastasa de los leucocitos polimorfonucleares. En un estudio, su sensibilidad y especificidad para la detección de necrosis fueron superiores al 90%, con un valor predictivo positivo de casi el 80% al ingreso y de 97% a las 24 horas⁽⁶⁷⁾. Su valor predictivo negativo alcanzó el 90%. Tiene la desventaja de que sus concentraciones disminuyen rápidamente tras el inicio del proceso y no es útil para monitorizar la progresión de la enfermedad. Además no se puede realizar en todos los laboratorios de forma rutinaria, siendo su disponibilidad baja.

10.2.6. Péptido de activación del tripsinógeno

El péptido de activación del tripsinógeno se genera durante la activación intrapancreática del tripsinógeno. Se elimina por el riñón, por lo que la determinación de los valores urinarios es un sencillo método para la predicción de gravedad en la pancreatitis aguda. A las 6-12 horas ya es capaz de diferenciar pancreatitis grave de leve⁽⁶⁹⁾. Al igual que otros marcadores, a las 48-72 horas los valores séricos y urinarios disminuyen, no siendo válida su determinación para la evaluación de la progresión⁽⁶⁸⁾. No se dispone de forma rutinaria en los laboratorios de urgencia.

10.3. Sistemas de puntuación multifactoriales

Se ha estudiado el papel de diversos factores clínicos y analíticos en la predicción de la gravedad de la pancreatitis aguda. Se ha observado que la presencia de edad avanzada, fiebre, taquipnea, tetania, masa abdominal palpable, íleo paralítico persistente, obesidad (IMC >30 Kg/m²), shock, signos hemorrágicos (Cullen y Grey-Turner) eran signos de mal pronóstico, pero sólo algunos de ellos pueden ser cuantificados y su precisión es baja (39-64%) en la valoración de la gravedad de la pancreatitis aguda, con una especificidad de 79-93% y un valor predictivo positivo de 59-77%⁽⁶⁹⁾. Se han estudiado diferentes parámetros analíticos (hematocrito, leucocitos, factores de coagulación, glucemia, urea, calcio, transaminasas, presión arterial de O₂, déficit de bases, LDH) como factores pronósticos pero tienen poca eficacia cuando se valoran de forma aislada. Su valor pronóstico aumenta cuando son integrados en sistemas de puntuación multifactoriales y en este sentido, se han confeccionado algunos de amplia aplicación clínica.

10.3.1. Ranson

Los criterios de Ranson⁽⁷⁰⁾ (**tabla 6**) fueron propuestos en 1974 en Estados Unidos, basados en valores bioquímicos y hematológicos medidos al inicio y a las 48 horas del inicio de los síntomas. De un total de 43 criterios, Ranson *et al.*⁽⁷⁰⁾ seleccionaron aquellos 11 que alcanzaron una significación estadística. Fueron evaluados principalmente en pacientes alcohólicos. En 1982 se realizó una nueva revisión⁽⁷¹⁾ en la que se incluían por separado pacientes alcohólicos y aquellos que tenían una etiología biliar (**tabla 6**). El incremento de la mortalidad en la pancreatitis aguda se correlaciona con el incremento de la puntuación de los

criterios de Ranson (**tabla 7**). La mortalidad era del 0,9% cuando la puntuación es <3, llegando a >50% cuando la puntuación era ≥ 6 en el estudio de Ranson⁽⁷¹⁾.

El estudio más amplio en que se validaron los criterios de Ranson como factor pronóstico de gravedad de la pancreatitis aguda, fue un análisis prospectivo donde se obtuvo una sensibilidad del 75%, una especificidad del 68%, un valor predictivo positivo del 37% y un valor predictivo negativo del 91% para la predicción de pancreatitis aguda grave⁽⁷²⁾.

Las principales limitaciones de los criterios de Ranson son su bajo valor predictivo positivo y la necesidad de esperar 48 horas desde el ingreso para su definición completa, período clave para la instauración adecuada del tratamiento en la pancreatitis aguda.

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

Tabla 6. Descripción criterios de Ranson⁽⁷⁰⁾

PANCREATITIS AGUDA BILIAR	PANCREATITIS AGUDA NO BILIAR
AL INGRESO	AL INGRESO
EDAD > 70 AÑOS	EDAD > 55 AÑOS
LEUCOCITOS > 18000/MM ³	LEUCOCITOS > 16000/MM ³
GLUCEMIA > 220 MG/DL	GLUCEMIA > 200 MG/DL
LDH > 400 UI/L	LDH > 350 UI/L
GOT > 250 U/L	GOT > 250 U/L
A LAS 48 HORAS	A LAS 48 HORAS
DESCENSO DE UN 10% DEL HTO	DESCENSO DE UN 10% DEL HTO
AUMENTO DEL BUN > 5 MG/DL	AUMENTO DEL BUN > 5 MG/DL
CALCIO < 8 MG/DL	CALCIO < 8 MG/DL
PO ₂ < 60	PO ₂ < 60
EXCESO DE BASE > -5 MEQ/L	EXCESO DE BASE > -4 MEQ/L
SECUESTRO DE LÍQUIDO > 5 L	SECUESTRO DE LÍQUIDO > 6 L

LDH: lactodeshidrogenasa, GOT: glutamato piruvato transaminasa, Hto: hematocrito, BUN: balance de urea nitrogenado, pO₂: presión parcial de oxígeno

Tabla 7. Clasificación pronóstica en base a los criterios de Ranson

PRONÓSTICO DE RANSON A LAS 48H	
≤ 2 CRITERIOS	MORTALIDAD < 1%
3-5 CRITERIOS	MORTALIDAD DEL 10-20%
≥ 6 CRITERIOS	MORTALIDAD > 50%

10.3.2. Glasgow

Blamey *et al.* propusieron un sistema de evaluación similar a los criterios de Ranson, que fue simplificado en 1984 a 9 variables conocido como Criterios de Glasgow o índice de Imrie⁽⁴⁸⁾⁽⁷³⁾ (tabla 8). Es útil para cualquier etiología y al igual que los criterios de Ranson, necesita 48 horas para su completa evaluación. Comparte con Ranson ventajas y desventajas. Su valor predictivo positivo no supera el 70-80%.

Tabla 8. Criterios de Glasgow⁽⁷³⁾

CRITERIOS GLASGOW	
PAO2 ARTERIAL	<60(MMHG)
ALBÚMINA	<3,2(G/DL)
CALCIO	<8 (MG/DL)
LEUCOCITOS	>15000 (10 ⁶ /L)
GOT	>200 (UI/L)
LDH	>600 (UI/L)
GLUCOSA	>180 (MG/DL)
UREA	>45 (MG/DL)

(paO2: presión parcial de oxígeno, GOT: glutamato piruvato transaminasa, LDH: lactodeshidrogenasa)

10.3.3. APACHE-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

El índice APACHE II “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation” (tabla 9), validado para pancreatitis aguda en 1990, es más reciente y complejo⁽⁷⁴⁾.

Tabla 9. ESCALA APACHE

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	≥40.9	39-40.9			36-38.4		32-33.9	30-31.9	≤30
PAM	≥159	130-159	110-129		70-109		50-69		≤50
FC	≥179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	≤40
FR	≥49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Oxigenación	≥499		200-349						
Si FiO2 ≥ 0,5					<200				
Si FiO2 < 0,5					>70	61-70		56-60	<56
pH arterial	≥7.69								<7.15
Na plasmático (mmol/l)	≥179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤111
K plasmático (mmol/l)	≥6.9	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4		2.5-2.9		<2.5
Creatinina (mg/dl)	≥3.4	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hto (%)	≥59.9		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (x1000)	≥39.9		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Suma APS									
15-GCS									
Edad	Puntuación	Enfermedad crónica		Ptos APS (A)	Ptos GCS (B)	Ptos Edad (C)	Ptos enf previa (D)		
≤44	0	Postoperatorio programado		2					
45-54	2	Postoperatorio urgente o médico		5	Total de puntos APACHE II (A+B+C+D)				
55-64	3	Enfermedad crónica: <ul style="list-style-type: none"> Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático. Cardiovascular: disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA). Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, eritrocitosis o hipertensión arterial pulmonar: diálisis crónica. Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor, inmunodeficiencia crónica. 							

(APS: puntuación APACHE, Tª: temperatura, PAM; presión arterial media, FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria, NA: sodio, K: potasio, Hto: hematocrito, Ptos: puntos)

Se usa para predecir la gravedad en las primeras 24 horas. Se necesitan 12 medidas fisiológicas (temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media, oxigenación, pH arterial, nivel de potasio, sodio y creatinina sérica, hematocrito, recuento leucocitario y escala de Glasgow de coma), además de otros valores adicionales como la edad y comorbilidad.

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

En la Clasificación de Atlanta de 1992⁽⁷⁵⁾ se determinó que una puntuación >8 indicaba pancreatitis grave, mientras que en la Conferencia de Consenso de Santorini⁽⁷⁶⁾ se estableció una puntuación >6 para considerar pancreatitis grave. Su bajo valor predictivo positivo sigue siendo su principal desventaja en la predicción de gravedad de la pancreatitis aguda. Se utiliza preferentemente en las unidades de cuidados intensivos, mientras que en las plantas de hospitalización habituales no se aplica de forma rutinaria dada su complejidad.

10.3.4. Sistema pronóstico "BISAP"

Se trata de un nuevo sistema pronóstico, su denominación es el acrónimo de "Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis"⁽⁷⁷⁾. Analiza cinco variables: nivel de urea (BUN) >25 mg/dL, alteración del estado mental definido como desorientación u obnubilación, presencia de SIRS, edad >60 años y derrame pleural. Se desarrolló en un estudio retrospectivo para diferenciar grupos de riesgo dentro de las primeras 24 horas de ingreso y posteriormente fue validado prospectivamente⁽⁷⁸⁾. Los pacientes con una puntuación >3 presentaban mayor riesgo de fallo orgánico y necrosis pancreática ([tabla 10](#)).

En 2010, Papachristou⁽⁷⁹⁾ comparó en una cohorte de 185 pacientes los tres sistemas (Ranson, BISAP y APACHE-II); de 7 pacientes que fallecieron, 3 presentaron un BISAP <2 y, en cambio, ninguno de los pacientes con Ranson \leq 2 o APACHE-II <7 fallecieron.

Tabla 10. Predicción del FO con BISAP

	BISAP <3 (N=340)	BISAP ≥3 (N=57)	OR (95%CI)
FALLO ORGÁNICO	4%	23%	7,4 (2,8-19,5)
FO PERSISTENTE	2%	21%	12,7 (4,7-33,9)
NECROSIS	12%	34%	3,8 (1,8-8,5)

Predicción de desarrollo de fallo orgánico, fallo orgánico persistente y necrosis con BISAP ≥3⁽⁷⁸⁾. FO: fallo orgánico

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

10.4. Técnicas de imagen

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

Balthazar *et al.* en 1985⁽⁸⁰⁾ establecieron un sistema de clasificación de gravedad de la pancreatitis aguda de acuerdo a los hallazgos radiológicos, según la cual se clasificaba la gravedad de la lesión pancreática en 5 grados (**tabla 11**). El estudio mostró una morbilidad del 4%, con una mortalidad nula en pacientes con grado A, B o C. En cambio, aquellos pacientes con un grado D o E, tenían una tasa de morbilidad del 54% y una mortalidad del 14%.

Dentro de los criterios de gravedad, la información que aporta la TC es fundamental para determinar el grado de inflamación peripancreática (criterios de Balthazar) y caracterizar la necrosis⁽³⁹⁾.

Tabla 11. Clasificación de la pancreatitis aguda según el TC. Grados de BALTHAZAR 1985

BALTHAZAR	
A	PÁNCREAS NORMAL COMPATIBLE CON PANCREATITIS AGUDA LEVE
B	AUMENTO DEL TAMAÑO GLANDULAR FOCAL O DIFUSO, QUE INCLUYE IRREGULARIDADES DEL CONDUCTO O ATENUACIÓN HETEROGÉNEA, PERO SIN INFLAMACIÓN PERIPANCREÁTICA.
C	ALTERACIONES DEL GRADO B MÁS INFLAMACIÓN PERIPANCREÁTICA
D	GRADO C MÁS ACUMULACIÓN ÚNICA DE LÍQUIDO ASOCIADA
E	GRADO C MÁS DOS O MÁS COLECCIONES DE LÍQUIDO PERIPANCREÁTICO O GAS EN EL PÁNCREAS O RETROPERITONEO

Balthazar 1985⁽⁸⁰⁾

Posteriormente los mismos autores desarrollaron una nueva clasificación en donde a las alteraciones pancreáticas se añadió la extensión de la necrosis, denominado Índice de Severidad de TC (ISTC) (tabla 12)⁽⁸¹⁾. Este índice, puntúa la gravedad de la afectación pancreática según la clasificación de Balthazar otorgando un valor numérico de 0 a 4 y la extensión de la necrosis puntuándola de 0 a 6. Se calcula sumando ambas puntuaciones, en el índice de severidad por TC (ISTC): 0-3 bajo, 4-6 medio y 7-10 alto.

Tabla 12. ISTC. Valoración del grado de Balthazar más el grado de necrosis

GRADO	PUNTUACIÓN	NECROSIS	PUNTUACION
A	0	0	
B	1	0	
C	2	<30%	2
D	3	30-50%	4
E	4	>50%	6

Índice de Severidad: 0-3 Bajo, 4-6 Medio, 7-10 Alto

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

11. Morbimortalidad

11.1. Clasificación en función de la gravedad

La necesidad de unificar criterios y terminología entre los diferentes grupos de investigación llevó a la creación de una clasificación, basada en las complicaciones desarrolladas en las primeras semanas. El Sistema de Clasificación de Atlanta, en 1992⁽⁷⁵⁾ (tabla 1) fue el primero, que posteriormente fue modificado en 2012 (tabla 13)⁽¹⁾.

Tabla 13. Clasificación de la gravedad de la pancreatitis aguda, Atlanta 2012

PANCREATITIS LEVE	NO HAY FALLO ORGÁNICO NO COMPLICACIONES LOCALES
PANCREATITIS MODERADA	PRESENTA FALLO ORGÁNICO QUE SE RESUELVE EN <48 HORAS Y/O PRESENTA COMPLICACIONES LOCALES Y/O DESCOMPENSACIÓN DE PATOLOGÍA PRE-EXISTENTE
PANCREATITIS GRAVE	PRESENTA FALLO ORGÁNICO PERSISTENTE >48 HORAS

11.2. Mortalidad

La pancreatitis aguda grave ocurre en el 8% de los pacientes⁽³⁰⁾⁽⁸²⁾ y una cuarta parte aproximadamente de los pacientes con pancreatitis aguda grave fallecen⁽⁴¹⁾. La mortalidad en la pancreatitis aguda ocurre en dos picos⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾. Cerca del 50% de la mortalidad ocurre en la primera semana debido a una respuesta inflamatoria exagerada que lleva al fallo multiorgánico. El segundo pico de mortalidad ocurre más tarde, a partir de la segunda semana en el contexto de un proceso séptico, secundario al desarrollo de complicaciones locales, especialmente la infección de la necrosis pancreática, que en ocasiones se asocia a la aparición tardía de fallo orgánico.

La tasa de mortalidad se ha reducido significativamente y se ha atribuido, entre otros factores, al reconocimiento temprano de las formas graves en los tres primeros días desde el comienzo de los síntomas, a los cuidados dispensados en las Unidades de Medicina Intensiva, a postergar al máximo la intervención quirúrgica y a la introducción de técnicas mínimamente invasivas para el drenaje y evacuación del líquido y tejidos desvitalizados.

12. Tratamiento y medidas generales

Existe una creciente evidencia de que el manejo precoz de los pacientes con pancreatitis aguda puede cambiar el curso natural de la enfermedad y mejorar los resultados de su evolución posterior. Sin embargo, la pancreatitis aguda no tiene un tratamiento específico.

El tratamiento esencial es la restauración precoz del volumen mediante hidratación intravenosa y apoyo circulatorio. Ello reduce el riesgo de fallo orgánico.

12.1. Fluidoterapia

Un individuo sano consume agua en forma de bebidas y alimentos, unos 3,7 L en varones y unos 2,7 L en mujeres, al día⁽⁸⁵⁾. Además producimos cierta cantidad de agua y perdemos agua en la orina, heces, sudor, transpiración y respiración.

En la pancreatitis aguda hay circunstancias que ocasionan la pérdida de líquido intravascular, una de las principales es el paso de líquido al espacio extravascular: acúmulo de líquido pancreático retroperitoneal, edema periférico y derrame pleural. Hay también aumento de pérdidas (taquipnea, aumento de temperatura en el SIRS) y disminución de aporte de líquidos (vómitos, cese de ingesta oral, íleo paralítico). Todo ello puede desembocar en una hipovolemia efectiva que contribuye al desarrollo de shock e insuficiencia renal⁽⁸⁵⁾.

El secuestro de fluidos se calcula haciendo un balance hídrico en los pacientes con pancreatitis aguda: restando las pérdidas a los aportes y teniendo en cuenta pérdidas insensibles. Un balance hídrico positivo supone secuestro de fluidos. El secuestro abundante de fluidos se asocia a peor pronóstico en la pancreatitis aguda. En el estudio clásico de Ranson la retención de más de 6 L en las primeras 48 horas se asociaba a mayor mortalidad⁽⁸⁶⁾. Sauven *et al.*⁽⁸⁷⁾ dividieron 218 pacientes con pancreatitis aguda en 3 grupos: los que secuestraron menos de 2 L diarios, aquellos que secuestraron >2 L diarios pero durante 48 horas o menos y los que secuestraron >2 L diarios durante >48 horas. La mortalidad fue de 5,8; 8,7 y 86,4%, respectivamente⁽⁸⁵⁾.

Varios estudios⁽⁸⁸⁾⁽⁸⁹⁾ han mostrado que la hemoconcentración (elevación de los valores del hematocrito) se ha asociado a mayor necrosis y fallo orgánico. En el estudio de Gan *et al.*⁽⁸⁹⁾ el hematocrito inicial se evaluó como un predictor de pancreatitis grave como se define a priori por complicaciones locales y/o sistémicas (criterios de Atlanta, 1992). El análisis de

subgrupos se realizó en aquellos con un hematocrito >50%, estratificado por hematocrito de 24 horas. Catorce pacientes (7%) desarrollaron pancreatitis severa. El hematocrito (a medida que aumenta en un 5%) fue un predictor significativo de pancreatitis grave (cociente de probabilidad [OR=2,8; p=0,001], duración de la estancia hospitalaria (p <0,001), necrosis (OR=3,9; p=0,001), y necesidad de cuidados intensivos (OR 4,5; p=0,002). La falta de normalización del hematocrito a las 24 horas no predijo la pancreatitis grave. Gan *et al* ⁽⁸⁹⁾ concluyen que el hematocrito inicial parece ser un predictor temprano, simple y útil de la pancreatitis grave.

La elevación precoz de urea se ha asociado a mayor mortalidad en la pancreatitis aguda⁽⁸⁵⁾. La mayor incidencia de necrosis pancreática y fallo orgánico/mortalidad en pacientes con hematocrito o urea elevados se ha atribuido a que una menor perfusión del páncreas. Así se ha propuesto que sean parámetros que guíen la fluidoterapia en la pancreatitis aguda: la corrección agresiva y precoz de la hipovolemia secundaria al secuestro de fluidos mejoraría la perfusión de páncreas y otros órganos evitando necrosis y fallo orgánico. Sin embargo, hay una explicación alternativa: ¿y si los cambios en el hematocrito y urea fueran secundarios al secuestro de fluidos por las propias complicaciones locales y el SIRS de la pancreatitis aguda? (fig. 2). Es decir, la necrosis y el inicio del fallo orgánico podrían preceder y ser la causa del aumento del hematocrito y la urea, con lo que una fluidoterapia agresiva, más allá de la corrección de ese déficit de fluidos, no mejoraría el pronóstico de la enfermedad.

Existe controversia y no hay estudios de calidad que demuestren la eficacia de la “fluidoterapia intensiva” frente a una fluidoterapia más conservadora, “a demanda” de las necesidades. Algunos pacientes no tienen unas necesidades aumentadas respecto a su basal y otros necesitan una fluidoterapia agresiva para mantener sus constantes⁽⁹⁰⁾.

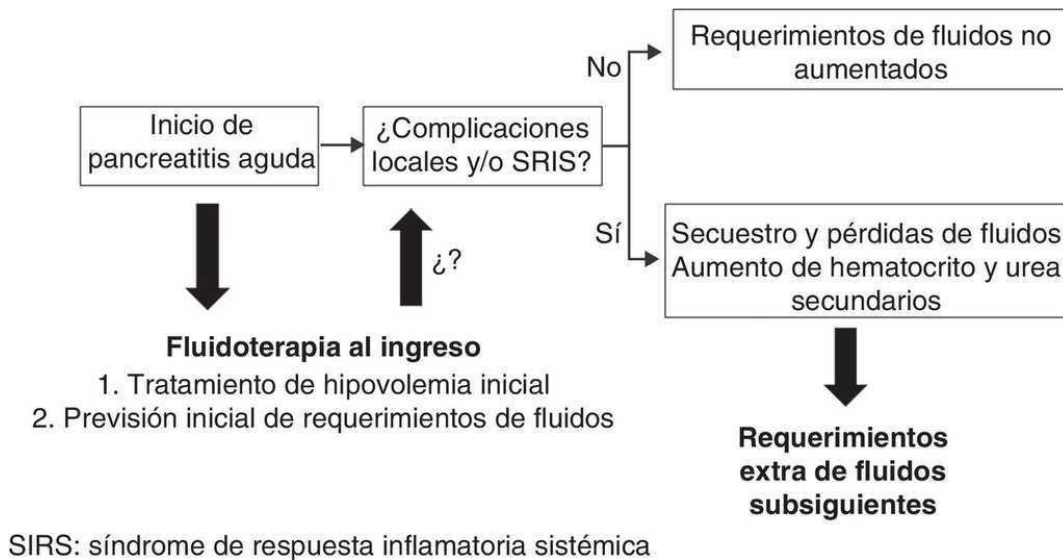


Figura 2. Modelo dinámico entre fluidoterapia y pronóstico en la pancreatitis aguda.
De Madaria et al. Gastroenterol Hepatol. 2012⁽⁹¹⁾

Un paso importante que determina el desarrollo de necrosis pancreática es la alteración de la microcirculación pancreática⁽⁹²⁾. Estudios animales muestran que una fluidoterapia agresiva preserva la microcirculación y previene la necrosis⁽⁹³⁾⁽²⁸⁾⁽⁹⁴⁾⁽⁶⁾. Sin embargo, se han realizado pocas investigaciones en humanos y varias preguntas importantes no han sido respondidas. Por ejemplo, ¿cuál es el fluido de reanimación óptimo? ¿A qué marcador clínico debe dirigirse la reanimación? ¿Cuándo es el mejor momento para comenzar con tales fluidos y en qué grupo de pacientes?

A favor de la fluidoterapia intensiva, por ejemplo el modelo animal de Forgács *et al.*⁽⁹³⁾. El estudio evalúa la pérdida de líquido intravascular y el secuestro de líquido extravascular junto con la función cardiorrespiratoria y renal en un modelo de rata de pancreatitis aguda grave. Concluyen que la reducción de la pérdida de líquido intravascular por el bloqueo del receptor de endotelina se asocia con una mejor función renal y respiratoria.

Buxbaum *et al.*⁽⁹⁵⁾ publicó un artículo en American Journal of Gastroenterology titulado "La hidratación temprana agresiva acelera la mejora clínica en la pancreatitis aguda leve". Los autores asignaron al azar pacientes con pancreatitis aguda leve dentro de las 4 horas del diagnóstico a hidratación estándar (10 mL/kg en bolo seguido de infusión a 1,5 mL/kg/h) e hidratación agresiva (20 mL/kg bolo seguido de infusión a 3 mL/kg /h) con solución de Ringer Lactato. Los pacientes se evaluaron cada 12 horas y la dosis de hidratación se ajustó de

acuerdo con las pruebas de laboratorio (BUN, creatinina y hematocrito) y el desarrollo de signos clínicos de sobrecarga de volumen. Los grupos se compararon con respecto al primario (mejoría clínica dentro de las 36 horas, que se definió como la combinación de disminución en las pruebas de laboratorio mencionadas anteriormente, mejoría del dolor abdominal y tolerancia de la nutrición oral) y resultados secundarios (tasa de mejoría clínica, desarrollo de SIRS, SIRS persistente, pancreatitis grave y sobrecarga de volumen). La mejoría clínica dentro de las 36 horas fue más frecuente en los pacientes asignados al grupo de hidratación agresiva (n=27) que en el grupo de hidratación estándar (n=33) (70% frente a 42%). Hubo una mayor tasa de mejoría clínica con la hidratación agresiva que con la hidratación estándar. Además, las probabilidades de desarrollar SIRS (14,8% vs 27,3%) y SIRS persistentes (7,4% vs 21,2%) fueron significativamente menores en el grupo de hidratación agresiva que en el grupo de hidratación estándar.

Eckerwall *et al.*⁽⁹⁶⁾ mostró que los pacientes con pancreatitis aguda grave desarrollaron más complicaciones respiratorias si recibieron >4000 mL de hidratación intravenosa durante las primeras 24 horas. Estos hallazgos se confirmaron finalmente en un estudio de Mao *et al.*⁽⁹⁷⁾, que mostraron tasas más altas de ventilación mecánica, síndrome de compartimiento abdominal, sepsis y mortalidad en pacientes con pancreatitis grave que recibieron una hidratación agresiva (10-15 mL/kg/h). Además, un estudio multicéntrico japonés reveló que un alto volumen de líquido promedio administrado por día durante las primeras 48 horas se correlacionó con una disminución de la mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda leve a moderada, pero con un aumento de la mortalidad en pacientes con pancreatitis grave. Sin embargo, es posible que las complicaciones no se deban a la cantidad de resucitación con líquido, sino a la propia enfermedad, que requiere una mayor cantidad de líquido. Pero sin embargo, el tiempo que transcurrió entre el inicio del dolor abdominal y el ingreso en el hospital no se pudo evaluar en la mayoría de estos estudios. Por lo tanto, el aumento de las complicaciones y la mortalidad en pacientes con pancreatitis severa que recibieron una hidratación agresiva puede deberse a un retraso en el ingreso hospitalario y por lo tanto, a la pérdida de oportunidad para prevenir el desarrollo de pancreatitis severa mediante un protocolo de reanimación con líquidos eficaz. Se ha demostrado la reducción de la incidencia y la gravedad de la pancreatitis post-CPRE después de la hidratación intravenosa agresiva perioperatoria⁽²⁶⁾. En resumen, la eficacia de la hidratación agresiva depende de la gravedad de la pancreatitis aguda y del momento de la intervención y el nivel de secuestro de líquidos podría ayudar a identificar a los pacientes con pancreatitis aguda que necesitan una reanimación con líquidos más o menos agresiva.

Madaria *et al.*⁽⁹⁸⁾ hizo un estudio colaborativo entre el hospital General de Alicante y el Brigham and Women's Hospital de Boston en el que se analizaron 2 cohortes prospectivas de pacientes con pancreatitis aguda, con un total de 403 episodios. El objetivo era investigar qué parámetros en urgencias permiten predecir el secuestro de fluidos en las primeras 48 h de ingreso, de forma que se pueda prever qué pacientes necesitan mayor volumen de fluidoterapia. El nivel de secuestro de líquidos en las primeras 48 horas después del ingreso hospitalario se calculó restando la cantidad total de líquido administrado y perdido en las primeras 48 horas de hospitalización. Las variables demográficas y clínicas obtenidas en el servicio de urgencias se analizaron para identificar factores asociados con el nivel de secuestro de líquidos en las primeras 48 horas después del ingreso hospitalario. Como resultados obtuvieron que el nivel medio de secuestro de líquidos en las primeras 48 horas después del ingreso hospitalario fue de 3,2 L (1,4-5 L). Los modelos de regresión lineal simple y múltiple mostraron que la edad más joven, la etiología del alcohol, el hematocrito elevado (>44%), la glucosa elevada (>150 mg/dL) el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se asociaron significativamente con un aumento de los niveles de secuestro de líquidos en las primeras 48 horas después del ingreso hospitalario. El aumento del nivel de secuestro de líquidos en las primeras 48 horas se asoció significativamente con estancias hospitalarias más prolongadas y mayores tasas de colección aguda de líquidos, necrosis pancreática e insuficiencia orgánica persistente. Hubo una tendencia no significativa hacia un mayor nivel de secuestro de líquidos en las primeras 48 horas entre los pacientes que murieron.

Concluyeron que la edad, la etiología alcohólica de la pancreatitis aguda, el hematocrito >44%, la glucemia elevada y la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el servicio de urgencias fueron factores predictivos independientes de aumento de los niveles de secuestro de líquidos en las primeras 48 horas después del ingreso hospitalario. Estos pacientes tienen mayores riesgos de complicaciones locales y sistémicas y estancias hospitalarias más largas⁽⁹⁸⁾.

En contra de la fluidoterapia intensiva, el estudio de Ye *et al.*⁽⁹⁹⁾ cuyo objetivo fue identificar la asociación entre el volumen de resucitación y el desarrollo de fracaso renal agudo (FRA). Se trata de un estudio retrospectivo donde los pacientes se estratificaron en dos grupos según el volumen de fluido infundido durante las primeras 24 horas. El objetivo clínico primario fue la incidencia de FRA.

Se incluyó un total de 179 pacientes, y la reanimación con líquidos (≥ 4 L) se asoció con un aumento de la incidencia de FRA en el grupo de reanimación agresiva en comparación con el grupo no agresivo (53,12% frente a 25,64%, $p = 0,008$) y aumento de la creatinina ($p < 0,001$) durante la hospitalización. Además, en el análisis multivariado, la reanimación agresiva [OR 4,36 (1,52-13,62); $p = 0,001$] y exposición al cloruro [OR 2,53 (1,26-5,21); $p = 0,012$] en las primeras 24 horas fueron factores de riesgo de FRA de nueva aparición.

Otro estudio del grupo de Madaria⁽⁹²⁾ tuvo como objetivo evaluar la asociación entre la cantidad de líquido administrado durante las primeras 24h de hospitalización y la incidencia de fallo orgánico, complicaciones locales y la mortalidad.

Este fue un estudio prospectivo de cohorte, se incluyeron 247 pacientes adultos consecutivos ingresados con pancreatitis aguda. Las complicaciones locales y el fallo orgánico se definieron según la clasificación de Atlanta. El fallo orgánico persistente se definió como un FO de > 48 horas de duración. Los pacientes se dividieron en tres grupos según la cantidad de líquido administrado durante las 24 horas iniciales: grupo A: $< 3,1$ L (menos que el primer cuartil), grupo B: 3,1-4,1 L (entre el primer y el tercer cuartil), y Grupo C: $> 4,1$ L (más que el tercer cuartil). Se analizaron un total de 247 pacientes. La administración de $> 4,1$ L durante las primeras 24 horas se asoció de forma significativa e independiente con la persistencia de fallo orgánico, las colecciones agudas, la insuficiencia respiratoria y la insuficiencia renal. La administración de $< 3,1$ L durante las primeras 24 horas no se asoció con fallo orgánico, complicaciones locales ni mortalidad. Los pacientes que recibieron entre 3,1 y 4,1 L durante las primeras 24 horas tuvieron un resultado excelente.

Los investigadores concluyeron que la administración de menos líquidos ($< 3,1$ L) durante las primeras 24 horas no se asoció con un resultado deficiente. La necesidad de una gran cantidad de líquido durante las primeras 24 horas se asoció con un mal resultado; por lo tanto, este grupo de pacientes debe ser monitorizado cuidadosamente⁽⁹²⁾.

Takeda *et al.*⁽¹⁰⁰⁾ realiza un estudio sobre el secuestro de fluidos (FS). Se trata de un estudio retrospectivo en el período comprendido entre enero de 2009 y abril de 2017 en pacientes con pancreatitis aguda, donde analizaron el FS en las primeras 24 horas (FS24), el FS en las primeras 48 horas (FS48) y la administración del volumen de líquido dentro de las primeras 24 horas (FV24). El rendimiento diagnóstico para predecir el ingreso en la unidad de cuidados intensivos y el fallo orgánico persistente se evaluó mediante el uso de curvas ROC. Las tasas de mortalidad, ingreso en UCI y fallo orgánico persistente fueron de 0,8%, 4,5% y

7,3%, respectivamente. FS24 mostró una precisión predictiva similar en comparación con FS48 y fue superior a FV24 en la predicción de ingreso en UCI y fallo orgánico persistente. FS24 $\geq 1,6$ L, el sexo masculino, la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el índice de gravedad de la tomografía computarizada ≥ 3 al ingreso fueron factores de riesgo independientes para la progresión de la enfermedad en la pancreatitis aguda en el análisis multivariado. Concluye que FS24 era un parámetro simple y fácil de calcular con alta precisión predictiva para discriminar a los pacientes que necesitaban cuidados intensivos. Los pacientes con FS24 $\geq 1,6$ L tuvieron un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave.

Wu *et al.* publicaron un estudio con Ringer Lactato⁽¹⁰¹⁾ en el que se compara el efecto de la solución de Ringer Lactato frente a la solución salina normal (SF) en la respuesta inflamatoria en la pancreatitis aguda. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Ringer Lactato o SF. Las variables de resultado primarias fueron el número de criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a las 24 horas, 48 horas y 72 horas y los niveles de proteína C reactiva en la sangre a las 48 horas y 72 horas. Diecinueve pacientes que recibieron Ringer Lactato y 21 que recibieron SF fueron analizados. La mediana (p25-p75) del número de criterios SIRS a las 48 horas fue de 1 (1-2) para NS vs 1 (0-1) para LR, $p=0,060$. Los niveles de PCR (mg/L) fueron los siguientes: a las 48 horas, NS 166 (78-281) frente a LR 28 (3-124), $p=0,037$; a las 72 horas, NS 217 (59-323) frente a LR 25 (3-169), $p=0,043$. In vitro, LR inhibió la inducción del fenotipo inflamatorio de macrófagos y la activación de NF-KB. Este efecto no se observó cuando se utiliza la solución de Ringer sin lactato, lo que sugiere un efecto antiinflamatorio directo del lactato. Observaron que tras 24 horas de resucitación con Ringer Lactato se redujo en un 84% la incidencia de SIRS ($p=0,035$), así como una reducción de la PCR de 104 mg/dL a 54 mg/dL (SF frente a Ringer Lactato) ($p=0,02$). Concluyen que el Ringer lactato se asocia con un efecto antiinflamatorio en pacientes con pancreatitis aguda.

En conclusión la pancreatitis aguda se asocia con una mayor necesidad de líquidos debido al secuestro de líquidos y, en los casos más graves, con una disminución del tono vascular periférico. Hay controversia y estudios a favor y en contra entre la “clásica” fluidoterapia agresiva y la fluidoterapia “a demanda”. Probablemente se debe detectar precozmente a aquellos pacientes con necesidades aumentadas de fluidos y dar una fluidoterapia ajustada a cada caso. La terapia con líquidos basada en el Ringer lactato podría mejorar el curso de la enfermedad, aunque se necesitan más estudios para confirmar esta posibilidad. La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda no requieren una

monitorización hemodinámica invasiva para guiar la administración de la terapia de fluidos, pudiendo ser manejados con analíticas y la exploración física⁽⁸⁵⁾.

12.2. Analgesia

El dolor es el síntoma más frecuente de la pancreatitis aguda. Los antiespasmódicos y los analgésicos tradicionales suelen ser suficientes. Los analgésicos opiáceos, como la petidina son eficaces. En dolor más intenso, puede ser necesario la administración de morfina.

12.3. Dieta

Aunque el ayuno se utiliza universalmente, no existen estudios que demuestren que acelere la recuperación del páncreas. Hoy en día se recomienda iniciar dieta precozmente, suele ser bien tolerada incluso en pacientes con íleo⁽¹⁰²⁾. La elevación enzimática no es una contraindicación para iniciar la dieta.

En caso que pasados 5 días no se pueda iniciar dieta oral, está indicada la nutrición artificial. La nutrición enteral presenta más ventajas que la nutrición parenteral. La nutrición parenteral se relaciona con más complicaciones metabólicas, infección de catéteres (2%) y costos hospitalarios más elevados.

12.4. Profilaxis antibiótica

Este es uno de los puntos de mayor controversia. Años atrás era habitual emplear la profilaxis antibiótica en casos graves o ante la presencia de necrosis. Actualmente, las principales guías clínicas internacionales en el manejo de la pancreatitis aguda^(103,104) no recomiendan el uso de antibiótico profiláctico en pacientes con pancreatitis aguda, independientemente de que sea una pancreatitis aguda intersticial o necrótica o de la gravedad de la pancreatitis aguda.

12.5. CPRE/papilotomía en la fase aguda

La CPRE en los primeros días de la pancreatitis aguda está indicada en casos de pancreatitis aguda más colangitis. La CPRE temprana no influye en el curso de la pancreatitis aguda. Se define CPRE urgente: primeras 24 horas y CPRE temprana: 24-72 horas.

B. Fracaso renal agudo

1. Definición

El término fracaso renal agudo fue acuñado por primera vez por Homer W. Smith en 1951 (Smith, H.W. 1951. *The kidney: structure and function in health and disease*. Oxford University Press. New York, New York, USA. 1,049 pp). Desde entonces se ha definido el fracaso renal agudo de múltiples formas, de hecho en una revisión se puso de manifiesto la utilización de hasta 35 definiciones de fracaso renal agudo en la literatura⁽¹⁰⁵⁾. Esta falta de acuerdo ha influido en que en los últimos años se ha revisado de forma intensiva el concepto de FRA. En la literatura anglosajona el término “acute renal failure” (fallo renal agudo) ha sido sustituido por el de “acute kidney injury o AKI” (lesión aguda del riñón), remarcando la importancia de que incluso pequeños cambios en la creatinina sérica influyen de manera importante en el pronóstico. La falta de una definición adecuada para el fracaso renal agudo impidió por mucho tiempo la comparación entre estudios y poblacionales, lo que obstaculizó la investigación en este campo. En el año 2002 se llevó a cabo la segunda Conferencia de Consenso Internacional del grupo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) en donde un grupo de expertos llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura, cuyo objetivo principal fue desarrollar criterios estandarizados para la definición, clasificación, prevención y tratamiento del FRA, publicando los resultados en el año 2004. Se propuso una nueva definición de FRA denominada RIFLE (**tabla 14**)⁽¹⁰⁶⁾. El acrónimo RIFLE, correspondiente a las palabras inglesas riesgo (*Risk*), daño (*Injury*), fallo (*Failure*), pérdida prolongada de la función renal (*Loss*) y lesión irreversible renal (*End*) ha pretendido unificar los criterios diagnósticos. Una de las características principales de la clasificación es que cuenta con tres niveles de gravedad de FRA y dos evolutivos con respecto al nivel de creatinina, el gasto urinario o ambos.

-*Risk* (riesgo): Incremento en la creatinina sérica 1,5 veces el valor basal o una disminución en el índice de filtrado glomerular mayor de 25% con un gasto urinario menor a 5 mL/kg/h por 6 horas.

-*Injury* (lesión): Incremento de la creatinina sérica 2 veces el valor basal o una disminución en el índice de filtración glomerular mayor de 50% con un gasto urinario menor de 5 mL/kg/h por 12 horas.

-*Failure* (fallo): Incremento de 3 veces el valor basal de la creatinina sérica o una disminución de más de 75% en el índice de filtración glomerular o una creatinina sérica mayor a 4 mg/dL con un gasto urinario menor de 3 mL/kg/h mantenido durante 24 horas o anuria durante 12 horas.

-*Loss* (pérdida): se considera FRA persistente durante más de 4 semanas.

-*End stage kidney disease* (enfermedad renal terminal) es el fallo renal sostenido durante más de 3 meses.

Tabla 14. Criterios RIFLE

RIFLE	CREATININA SÉRICA	TASA DE FG	VOLUMEN URINARIO
RIESGO (<i>RISK</i>)	1,5 VECES EL VN	25%	< 0,5 ML/KG/H X 6H
DAÑO (<i>INJURY</i>)	2 VECES EL VN	50%	< 0,5 ML/KG/H X 12H
FALLO (<i>FAILURE</i>)	3 VECES EL VN O CR ≥ 4MG/DLY ↑CR AGUDO ≥ 0,5 MG/DL	75%	< 0,3 ML/KG/H X 24H O ANURIA X 12H
PÉRDIDA (<i>LOSS</i>)	PÉRDIDA DE FUNCIÓN RENAL > 4 SEMANAS		
ENFERMEDAD RENAL TERMINAL (<i>END-STAGE</i>)	PÉRDIDA DE FUNCIÓN ERCT > 3 MESES		

(CR: Creatinina sérica. FG: filtrado glomerular. ERCT: enfermedad renal crónica terminal. VN: valor normal de la creatinina)

El valor pronóstico de la clasificación RIFLE ha sido validado a través de grandes estudios de cohorte, de gran heterogeneidad, en donde se ha confirmado su correlación con la mortalidad de una manera estadísticamente significativa, mostrando ser una importante herramienta pronóstica⁽¹⁰⁷⁾.

En 2007, el grupo de trabajo “*Acute Kidney Injury Network*” (AKIN) (tabla 15), con el fin de aumentar la sensibilidad del sistema RIFLE, propuso una nueva clasificación del FRA⁽¹⁰⁷⁾, el cual se estratifica en tres categorías. En ella se obvian los criterios de caída del filtrado glomerular y sólo se mantienen la elevación de la creatinina y la disminución en la diuresis.

Además cambia el criterio temporal, dado que se pasa de los 7 días que se contemplan en la clasificación RIFLE a 48 horas.

Tabla 15. Clasificación AKIN

CLASIFICACIÓN AKIN (RIFLE MODIFICADA)	CREATININA SÉRICA	DIURESIS
1 RIESGO (RISK)	≥ 0,3 MG/DL ó ≥ 1,5 -2 VECES EL VB	< 0,5 ML/KG/H X >6 H
2 DAÑO (INJURY)	> 2-3 VECES EL VB	< 0,5 ML/KG/H X >12 H
3 FALLO (FAILURE)	3 VECES EL VB O CR ≥ 4 MG/DL Y ↑CR AGUDO ≥ 0,5 MG/DL (O TRS)	< 0,5 ML/KG/H X 24 H ó ANURIA X 12 H

Basta un criterio (Cr sérica o volumen urinario) para calificar en un estadio. TRS = terapia renal sustitutiva. VB = valor basal

En 2003 se fundó la organización “*Kidney Disease Improving Global Outcomes*” (KDIGO) (tabla 16) como grupo de expertos internacional e independiente, con participación española, para el desarrollo de iniciativas para la prevención y manejo de las enfermedades renales⁽¹⁰⁸⁾. En el año 2012 se propone la clasificación de KDIGO, también basada en el incremento de la creatinina, es una mezcla de criterios de RIFLE y AKIN.

Cuando se ha comparado la capacidad de las definiciones AKIN, RIFLE y KDIGO de FRA para diagnosticar y estadiar el FRA y también para predecir un pronóstico adverso en adultos, se ha encontrado una buena concordancia entre ellas, comportándose cada definición de manera similar a las otras en distintos contextos clínicos⁽¹⁰⁹⁾.

Tabla 16. Criterios KDIGO

CRITERIOS KDIGO	CREATININA SÉRICA	DIURESIS
ESTADIO 1	≥ 1,5-2 VECES EL VB ≥ 0,3 MG/DL o > 50-99% VB LOS 7 PRIMEROS DÍAS	< 0.5 ML/KG/H > 6 HORAS
ESTADIO 2	≥ 2-3 VECES EL VB > 100-199% VB LOS 7 PRIMEROS DÍAS	< 0.5 ML/KG/H > 12 HORAS
ESTADIO 3	≥ 3 EL VB ≥ 200% VB LOS 7 PRIMEROS DÍAS O CR SÉRICA ≥ 4 MG/DL CON AUMENTO AGUDO AL MENOS DE 0,3 MG/DL O INICIO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA	< 0.3 ML/KG/H ANURIA > 12 HORAS

(VB: valor basal de la creatinina, CR: creatinina)

2. Diagnóstico

El diagnóstico de FRA se basa fundamentalmente en la detección del incremento de la creatinina sérica, que es tardío y no refleja adecuadamente el filtrado glomerular en el paciente agudo⁽¹⁰⁹⁾. Existe, por tanto, un decalaje entre los cambios que se producen en el filtrado glomerular y en el valor de la creatinina sérica. En la (fig.3) se muestra un ejemplo hipotético de evolución del filtrado glomerular y creatinina sérica antes y durante un episodio de FRA. Además, los pacientes con FRA, especialmente en el caso de pacientes ingresados en unidades de críticos, sufren a menudo múltiples insultos renales sucesivos, complicando aún más la valoración de la función renal.

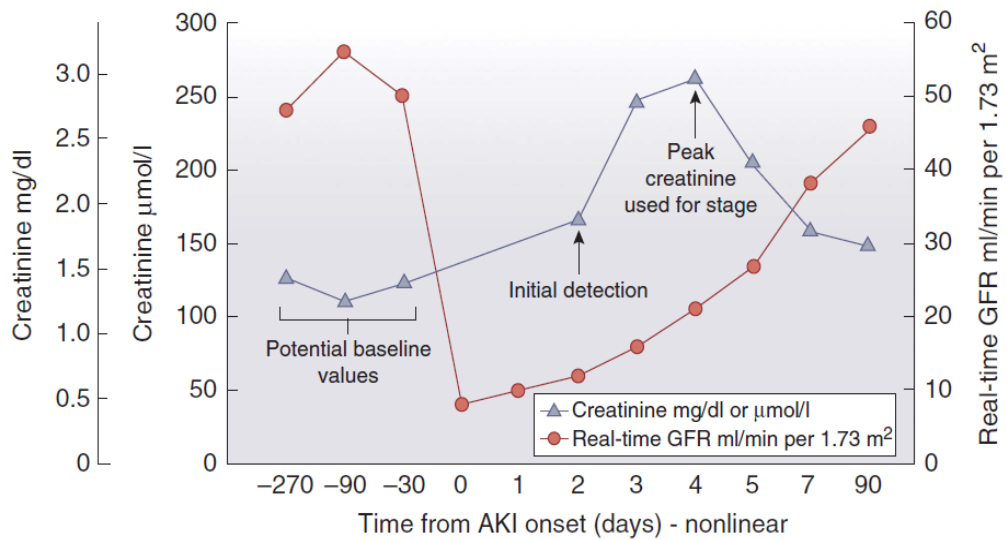


Figura 3. Ejemplo hipotético de evolución del filtrado glomerular y creatinina sérica antes y durante un episodio de fracaso renal agudo. Thomas ME *et al.* The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015; 87:62-73⁽¹⁰⁹⁾

Numerosos factores, incluyendo la sepsis y la sobrecarga de volumen pueden influir sobre los niveles de creatinina sérica independientemente de la función renal⁽¹⁰⁹⁾. Estos factores pueden tener un efecto agudo sobre la cifra de creatinina o un efecto crónico, afectando a la estimación del filtrado glomerular basal o a la capacidad de generar creatinina durante el FRA (fig. 4).

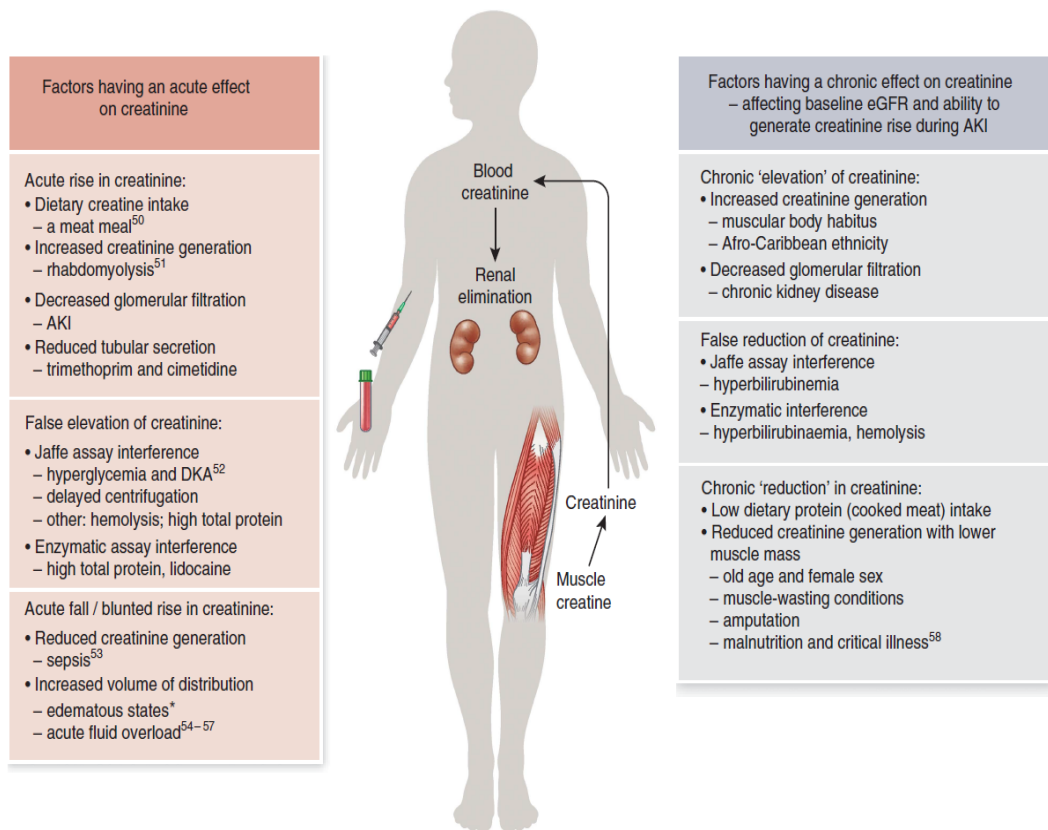


Figura 4. Factores que afectan a la interpretación de la creatinina sérica en el fracaso renal agudo.

Kidney Int 2015; 87:62-73⁽¹⁰⁹⁾

Sin embargo, estudios experimentales han demostrado que aunque el FRA se puede prevenir o tratar con diferentes intervenciones, éstas deben iniciarse tempranamente tras la lesión renal⁽¹¹⁰⁾, mientras que en estudios clínicos también se ha demostrado que el retraso en el diagnóstico del FRA conlleva un aumento de complicaciones y un peor pronóstico⁽¹¹¹⁾. El poder disponer de biomarcadores precoces podría facilitar la exploración de nuevas terapias y abrir nuevos caminos para favorecer la recuperación de la integridad renal y prevenir las complicaciones a corto y largo plazo⁽¹¹²⁾.

Las distintas fórmulas propuestas para la estimación del filtrado glomerular, como las ecuaciones MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) y CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) fueron desarrolladas en pacientes con ERC estable y no son apropiadas para el diagnóstico de FRA⁽¹¹³⁾. Otras definiciones de FRA se basan en la disminución de la diuresis. Se ha definido clásicamente la oliguria como una diuresis inferior a 400 mL en 24 horas, que equivale en una persona de 70 kg a 0,24 mL/kg/h. En las

clasificaciones RIFLE y AKIN se propone una definición más restrictiva, siendo uno de los criterios para definir el FRA una diuresis $<0,5$ mL/kg/h durante 6 horas⁽¹¹⁴⁾. Sin embargo la disminución de la diuresis como criterio diagnóstico de FRA no está exenta de problemas porque es bien sabido que una parte muy importante de los casos no cursan con oliguria⁽¹¹⁵⁾ y además en el postoperatorio inmediato puede haber una disminución de la diuresis compatible con el diagnóstico de FRA ($<0,5$ mL/kg/h en 6 horas) independientemente de la función renal.

3. Limitaciones de la creatinina. Nuevos biomarcadores de fracaso renal agudo

Existen varias formas de medir el filtrado glomerular, cuyo principal objetivo es la detección temprana de la disfunción renal. Lo más utilizado, porque es más rápido y más económico es la determinación del nivel de creatinina en plasma.

La creatinina es el anhídrido de creatina, un compuesto que existe en el músculo como creatina fosfato. La conversión de creatina a creatinina es irreversible. La síntesis de creatina, precursor de la creatinina, tiene lugar en el hígado. Tras salir del hígado a la circulación es introducida de forma activa en el músculo y otros tejidos. El músculo contiene el 98% de la creatina total del cuerpo en donde existe en forma de fosfocreatina en un 60-70% y creatina libre. Pequeñas cantidades de creatina se pueden medir en hígado, riñón, cerebro y fluidos corporales.

La edad y el sexo tienen efectos sobre la masa muscular y, por lo tanto, sobre la producción de creatinina. Los hombres tienen mayor masa muscular, mayor producción y excreción de creatinina que las mujeres, reduciéndose posteriormente esta diferencia con la edad. La ingesta deficitaria en proteínas produce pérdida de masa muscular que conlleva un descenso en la cifra de creatinina. La creatinina se ingiere a través de la carne. Las dietas libres de carne reducen la excreción de creatinina en un 10-30%. En condiciones normales, la creatinina se elimina únicamente mediante excreción renal. Solo en pacientes con insuficiencia renal severa se ha descrito, de forma tardía, eliminación extra-renal de la misma. El mecanismo implicado parece ser su degradación en la luz intestinal producida por las bacterias de su microflora. Otras rutas serían el sudor y pérdidas fecales. Por lo tanto, el metabolismo de la creatinina depende del depósito de creatinina en músculo, de la ingesta de creatinina y del movimiento de creatina. Los cambios más importantes se relacionan con el depósito de creatina dependiente de la masa muscular. A pesar de la producción constante de creatinina

en individuos sanos con dieta estable, la enfermedad o los cambios dietéticos modifican la producción de creatinina, con valores diferentes de los esperados y con impredecibles variaciones a lo largo del tiempo.

En resumen la creatinina tiene muchos inconvenientes, está influenciada por la edad, el género, la raza, el peso, sexo y dieta del paciente. La creatinina no detecta las pequeñas variaciones tempranas en la función renal y los cambios en los niveles de creatinina aparecen entre las 24-48h después de producirse el daño renal.

Por ello existe la necesidad de hallar un nuevo marcador de daño renal que permita el diagnóstico del FRA de forma precoz y permita un tratamiento también precoz.

En los últimos años se está avanzando en la detección de marcadores de daño renal que permitan: 1) realizar un diagnóstico precoz del daño renal para permitir anticipadamente una actuación; 2) establecer un diagnóstico diferencial entre diferentes patologías y 3) establecer una estratificación pronóstica. Los marcadores más estudiados son cistatina C, que en realidad no es un marcador de daño renal, sino de filtrado glomerular, neutrófilo gelatinasa asociado a lipocalina⁽⁸²⁾ (NGAL), interleucina-18 (IL-18), molécula de lesión renal 1 (KIM-1) y liver fatty acid-binding protein (L-FABP), en suero o en orina. Sin embargo, y pese al esfuerzo invertido y los progresos realizados, en la actualidad aún no está bien establecida la utilidad real de los distintos marcadores en diferentes contextos clínicos de FRA⁽¹⁰⁸⁾.

Ya se han realizado estudios con algunos marcadores, por ejemplo con el NGAL. El NGAL es una proteína de la familia de las lipocalinas de expresión en neutrófilos y otras células epiteliales (túbulo contorneado proximal), se detecta a las dos horas post-isquemia con niveles en relación a la duración de ésta, se detecta en sangre y orina.

En el estudio de Sporek *et al.*⁽⁸²⁾ se observó de forma prospectiva a 65 pacientes adultos con el diagnóstico de pancreatitis aguda, en un hospital de Polonia. Los niveles de NGAL, en particular en orina, demostraron ser útiles en el diagnóstico y en la evaluación del daño renal en la pancreatitis aguda. Los niveles de NGAL en estos pacientes se correlacionaron con otros parámetros de inflamación. Aunque se concluyó que se necesitan más estudios y con más grupo de pacientes para demostrar la validez del NGAL en pancreatitis aguda.

La KIM-1 es una proteína transmembrana con sobreexpresión marcada en túbulo contorneado proximal, detectable en orina; detecta la IRA tanto de origen tóxico como isquémico. La IL-18 es una citoquina proinflamatoria, detectable en orina, inducida en el túbulo contorneado proximal, pero como limitación solo detecta la IRA de causa isquémica. Según los últimos resultados parece ser que NGAL y L-FABP son marcadores más tempranos mientras que la IL-18 y KIM-1 sirven para mejorar la especificidad del diagnóstico⁽¹¹⁶⁾⁽¹¹⁷⁾⁽¹¹⁸⁾⁽¹¹⁹⁾⁽¹²⁰⁾.

En conclusión se buscan nuevos biomarcadores que permitan un pronóstico más rápido y confiable de la gravedad de la pancreatitis aguda, e idealmente, también el seguimiento del curso de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. Fundamentalmente son muy esperados los marcadores que permitirían un diagnóstico más temprano del FRA en comparación con la creatinina sérica.

4. La cistatina C

En los últimos años se han hecho estudios de la cistatina C⁽¹²¹⁾ que se presenta como un marcador para la pronta detección del daño renal precoz, más sensible que la creatinina⁽¹²²⁾. La cistatina C se conoce desde 1980 (fig.5), se trata de una proteína no glicosilada de 122 aminoácidos y 13.3 kD que se produce a un ritmo constante por todas las células nucleadas⁽¹²³⁾. Como la creatinina y a diferencia de NGAL, IL-18, KIM-1 y L-FABP, cistatina C no es un marcador de daño tubular sino de filtrado glomerular.



Figura 5. Conformación tridimensional de la cistatina C. Imagen obtenida de internet⁽¹²⁴⁾

Es un miembro de la familia de los inhibidores de la cisteína proteasa⁽¹²⁵⁾. Su pequeño peso molecular y su carga positiva a pH fisiológico permiten que se filtre libremente en el glomérulo. Posteriormente se reabsorbe y cataboliza casi completamente en el túbulo

proximal, de manera que sólo una pequeña cantidad se excreta en orina⁽¹²⁶⁾. Por su ritmo constante de producción, la filtración glomerular libre y la ausencia de secreción tubular⁽¹²⁷⁾⁽¹²⁸⁾ la cistatina C tiene el potencial de ser un marcador de filtrado glomerular superior a creatinina⁽¹²⁹⁾. También su vida media es más corta que la de la creatinina por lo que cuando disminuye el filtrado glomerular, asciende y alcanza un nuevo estado de equilibrio más rápidamente⁽¹³⁰⁾. En los últimos años se ha explorado su utilidad como posible sustituto de la creatinina para la determinación del filtrado glomerular, tanto en ERC como en FRA, por su menor dependencia de la masa muscular⁽¹³¹⁾⁽¹³²⁾. Sin embargo, aunque se ha propuesto que su concentración es independiente de otras variables como el sexo o la edad, se ha comunicado que en su valor sí pueden influir otras variables como la edad, el sexo, la raza y la presencia de hiper o hipotiroidismo, diabetes o inflamación⁽¹³³⁾⁽¹³⁴⁾.

Tiene un aclaramiento similar al de las sustancias exógenas; se filtra por los glomérulos y después se reabsorbe y metaboliza en los túbulos renales. Cuando el filtrado glomerular disminuye, los niveles de cistatina C en sangre aumentan. Y cuando hay un daño tubular, la cistatina C no se metaboliza, no se reabsorbe completamente y por lo tanto aumentan los niveles en sangre. Se mide mejor por inmuno-nefelometría. Los niveles de cistatina C en sangre tienen menos variaciones que los niveles de creatinina, además su incremento puede detectarse antes, no se modifica durante los procesos inflamatorios, es independiente de la edad, sexo, masa muscular, hiperbilirrubinemia, hemólisis, dieta y tiene pocas variaciones interindividuales en controles sanos⁽¹³⁵⁾. Los valores normales de cistatina C encontrados en plasma oscilan entre 0,8-2,5 mg/L, en el líquido cefalorraquídeo entre 4- 14 mg/L y en orina solo alcanza 0,03-0,3 mg/L⁽¹³⁶⁾.

Por estas condiciones se postula como uno de los mejores medidores del filtrado glomerular. La cistatina C en los últimos años se está utilizando en diversos estudios como biomarcador precoz de insuficiencia renal, por ejemplo: en un estudio de insuficiencia cardíaca⁽¹³⁷⁾, en trasplante renal⁽¹³⁸⁾, en pacientes en Cuidados Intensivos⁽¹³⁹⁾ y en cirrosis hepática⁽¹⁴⁰⁾.

Sin embargo, la cistatina C también se puede influir por causas no renales como la toma de corticoides, la disfunción tiroidea, los procesos malignos⁽¹⁴¹⁾ y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁽¹⁴²⁾, dada la naturaleza de la cistatina C que es un inhibidor de las proteasas. Se ha demostrado que en las neoplasias hay un aumento de los inhibidores de las proteasas. Los valores normales de cistatina C son 0,53-0,95 mg/L para un filtrado

glomerular de 150-80mL/min⁽¹⁴³⁾ (tabla 17). Un estudio de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) evaluó la posibilidad de utilizar ecuaciones combinadas que se basen simultáneamente en cistatina C y creatinina para calcular el filtrado glomerular. Según los autores, la ecuación que combina el uso de ambos marcadores es más precisa y exacta que las ecuaciones que utilizan solamente creatinina o cistatina C⁽¹⁴⁴⁾.

En el artículo de Jiaojiao Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ que estudia el efecto del FRA en la pancreatitis aguda grave, entre otros datos analíticos incluyeron la cistatina C (mg/L) observando valores significativamente mayores en pacientes con FRA que en aquellos sin FRA.

Tabla 17. Valores de referencia de la cistatina C (Anales de Pediatría continuada)

EDAD	RANGO DE REFERENCIA (MG/L)
PREMATUROS	1,34-2,57
NEONATOS	1,36-2,23
MENORES DE 1 AÑO	0,75-1,87
1-3 AÑOS	0,68-1,60
4-19 AÑOS	0,58-0,92
20-59 AÑOS HOMBRES	0,54-0,94
20-59 AÑOS MUJERES	0,48-0,82
60-79 AÑOS	0,93-2,68

C. Fracaso renal agudo en pancreatitis aguda

1. Importancia

La pancreatitis aguda está relacionada con la activación prematura de las proenzimas pancreáticas que causan daño al páncreas y los tejidos adyacentes, lo que lleva a una fuerte respuesta inflamatoria. En parte de los pacientes, se desarrollan complicaciones sistémicas, incluido el síndrome compartimental y el fracaso renal agudo.

Se entiende como insuficiencia renal aguda o FRA en la pancreatitis aguda, al deterioro de la función renal, aplicando para su cálculo y/o definición una de las clasificaciones de FRA, que como hemos visto en apartados anteriores son principalmente: RIFLE, AKIN y KDIGO. En los estudios publicados sobre el FRA en pancreatitis aguda se utilizan estas clasificaciones indistintamente. Por ejemplo: Zhou *et al.* utiliza AKIN⁽¹⁴⁵⁾, Kumar *et al.* utiliza RIFLE⁽¹⁴⁶⁾, Sporek *et al.* utiliza KDIGO⁽⁸²⁾.

Así pues vamos a definir el FRA de acuerdo con la directriz KDIGO, es decir, cuando la creatinina sérica basal aumenta $\geq 0,3$ mg/dL en 48 horas, o aumento de 1,5-1,99 el valor basal en la creatinina en los 7 primeros días, o el volumen de orina disminuye $< 0,5$ mL/kg/h durante 6 horas⁽¹⁴⁷⁾.

La prevalencia del FRA en pancreatitis aguda suele variar en torno al 6-30%⁽¹⁴⁸⁾ según las series. Esta discrepancia de valores es atribuible a la utilización de distintas clasificaciones para definir el FRA y a que la población a estudio es heterogénea, por ejemplo hay estudios de FRA en pancreatitis aguda en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, donde la gravedad de la pancreatitis aguda será mayor, así como la complejidad y pluripatología de los pacientes. En estos estudios se llega a la conclusión que el FRA es una complicación que condiciona un peor pronóstico⁽¹⁴⁹⁾. Además se sabe que el FRA es un factor independiente de mortalidad respecto a otros predictores en la pancreatitis aguda⁽¹⁵⁰⁾⁽¹⁵¹⁾. El FRA en el seno de la pancreatitis aguda puede llegar a aumentar en 10 veces la mortalidad, del 7% al 74,7% y en algunos estudios este porcentaje llega al 81%⁽¹⁴⁸⁾⁽¹⁵²⁾⁽¹⁵³⁾⁽¹⁵⁴⁾. Este porcentaje de mortalidad tan dispar posiblemente se deba tanto a las diferencias entre las poblaciones estudiadas como a las diferencias a la hora de definir qué se considera FRA.

Esto es así también, porque algunos autores han utilizado la definición de fallo orgánico de origen renal para hablar del FRA en la pancreatitis aguda. Pero son conceptos diferentes

que no se deben confundir, ya que considerar sólo el FO renal como FRA nos llevará a infradiagnosticar muchos casos que se van a beneficiar de una actuación terapéutica adecuada.

Así pues cuando hablamos de FO renal, lo definimos según la clasificación de Atlanta: cuando la creatinina es $\geq 1,8$ mg/dL o ≥ 2 mg/dL después de la rehidratación. Y por supuesto cuando la pancreatitis aguda se asocia a esta condición, conlleva a un peor pronóstico. Sin embargo, la frecuencia del FO renal en la pancreatitis aguda secundario a hipovolemia e hipotensión está disminuyendo debido a un mejor tratamiento de las alteraciones hidroelectrolíticas; aunque, se mantienen el debido a fenómenos inflamatorios.

Pero no es necesario que se produzca el FO renal, el simple FRA lleva a una peor evolución. Todo ello justifica la importancia de poder predecir el FRA lo más precoz posible en la pancreatitis aguda para un manejo más apropiado de estos enfermos.

2. Patogenia

El FRA que aparece en el seno de la inflamación aguda pancreática puede deberse a hipovolemia e hipotensión. La hipovolemia puede ser secundaria a pérdidas en tercer espacio, aumento de la permeabilidad vascular por la liberación de mediadores inflamatorios, vómitos, etc. Otros factores que influyen en la aparición del FRA en la pancreatitis aguda son: enfermedad renal crónica subyacente, efectos citotóxicos de sustancias vasoactivas, infección sistémica, episodios de rabdomiólisis y mioglobinuria⁽¹⁵⁵⁾, fenómenos de apoptosis en las células renales tras la inducción de la pancreatitis⁽¹⁵²⁾ y finalmente los efectos que sobre la función renal puede tener el síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA) que da lugar al desarrollo del fallo orgánico⁽¹⁵⁶⁾.

Sin embargo, algunos pacientes tienen hipertensión durante la pancreatitis aguda y FRA, que se atribuye a la liberación de vasopresina que da lugar a vasoconstricción renal y disminución del flujo plasmático, con la subsiguiente reducción del filtrado glomerular⁽⁴¹⁾.

3. Fracaso renal agudo y fallo orgánico de origen renal: factores pronósticos de gravedad en la pancreatitis aguda

Ya hemos visto la diferencia entre el FRA en pancreatitis aguda y el FO de origen renal. Recordemos que el FO renal lo definimos según la clasificación de Atlanta cuando la creatinina es $\geq 1,8$ mg/dL o ≥ 2 mg/dL después de la rehidratación⁽¹⁵⁷⁾.

A continuación resumimos algunos estudios relacionados con el FRA en pancreatitis aguda, en algunos de ellos lo que se analizó fue el FO de origen renal.

Ljutic *et al.*⁽¹⁵⁸⁾ analizaron la prevalencia del FO renal en pacientes con pancreatitis aguda, así como los factores predictivos de mortalidad, estudiando retrospectivamente las historias de 554 pacientes con pancreatitis aguda. El 4,4% desarrollaron fallo renal y de éstos murieron el 58%. El fallecimiento se asoció a un incremento significativo del FO.

Herrera Gutiérrez *et al.*⁽¹⁵¹⁾ observaron en un estudio retrospectivo un 42% de FRA en pancreatitis aguda. Su aparición se relacionó de manera significativa con la alteración de los parámetros hemodinámicos, el índice APACHE II y la puntuación de Ranson. Una vez desarrollado, si el FRA fue pre-renal su mortalidad alcanzó el 46,4%, tras hipotensión mantenida fue del 71,4% y del 93,3% cuando se asoció al FO, mientras que en los pacientes sin FRA la mortalidad fue significativamente menor (6,8%). Estos mismos autores observaron que cuando el FRA precisó diálisis, la mortalidad se elevó hasta el 95%.

En el estudio prospectivo de Muddana *et al.* publicado en 2009⁽⁵²⁾ se analizó la relación entre la depleción del volumen intravascular y el desarrollo de necrosis pancreática así como su repercusión en las cifras de creatinina sérica. Observaron que los pacientes que alcanzaban cifras de creatinina >1,8 mg/dL tenían 35 veces más posibilidades de desarrollar necrosis, al igual que los pacientes con una BUN >27 mg/dL tenían un riesgo 7 veces mayor. El pico de creatinina >1,8 mg/dL a las 48 horas tenía una especificidad del 98,9%, VPP 93,3 y una sensibilidad del 41% para el desarrollo de necrosis pancreática. Es llamativo que los autores no observaron diferencias significativas en el desarrollo de necrosis en relación a la fluidoterapia, a pesar de que el grupo con necrosis recibió 1,5 litros de perfusión menos en las primeras 48 h.

Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ estudiaron de forma retrospectiva y multicéntrica el efecto del fracaso renal agudo en la mortalidad y estancia hospitalaria en pacientes con pancreatitis aguda grave ingresados en UCI. Para definir el fracaso renal utilizaron la definición de “Acute Kidney Injury Network” (AKIN). De 414 pacientes ingresados en UCI, 287 (69,3%) desarrollaron un FRA, siendo un 16,7% AKI I, 18,4% AKI II y 34,3% AKI III. Los pacientes con FRA tuvieron una mortalidad significativamente mayor que los pacientes sin FRA. Los factores de riesgo asociados a mortalidad entre los pacientes con pancreatitis aguda con FRA fueron: el síndrome compartimental, la sepsis, el síndrome de distrés respiratorio del adulto, el fallo multiorgánico, un APACHE II >8, AKI III y el tiempo de estancia hospitalaria.

Kes *et al.*⁽¹⁵³⁾ analizaron retrospectivamente las historias de 563 pacientes ingresados por pancreatitis aguda para evaluar la prevalencia de FRA, los factores de riesgo y la mortalidad. La prevalencia de FRA fue del 14%, pero sólo el 3,8% tuvieron un fallo renal aislado, que en el resto se asoció a fallo de otros órganos. Los pacientes que desarrollaron FRA tenían una edad significativamente más avanzada, enfermedades crónicas preexistentes (incluidos insuficiencia renal crónica), y desarrollaron también con más frecuencia FMO y complicaciones pancreáticas locales. La mortalidad fue del 74,7%, claramente más elevada que en los pacientes que no tuvieron fracaso renal agudo (7,4%). Así mismo, observaron que los pacientes que tuvieron fracaso renal agudo oligúrico y que necesitaron tratamiento para suplir el riñón, tuvieron un pronóstico extremadamente malo.

Cabala *et al.*⁽¹⁵⁹⁾ realizaron un estudio utilizando la uromodulina sérica (sUMOD) que es la principal proteína de la orina, como marcador de función renal. Aunque la sUMOD se correlacionó significativamente con la función renal en la fase temprana de la pancreatitis aguda, la medición de la sUMOD no permitió predecir de manera confiable la gravedad de la pancreatitis o el desarrollo de FRA.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Existen estudios acerca del fracaso renal agudo en pancreatitis aguda que demuestran que empeora el pronóstico, si bien es cierto también que no hemos encontrado estudios recientes y que la falta de uniformidad a la hora de definir el fracaso renal agudo ha llevado a conclusiones en ocasiones dispares.

Así, analizar el fracaso renal agudo en las primeras 48 horas de ingreso en la pancreatitis aguda en nuestro medio, diferenciando entre fracaso renal agudo y fallo orgánico renal, puede despejar algunas dudas al respecto. Comprobaremos cual es la prevalencia de fracaso renal agudo en las primeras 48 horas en pancreatitis aguda en nuestro medio, qué factores están asociados a la aparición de fracaso renal agudo y el impacto de éste sobre el pronóstico.

Desafortunadamente, no se dispone de tratamiento específico para la pancreatitis aguda que haya demostrado eficacia y el manejo durante los primeros días se basa en un tratamiento de soporte. El volumen de fluidos perfundidos en las primeras horas de la pancreatitis aguda es crucial para su evolución. En la actualidad, sigue sin estar clara la pauta de fluidoterapia más adecuada, si la “estándar basada en metas” o la “fluidoterapia intensiva” preconizada durante los últimos 20 años. Vamos a analizar el volumen de fluidos administrados en las primeras 24 horas y los balances hídricos de las primeras 24 horas, su relación con el desarrollo de fracaso renal agudo y la evolución de la pancreatitis aguda.

Otro aspecto que aporta este trabajo es emplear un biomarcador de fracaso renal como es la cistatina C para mejorar la detección del fracaso renal agudo en nuestros pacientes y por ende de gravedad en la pancreatitis aguda.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

El fracaso renal agudo es una complicación relativamente frecuente en las primeras horas de la pancreatitis aguda y condiciona una peor evolución clínica. Existen factores identificables asociados a dicho fracaso renal agudo. Asimismo se postula la cistatina C como un marcador precoz de fracaso renal agudo, útil para su detección temprana.

Por lo expuesto con anterioridad, nuestra hipótesis es que el fracaso renal agudo es una complicación relativamente frecuente de la pancreatitis aguda que condiciona una mayor gravedad de la pancreatitis y una peor evolución clínica. Por lo que analizar los factores asociados al desarrollo de fracaso renal agudo, su detección precoz y el consiguiente tratamiento, mejoran su pronóstico y en este sentido la utilización de la cistatina C puede ser útil para ello.

Objetivos

Objetivo principal

Identificar variables clínicas y analíticas relacionadas con el riesgo de desarrollar fracaso renal agudo en pacientes con pancreatitis aguda.

Objetivos secundarios

- 1) Calcular la prevalencia del fracaso renal agudo mediante la escala KDIGO en la pancreatitis aguda en nuestro medio.
- 2) Comparar la evolución clínica de la pancreatitis aguda en función del desarrollo o no de fracaso renal agudo durante las primeras 48 horas de ingreso:
 - Valorar y comparar la frecuencia de complicaciones locales y fallo orgánico en pacientes con pancreatitis aguda según presenten o no fracaso renal agudo.
 - Comparar el ingreso en la unidad de cuidados intensivos y mortalidad en función de la ausencia o presencia de fracaso renal agudo.
- 3) Analizar la influencia de la fluidoterapia de las primeras 24 horas y el balance hídrico de las primeras 24 horas en el desarrollo de fracaso renal agudo y en la evolución de la pancreatitis aguda.
- 4) Determinar la utilidad de la cistatina C respecto a la creatinina en el diagnóstico precoz del fracaso renal agudo en los pacientes con pancreatitis aguda.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

1.1. Tipo de estudio

Se diseña un estudio de investigación clínica prospectivo, descriptivo, observacional, en el que los sujetos a estudio incluye a los pacientes que ingresan en el Hospital Clínico Universitario de Valencia con el diagnóstico de pancreatitis aguda.

1.2. Cálculo del tamaño de la muestra

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

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

De forma que la probabilidad de cometer un error mayor que $\epsilon = 0,05$ sea inferior a α , el tamaño muestral mínimo de acuerdo con la siguiente fórmula:

- Z = nivel de confianza
- p = probabilidad de éxito, o proporción esperada
- q = probabilidad de fracaso
- d = precisión (error máximo admisible en términos de proporción)

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

$$n = 1,96^2 \times p \times (1-p) / 0,05^2$$

En nuestro caso, si el objetivo perseguido es analizar la prevalencia de FRA en pancreatitis aguda que está en torno al 15%⁽³⁸⁾. Suponiendo para p un valor 0,15 (15%) de prevalencia de FRA en la pancreatitis aguda, que es el recogido en la literatura, para la población, resulta un n mínimo de 195 individuos. Dónde:

- n = tamaño muestral
- Z_a^2 = nivel de confianza, (si la seguridad es del 90%)
- p = proporción esperada (en este caso 15% = 0,15)
- q = probabilidad de fracaso: $1 - p = (1-0,15 = 0,85)$
- d = precisión (0,05)
- El tamaño muestral calculado sería de $n = 195$

2. Pacientes

La población objeto del estudio son los individuos mayores de 18 años que ingresan con el diagnóstico de pancreatitis aguda en el Departamento de Salud de Valencia-Hospital Clínico Universitario.

La muestra empleada para su análisis es hospitalaria y consta de los pacientes remitidos al servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

En el estudio se incluyen de forma consecutiva aquellos pacientes adultos que acuden al servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valencia por pancreatitis aguda y por tanto, son valorados por el servicio de Medicina Digestiva. Los pacientes que presentan varias pancreatitis agudas durante el transcurso del estudio se incluyen tantas veces como episodios contabilicen.

2.1. Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados de pancreatitis aguda.

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

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

2.2. Criterios de exclusión

Se excluyen del estudio:

- Negativa del paciente a participar en el estudio.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Pacientes con edad inferior a 18 años.
- Episodios de reagudización de pancreatitis crónica previamente diagnosticada.

2.3. Periodo de recogida de datos

El periodo de estudio fue un total de 15 meses, recogido en dos periodos: del 1 de marzo de 2010 al 30 de noviembre del 2010 y desde el 1 de febrero del 2011 hasta el 31 de julio del 2011.

3. Datos del estudio

3.1. Método de reclutamiento y registro de datos

Se efectúa de forma consecutiva sistemática: a su llegada a Admisión de Urgencias, los pacientes son valorados inicialmente por un facultativo del servicio de Urgencias, que tras una primera evaluación (clínica, analítica y en ocasiones radiológica) diagnostica o establece la sospecha diagnóstica de una pancreatitis aguda. Lo comunica en cada caso al facultativo especialista de Digestivo y éste procede a confirmar el diagnóstico, ajustar el tratamiento y completar el ingreso en sala de Medicina Digestiva o en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) si fuera necesario, previa valoración del caso por los facultativos de Medicina Intensiva.

Durante el ingreso se procede al tratamiento según el protocolo establecido de acuerdo a las "Guías de Práctica Clínica" y a la recogida de datos clínicos, analíticos y radiológicos disponibles en cada momento a lo largo del tiempo de duración del estudio. Al alta hospitalaria, los pacientes con pancreatitis aguda leve de origen biliar son remitidos directamente a consultas externas de cirugía y el resto de los pacientes (pancreatitis aguda moderada o grave de cualquier etiología y pacientes con pancreatitis aguda de origen no biliar o causa no filiada) son valorados y estudiados en consultas externas de Medicina Digestiva.

3.2. Procedimiento

A continuación se describen los datos clínicos valorados, los sistemas de evaluación de gravedad, así como los protocolos terapéuticos y de diagnóstico etiológico utilizados. Finalmente, especificamos las variables utilizadas para la realización del estudio.

3.2.1. Datos de la anamnesis

- Características del cuadro clínico (localización del dolor abdominal, clínica de íleo parálítico asociado, fiebre...), momento del inicio del dolor abdominal, así como existencia de una sintomatología previa similar.
- Existencia de enfermedades crónicas y antecedentes patológicos, así como antecedentes familiares de patología pancreática.
- Hábitos tóxicos (alcohol y tabaco) detallando número de cigarrillos/día, cantidad de alcohol ingerido por día (calculado en gramos/día) y tiempo de evolución en años.
- Toma de fármacos.

3.2.2. Datos registrados de la exploración física

- Valoración subjetiva del estado general del paciente al ingreso y diaria durante su estancia hospitalaria, clasificándolo en bueno, regular o mal estado general.
- Toma de constantes (tensión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura, diuresis, saturación oxígeno). Control diario en todos los pacientes hasta el alta hospitalaria o el fallecimiento del paciente.
- Exploración cardiorrespiratoria del paciente al ingreso y diario durante su ingreso hospitalario, prestando especial atención a signos precoces de insuficiencia respiratoria y estasis pulmonar.
- Exploración abdominal, que incluye la palpación diaria valorando la presencia de dolor abdominal, defensa abdominal a la palpación, presencia de signos de empastamiento epigástrico o signos de irritación peritoneal; presencia de distensión abdominal y/o disminución de los ruidos hidroaéreos secundario a íleo parálítico.
- La mayoría de los pacientes fueron pesados y tallados y con los datos obtenidos se calculó el IMC siguiendo la fórmula: $IMC: \text{Peso (kg)}/\text{Talla (m)}^2$.

3.2.3. Pruebas complementarias

- A todos los pacientes se les realizó a su llegada a Urgencias y a las 24 horas del ingreso una analítica de sangre con gasometría arterial o venosa.
- El estudio radiológico en urgencias incluyó radiografías simples de tórax y abdomen en el momento del ingreso.
- Ecografía abdominal en las primeras 24 horas desde la llegada a urgencias, valorando la presencia de litiasis biliar y/o coledocolitiasis.
- Se realizó TC abdominal con contraste endovenoso (excepto contraindicaciones al mismo) preferiblemente a partir del tercer día de ingreso, salvo si existió indicación para la realización de un TC urgente. Ante la presencia de signos y síntomas de empeoramiento clínico del paciente, fiebre, leucocitosis en aumento, o clínica de sepsis en general, fundamentalmente a partir de la segunda semana de evolución de la pancreatitis aguda, se realizó TC abdominal para valorar complicaciones y en el caso de objetivar necrosis pancreática y/o colecciones, se evaluaba la indicación y el momento adecuado para la realización de drenaje percutáneo o endoscópico y al mismo tiempo se obtenía muestra para cultivo.

3.2.4. Estimación pronóstica del episodio de pancreatitis aguda

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

- Tenía una puntuación en el sistema multifactorial de Ranson ≥ 3 puntos y/o
- Presentaba impresión clínica de gravedad según el criterio del facultativo responsable y/o
- Elevación máxima de la PCR en las primeras 48 horas ≥ 150 mg/L y/o
- Índice de severidad de TC > 3 ⁽⁸¹⁾.
- Se evaluó el desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las primeras 48 horas: Se define como la presencia de dos o más de los siguientes criterios: Frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos/minutos, frecuencia respiratoria mayor de 20/minuto o $\text{paCO}_2 > 32$ mmHg, temperatura $> 38^\circ\text{C}$ o $< 36^\circ\text{C}$, Leucocitos $> 12000/\text{mL}$ o leucocitos $< 4000/\text{mL}$ o > 10 % formas inmaduras⁽⁴⁸⁾. El desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), se

sub-clasificó: siendo transitoria (duración menor de 48 horas) y persistente (SIRS que dura más de 48 horas).

3.2.5. Protocolo etiológico

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

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

3.2.6. Protocolo terapéutico general

- Dieta absoluta al ingreso.
- Tratamiento del dolor.
- Reposición hídrica bajo control del balance hídrico diario, variando el volumen de acuerdo a la edad, comorbilidad del paciente y presencia de signos de pérdida de volemia. En puertas de urgencias se evalúa al paciente con pancreatitis aguda. En función de la edad, comorbilidades (cardiopatía, neumopatía, etc) y presencia de signos de pérdida de volemia (deshidratación de mucosas, taquicardia, presencia de vómitos, oliguria, hemoconcentración) se calcula el volumen de fluidos a perfundir en las próximas 24 horas. Los pacientes se evaluaron cada 12 horas, modificando la pauta de fluidos, según evolución clínica.
- El cálculo del balance hídrico ([fig.6](#)) se hace de la siguiente forma: aportes - pérdidas. Siendo los aportes (fluidoterapia, fluidos de medicación, hemoderivados, nutrición oral o enteral) y las pérdidas (diuresis, pérdidas gastrointestinales, drenajes, pérdidas

insensibles). Las pérdidas insensibles: 10 mL/Kg de peso a lo que hay que añadir 500 mL/día atribuidos a sudor si el paciente tiene fiebre >37,8°C.



Figura 6. Balance hídrico: aportes-pérdidas

*Pérdidas insensibles: 10 mL/kg de peso a lo que hay que añadir 500 mL/día atribuidos a sudor si el paciente tiene fiebre >37,8°C.

- Alimentación con nutrición enteral a través de sonda naso-yeyunal colocada por vía endoscópica en los pacientes con pancreatitis aguda con pronóstico de pancreatitis aguda grave en los que se previó la posibilidad de ausencia de ingesta oral durante más de cinco días.
- CPRE en las primeras 48 horas del ingreso en el caso de pancreatitis aguda asociada con colédoco-litiasis y colangitis.
- No se administró antibiótico profiláctico en la predicción de pancreatitis aguda grave o en la pancreatitis aguda necrotizante. Se pautó tratamiento antibiótico ante sospecha de infección pancreática o aparición intercurrente de infección extrapancreática de cualquier localización (pulmonar, urinaria, vía venosa periférica, colecistitis aguda, colangitis, etc).
- Las indicaciones de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos fueron el desarrollo de fallo multiorgánico, la necesidad de ventilación invasiva, oligoanuria a pesar de reposición hidroeléctrica, el shock mantenido que no respondió a expansores plasmáticos.
- En caso de sospecha de necrosis pancreática infectada, la primera indicación fue un manejo conservador practicando drenaje endoscópico y/o percutáneo, y al mismo tiempo se obtenía muestra para el cultivo bacteriológico. Si las condiciones clínicas del paciente lo permitían, el drenaje (sobre todo en el caso del drenaje endoscópico), se practicó cuando la necrosis infectada se había coleccionado. En el caso de no respuesta a este manejo conservador, se realizó necrosectomía quirúrgica.

4. Variables analizadas

4.1. Datos demográficos

- Edad
- Sexo

4.2. Datos clínicos

- Número de horas que el paciente presentaba dolor abdominal a su llegada a urgencias
- Toma de fármacos: Se especifica si toman estatinas, anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)

4.2.1. Datos clínicos del paciente a su llegada a puertas de urgencia

- Temperatura (°C)
- Tensión arterial (mmHg)
- Frecuencia cardiaca (latidos/minutos)
- Saturación de oxígeno (%)
- Auscultación cardiorrespiratoria: Desglosada en normal, crepitantes, arritmia
- Abdominal: Normal, íleo
- Exploración miembros inferiores: Normal o edemas

4.2.2. Datos clínicos del paciente a las 24 horas

- Temperatura (°C)
- Tensión arterial (mmHg)
- Frecuencia cardiaca (latidos/minutos)
- Saturación de oxígeno (%)
- Auscultación cardiorrespiratoria: Desglosada en normal, crepitantes, arritmia
- Abdominal: Normal, íleo
- Exploración miembros inferiores: Normal o edemas

4.2.3. Datos clínicos del paciente a las 48 horas del ingreso

- Temperatura (°C)
- Tensión arterial (mmHg)
- Frecuencia cardiaca (latidos/minutos)
- Saturación de oxígeno (%)
- Auscultación cardiorrespiratoria: Desglosada en normal, crepitantes, arritmia
- Abdominal: Normal, íleo
- Exploración miembros inferiores: Normal o edemas

4.3. Factores de riesgo

4.3.1. Comorbilidad previa

Hemos definido como comorbilidad la presencia de las enfermedades más habituales y relevantes, subsidiarias de descompensación o que pueden afectar a la evolución de la pancreatitis aguda. Las enfermedades incluidas como comorbilidades son: la hipertensión arterial, la diabetes, la cirrosis, la cardiopatía, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la insuficiencia renal crónica, la neoplasia y otras enfermedades (donde se incluyen otras patologías crónicas).

Se utiliza el índice de comorbilidad de Charlson ([tabla 18](#)) que predice la mortalidad a un año. A cada condición se le asigna una puntuación de 1, 2, 3 o 6 dependiendo del riesgo de fallecer asociado a esta condición. Después se suman las puntuaciones y se da una puntuación total que predice la mortalidad. Se considera que un paciente tiene alta comorbilidad cuando tiene un índice de Charlson de ≥ 2 puntos.

Tabla 18. Índice de comorbilidad de CHARLSON

ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	
INFARTO DE MIOCARDIO (SE EXCLUYE CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS)	1
ENFERMEDAD CORONARIA	1
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA	1
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA (INCLUYE ANEURISMA DE AORTA 6 CM)	1
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	1
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	1
ALCOHOLISMO	1
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA	1
ARRITMIA	1
DEMENCIA	1
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	1
ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO	1
ULCUS PÉPTICO	1
HEPATOPATÍA LEVE (SIN HIPERTENSIÓN PORTAL INCLUYE HEPATITIS CRÓNICA)	1
DIABETES MELLITUS SIN EVIDENCIA DE AFECTACIÓN DE ÓRGANOS DIANA	1
HEMIPLEJIA	2
ENFERMEDAD RENAL MODERADA-SEVERA	2
DIABETES CON AFECTACIÓN DE ÓRGANOS DIANAS (RETINOPATÍA, NEFROPATÍA, ETC.)	2
TUMOR SIN METÁSTASIS (EXCLUIR SI > 5 AÑOS DESDE EL DIAGNÓSTICO)	2
LEUCEMIA (AGUDA O CRÓNICA)	2
LINFOMA	2
ENFERMEDAD HEPÁTICA MODERADA O SEVERA	3
TUMOR SÓLIDO CON METÁSTASIS	6
SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA	6

4.3.2. Índice de masa corporal

Se calcula el IMC siguiendo la fórmula: $\text{Peso(kg)}/\text{Talla(m)}^2$. Se clasificó en cuatro categorías, según los valores propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ([tabla 19](#)).

Tabla 19. Clasificación ponderal en función de los valores del índice de masa corporal

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (KG/M ²)	
<18	BAJO PESO
18-24,9	NORMAL
25-29,9	SOBREPESO
≥30	OBESO

4.4. Etiología

- **Biliar.** Todo episodio de pancreatitis aguda en el que se ha objetivado litiasis biliar en una prueba de imagen (ecografía, TC, RM o ecoendoscopia).
- **Etílica.** Se consideró etiología etílica cuando la ingesta de alcohol era mayor de 40 gr/día en mujeres y 60 gr/día en hombres, durante un periodo de 5 años.
- **Hipertrigliceridemia.** Se considera que la pancreatitis aguda es secundaria a hipertrigliceridemia cuando la cifra de triglicéridos es ≥ 1000 mg/dL al ingreso y/o el suero es lipémico en analítica Urgencias, en ausencia de otras causas.
- **Post-CPRE postoperatoria.** Existencia de fenómeno causa-efecto de cada una de estas circunstancias.
- **Fármacos.** Toma de fármacos con capacidad pancreato-lesiva demostrada sin objetivar otra posible etiología.
- **Páncreas divisum.** Hallazgos compatibles en la S-CPRM, habiéndose descartado otras etiologías.
- **Neoplasia de páncreas.** Presencia de proceso neoplásico confirmado por prueba de imagen (TC y/o RM y/o Ecoendoscopia).
- **Idiopática.** Si tras un exhaustivo estudio etiológico no se averiguó la causa de la pancreatitis aguda.

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

4.5. Datos analíticos

Se valoró la analítica en Urgencias y la analítica a las 24 horas. En los casos en los que se practicó una analítica a las 48 horas, también se registró.

4.5.1. Analítica al ingreso

- Hemograma: leucocitos ($\times 10^6/L$), neutrófilos (%), hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), plaquetas ($\times 10^6/L$)
- Glucosa (mg/dL), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), GOT (UI/L), LDH (UI/L), amilasa (UI/L), proteínas totales (g/dL), calcio corregido (mg/dL)

- Proteína C Reactiva (PCR) (mg/L)
- Cistatina C (mg/L)

4.5.2. Analítica a las 24 horas

- Hemograma: leucocitos ($\times 10^6/L$), neutrófilos (%), hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), volumen corpuscular medio (VMC), plaquetas ($\times 10^6/L$)
- Glucosa (mg/dL), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), GOT (UI/L), GPT (UI/L), GGT (UI/L), FA (UI/L), LDH (UI/L), proteínas totales (g/dL), calcio corregido (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), amilasa (UI/L), lipasa (UI/L), bilirrubina total (mg/dL), y directa (mg/dL), albumina (mg/dL), colesterol (mg/dL), ferritina (mg/dL), transferrina (mg/dL), fibrinógeno, VSG, proteínas totales mg/dL, sodio, potasio, velocidad sedimentación globular (VSG), exceso de bases (mEq/L)
- PCR (mg/L)
- Cistatina C (mg/L)

4.5.3. Analítica a las 48 horas

- Hemograma: leucocitos ($\times 10^6/L$), neutrófilos (%), hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), plaquetas ($\times 10^6/L$)
- Glucosa (mg/dL), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL)
- PCR (mg/L)
- Cistatina C (mg/L)

4.5.4. Creatinina basal

Se considera creatinina basal la última creatinina medida antes del episodio de pancreatitis aguda, hasta un máximo de dos años antes⁽¹⁶⁰⁾.

4.5.5. Creatinina máxima

Se considera creatinina máxima (mg/dL) el valor mayor de la creatinina durante las primeras 48 horas del episodio de pancreatitis aguda.

4.5.6. Creatinina al año

Se considera creatinina al año (mg/dL) el valor basal de la creatinina medida un año después del episodio de pancreatitis aguda.

4.6. Fluidoterapia y balance hídrico

Se considera fluidoterapia de las primeras 24 horas, el volumen de fluidos que se pautan para infundir en las primeras 24 horas. El primer día de ingreso en sala de hospitalización contabilizado hasta las 23:59 horas se estableció como día 1 de ingreso. Las horas que el paciente permanece ingresado el día 1 son variables, dependiendo de la hora en la que el paciente acudía al hospital. Además, el paciente podía pasar muchas horas del primer día en Puertas de Urgencias, según fuera la disponibilidad de camas en la sala de hospitalización. La infraestructura de Urgencias, la sobrecarga asistencial y el personal de enfermería no podían controlar estrictamente la diuresis en cada caso. Por ello, se empieza a calcular el balance hídrico cuando el paciente ya está ingresado, denominándose balance hídrico de las primeras 24 horas.

Para analizar la influencia del volumen de fluidos administrado durante las primeras 24 horas, clasificamos los pacientes en tres grupos, en función del cuartil del volumen de fluidos administrado. a) Menor o igual al primer cuartil, b) entre el segundo y tercer cuartil, c) mayor del tercer cuartil. Para analizar el balance hídrico a las 24 horas, al igual que en la fluidoterapia de las primeras 24 horas, se subdivide en tres grupos: A,B y C en función de los cuartiles y además se analizan diferentes ítems comparando las medias.

4.7. Factores pronósticos de pancreatitis aguda

4.7.1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Se considera que un paciente tiene síndrome de respuesta inflamatoria sistémica cuando presenta al menos dos de los siguientes hallazgos: Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) o ($<36^{\circ}\text{C}$), taquipnea (>20 respiraciones por minuto) o $\text{pCO}_2 < 32$ mmHg, taquicardia (>90 latidos por minuto). leucocitosis (>12000 leucocitos/cc) o leucopenia (<4000 leucocitos/cc) o desviación izquierda (recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica $>10\%$). Se analiza la presencia de SIRS durante los 3 primeros días de ingreso. Se considera que el paciente presenta SIRS transitorio cuando su duración es ≤ 48 horas y SIRS persistente, cuando dura >48 horas. En caso de

fallecimiento en las primeras 48 horas se considera que el SIRS es persistente.

4.7.2. Ranson

Se calculan los criterios de Ranson en cada uno de los casos (tabla 6). Se creó una variable en la base de datos que subclasifica en Ranson <3 (predicción de pancreatitis aguda leve) y Ranson ≥3 (predicción de pancreatitis aguda grave).

4.8. Fracaso renal agudo

Se calcula en cada caso la existencia de fracaso renal agudo en las primeras 48 horas de ingreso. Para ello se eligió la clasificación “*Kidney Disease Improving Global Outcomes*” (tabla 15)⁽¹⁰⁸⁾, que permite diagnosticar el FRA hasta los 7 días, si bien en este estudio se ha utilizado un criterio temporal de 48 horas días. Se define como FRA según KDIGO si cumple alguno de los siguientes: aumento de la creatinina sérica ≥0,3 mg/dL en 48 horas, incremento de la creatinina en ≥1,5 veces su basal en 7 días u oligoanuria (diuresis <0,5 mL/kg/h en 6 horas).

Se realiza subclasificación según el grado de FRA en KDIGO 1, 2 y 3:

-KDIGO1: incremento de 1,5-1,9 veces la creatinina basal o aumento de la creatinina basal ≥0,3 mg/dL.

-KDIGO2: incremento 2,00-2,99 la creatinina basal o >100-199% en la creatinina basal.

-KDIGO3: incremento ≥3 respecto de la creatinina basal o ≥200% en la creatinina basal o Cr sérica ≥4 mg/dL o inicio de tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis).

No requirieron hemodiálisis ningún paciente del estudio.

4.9. Fallo orgánico

El fallo orgánico (FO) se definió siguiendo los criterios y las definiciones de la clasificación de Atlanta de 2012⁽¹⁾ que define el fallo orgánico como una puntuación de dos o más en el sistema de puntuación de Marshall modificado:

Shock: Hipotensión (presión arterial sistólica <90 mmHg).

Fallo de origen renal: (creatinina sérica >2 mg/dL tras una adecuada reposición de líquidos).

Insuficiencia respiratoria: PaO₂ <60 mmHg basal (sin oxígeno suplementario).

4.9.1. Sub clasificación del fallo orgánico

Se definió como:

Fallo orgánico de inicio: La presencia de FO que se desarrolla durante las primeras 48 horas de ingreso.

Fallo orgánico tardío: El que aparece pasadas las 48 horas de ingreso.

Fallo orgánico transitorio: El que tiene una duración menor o igual a 48 horas.

Fallo orgánico persistente: Fallo orgánico que dura más de 48 horas.

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

4.9.2. Tipos de fallo orgánico

Se registra el tipo de FO que se produce en cada caso: fallo orgánico renal, shock y/o insuficiencia respiratoria. O si bien han tenido combinación de dos o más de los mismos, lo que se define como fracaso multiorgánico.

4.10. Estudio radiológico

Con el TC se evalúa el Índice de severidad de TC (ISTC) como parámetro predictor de pronóstico de pancreatitis aguda y las complicaciones locales.

- Índice de severidad de TC ([tabla 20](#)).

Tabla 20. *ISTC. Valoración del grado de Balthazar más el grado de necrosis. Índice de severidad*

GRADO	PUNTUACIÓN	NECROSIS	PUNTUACION
A	0	0	
B	1	0	
C	2	<30%	2
D	3	30-50%	4
E	4	>50%	6

(0-3 Bajo, 4-6 Medio, 7-10 Alto) (ISTC: Índice de severidad de TC)

- Se valoró la presencia de necrosis pancreática, determinando el porcentaje de la glándula afecto.
- Se consideró de buen pronóstico una puntuación ISTC ≤ 3 .

4.11. Complicaciones locales

Para el estudio descriptivo de toda la cohorte, se analizaron la complicaciones locales siguiendo los criterios de la conferencia de Atlanta de 2012⁽¹⁾. Las complicaciones locales se clasifican en:

- Colecciones líquidas agudas peri-pancreáticas: Acumulación de líquido (sin pared) que se produce en las fases iniciales, localizadas en páncreas y región peri-pancreática (primeras 4 semanas tras la pancreatitis aguda). Se han considerado los grado D y E de Balthazar, sin necrosis.
- Pseudoquiste pancreático.: Colección de líquido pancreático delimitada por una pared de tejido fibroso que para su formación requiere al menos 4 semanas. Se incluyen aquellos casos con pseudoquistes que no asocian necrosis.
- Colección necrótica aguda (estéril o infectada) pancreática y/o peripancreática: Colección pancreática y/o peripancreática con contenido variable de restos necróticos en las primeras 4 semanas tras la pancreatitis aguda. Puede ser estéril o infectada.
- Necrosis tabicada (estéril o infectada) (WON acrónimo en inglés de *walled off necrosis*): Es una colección madura, cuando la necrosis del páncreas y/o peri pancreática ha desarrollado una pared inflamatoria bien definida. Ocurre generalmente pasadas las 4 semanas del inicio de la pancreatitis aguda.

El diagnóstico de infección (necrosis infectada) de una colección necrótica aguda o de un WON se estableció mediante cultivo de muestra obtenida durante el drenaje (o más raramente por PAAF diagnóstica) y/ o por el hallazgo de gas en su interior visualizado en el TC.

Para realizar el estudio comparativo entre los pacientes que desarrollaron o no FRA, las complicaciones locales se agregaron y se clasificaron en: colecciones agudas y necrosis pancreática y/o peripancreática.

4.12. Ingreso en UCI

Se reclutan los casos de pancreatitis aguda que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos, bien desde Urgencias o bien desde sala de hospitalización por empeoramiento clínico. La variable de ingreso en UCI se considera un indicador de pancreatitis grave, en el estudio estadístico se utiliza para valorar la gravedad.

4.13. Mortalidad y causa de fallecimiento

Durante el seguimiento se registra qué pacientes fallecen durante el ingreso hospitalario y la causa del mismo.

4.14. Tiempo de estancia hospitalaria global

El tiempo de estancia hospitalaria global se cuantificó en días y engloba el total de días de hospitalización, incluye el tiempo que permanece en UCI.

5. Metodología

5.1. Metodología del análisis de cistatina C

La concentración de cistatina C se determinó en suero mediante un método inmunonefelométrico en un nefelómetro BNII (Siemens Healthcare Diagnostics) (Fig.7).

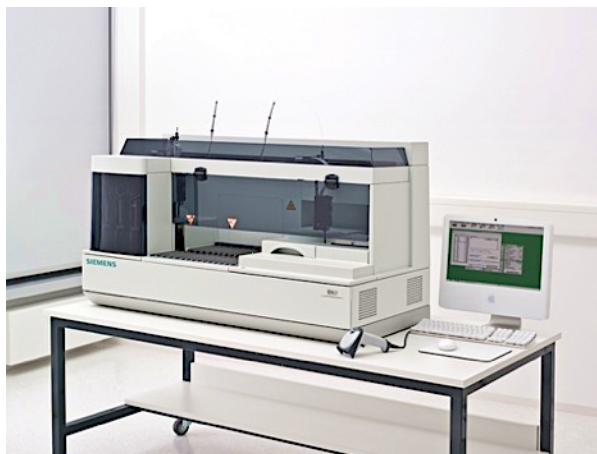


Figura 7. Nefelómetro BNII (Siemens Healthcare Diagnostics)

El reactivo consiste en una suspensión de partículas de poliestireno recubiertas con 0,03 g/L de anticuerpos de conejo contra cistatina C humana. Un reactivo adicional contiene inmunoglobulina de conejo (14 g/L) en solución tamponada y otro reactivo consiste en una solución acuosa de polietilenglicol sorbitan monolaureato (85 g/L) y polietilenglicol éter (27 g/L). La concentración de cistatina C se calibró en relación con una cistatina C purificada.

Se emplearon 2 muestras para control de calidad analítica en cada ensayo a dos niveles de concentración. Se trata de liofilizados de poligelina con proteínas de orina de origen humano. La concentración de cistatina C después de la reconstitución de los controles viene asignada por el fabricante. Con el método nefelométrico utilizado (figura 8) el intervalo de referencia para la concentración de cistatina C en suero de adultos es de 0,53-0,95 mg/L.

5.2. Principio del método

Las partículas de poliestireno cargadas con anticuerpos específicos contra cistatina C humana forman agregados al mezclarse con las muestras que contienen cistatina C. Estos agregados van a dispersar la luz incidente. La intensidad de la dispersión es proporcional a la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La valoración se hace mediante comparación con un estándar de concentración conocida.

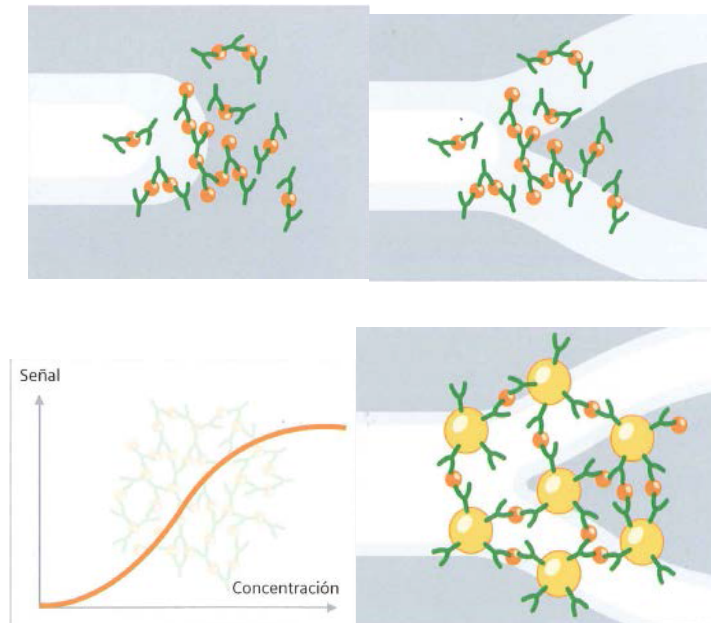


Figura 8. Principio de la nefelometría

Un haz de luz con una longitud de onda de 840 nm pasa a través de una cubeta que contiene el complejo antígeno-anticuerpo. B. La nefelometría mide la cantidad de luz dispersada por el complejo antígeno-anticuerpo. C. La cantidad de luz dispersada es proporcional a la concentración de los complejos antígeno-anticuerpos presentes en la muestra en un amplio intervalo de concentración. D. La sensibilidad se puede incrementar mediante las partículas de látex recubiertas con anticuerpos o antígenos.

5.3. Metodología del análisis de creatinina

La creatinina plasmática se determinó a partir de métodos enzimáticos en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario de Valencia. En ese momento no se utilizaba un método estandarizado conmutable y con trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica (Isotope-Dilution Mass Spectrometry, IDMS).

6. Aspectos éticos

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la “Declaración de Helsinki” (Declaración de Helsinki 2008). El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo que aseguran el cumplimiento de las normas de “Buena Práctica Clínica”, tal como se describe en las “Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica 1996”.

Los pacientes incluidos en el estudio no fueron sometidos a ninguna consideración experimental. Por ello, los pacientes incluidos en el presente estudio no presentaron ningún riesgo adicional por su participación en el mismo, ni tampoco por su rechazo a participar.

Los datos de pacientes registrados como resultado de este estudio se consideraron confidenciales y fueron utilizados con el único propósito de satisfacer los objetivos de investigación. Los datos de carácter personal fueron tratados con el grado de protección adecuado, según el Real Decreto 994/1999 de 11 de junio, tomándose las medidas de seguridad necesarias para evitar su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado por parte de terceros que lo puedan utilizar para finalidades distintas a las que han sido solicitados al usuario.

Su elaboración fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

7. Estadística

A lo largo del estudio todos los datos obtenidos tanto clínicos como analíticos fueron introducidos en una base de datos IBM SPSS Statistics versión 20.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL. USA) con la identificación anonimizada para ser analizados. Se analizaron de forma descriptiva todos los pacientes con pancreatitis aguda y se realizó un análisis comparativo entre la cistatina C y los diferentes parámetros analíticos/clínicos que se emplean para predecir el FRA y la gravedad de la pancreatitis aguda. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes valorando las diferencias entre estas variables mediante el test de Chi cuadrado. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas valores de $p \leq 0,05$. Se presentaron análisis de regresión logística, entre otros para determinar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de FRA en pacientes con pancreatitis aguda.

7.1. Metodología estadística

7.1.1. Estudio descriptivo

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de la muestra, en el que las diferentes variables fueron agrupadas en las siguientes categorías:

1. Factores demográficos
2. Etiología
3. Duración del dolor a su llegada a urgencias
4. Factores de riesgo
5. Factores pronósticos de pancreatitis aguda
6. Fluidoterapia y balance hídrico a las 24 horas
7. Fallo orgánico
8. Estudio radiológico
9. Complicaciones locales
10. Desarrollo de fracaso renal agudo durante las primeras 48 horas en pancreatitis aguda
11. Valores de la creatinina sérica y de la cistatina C
12. Ingreso en UCI
13. Clasificación de gravedad de la pancreatitis aguda
14. Mortalidad

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas. Las variables cuantitativas se valoraron mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Para muestras de distribución normal, según el análisis de Kolmogorov-Smirnov, se emplearon la media y la desviación estándar (media \pm desviación estándar), en caso de muestras que no satisficieran los criterios de normalidad, se sustituyó la media por la mediana como medida de tendencia central y como medida de dispersión el rango intercuartílico.

7.1.2. Estudio analítico

En primer lugar se examinaron las diferencias entre grupos (FRA vs no FRA). Se analizaron las diferencias entre los dos grupos siguiendo el orden del análisis descriptivo. Se estudió la relación de la fluidoterapia con el desarrollo de complicaciones y con el hematocrito.

Para la comparación de medias se utilizó el test de la T de Student para datos independientes, o el test de Welch si las varianzas fueron heterogéneas, según el test de Levene. Cuando se compararon datos cuantitativos los datos que según el análisis de Kolmogorov-Smirnov siguieron la normalidad se presentan como media \pm desviación estándar (DE). Los datos que no siguieron la normalidad se presentan como mediana y entre el rango (intervalo valor mínimo-valor máximo), la p calculada con la prueba no paramétrica de Mann-Withney. Para la asociación entre variables cualitativas se empleó la prueba Chi cuadrado, así como el cálculo de medidas de efecto (odds ratio [OR] para las variables categóricas y diferencias de medias para las variables cuantitativas).

En segundo lugar se analizó la influencia del volumen de fluidos infundido en las primeras 24 horas y del balance hídrico a las 24 horas en el desarrollo de FRA y en la evolución de la pancreatitis aguda. Para realizar este análisis se dividió la fluidoterapia de las primeras 24 horas y el balance hídrico a las 24 horas, en tres subgrupos: a) menor o igual al primer cuartil, b) entre el segundo y tercer cuartil, c) mayor del tercer cuartil. Además en los balances hídricos se analizaron las diferencias en las medias para valorar el secuestro de fluidos en determinados ítems. Para el análisis estadístico los valores se representaron en número total (n) y porcentaje (%) para variables dicotómicas, la significación estadística p realizando un Chi-cuadrado de Pearson, excepto en las variables continuas no paramétricas, que se representaron con la mediana y el rango, la p con H de Kruskal-Wallis. Se calculó el riesgo y la odds ratio [OR], para las variables dependientes (aquellas que pueden ser influenciadas por la fluidoterapia) realizando regresión logística binaria.

Para establecer las variables que se asociaron con la presencia de fracaso renal agudo en pancreatitis aguda, se realizó un análisis multivariante de regresión logística en el que se incluyeron todas las variables que resultaron significativas en el análisis univariante y las de reconocida relevancia clínica.

Para evaluar los factores asociados a mortalidad en pancreatitis aguda, se realizó análisis univariante. No se realizó análisis multivariante porque la n de fallecidos fue baja y además en el análisis se “perdían” los pacientes que fallecían en las primeras 24-48 horas a los que les faltaban datos.

Se construyeron curvas ROC para analizar la capacidad diagnóstica de la primera determinación de creatinina y de cistatina C para identificar al subgrupo de pacientes que presentaría FRA.

RESULTADOS

1. Análisis descriptivo del grupo

Durante el período de inclusión, se reúne un total de 221 casos de pancreatitis aguda. Se excluyeron del estudio los episodios de pancreatitis aguda sobre pancreatitis crónica y los pacientes menores de 18 años.

De los 221 casos recogidos, 207 son episodios primarios de pancreatitis agudas y 14 casos son episodios de recidiva. De ellos hay un paciente que tiene 3 episodios (uno primario y dos recidivas). El número total de pacientes estudiados es 207.

1.1. Factores demográficos

1.1.1. Edad

La edad mediana del grupo estudiado fue de 68 años, la media de 63,48 años con unos valores que abarcaron desde los 19 años a los 96 años. En la [figura 9](#) se recoge la distribución de los rangos de edad por cuartiles y en la [figura 10](#) se representa la distribución de edad por frecuencias.

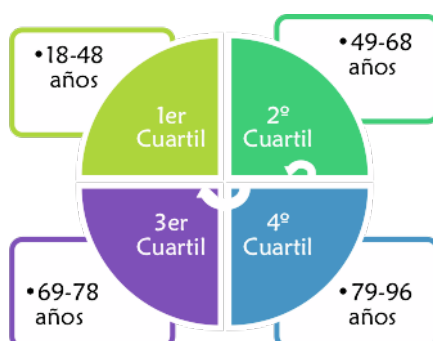


Figura 9. Distribución de rangos de edad en cuartiles

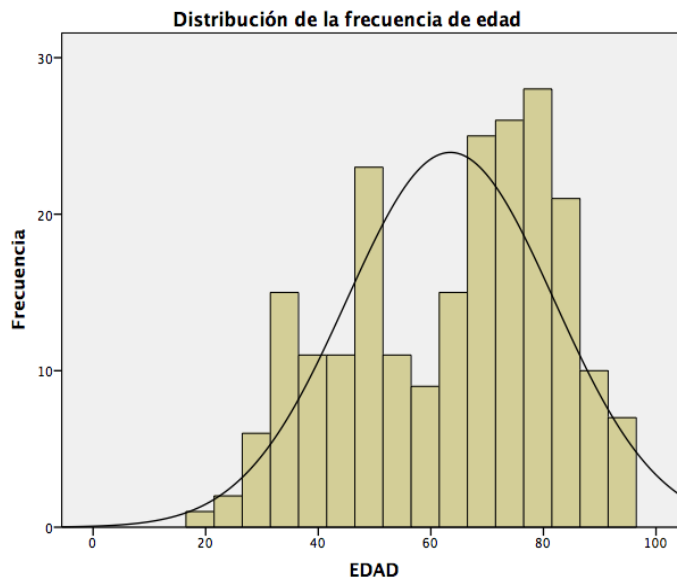


Figura 10. Distribución de la edad en pacientes con pancreatitis aguda y representación de la distribución normal

1.1.2. Sexo

La distribución por sexos se repartió entre 119 (53,8%) hombres y 102 (46,2%) mujeres (fig. 11).

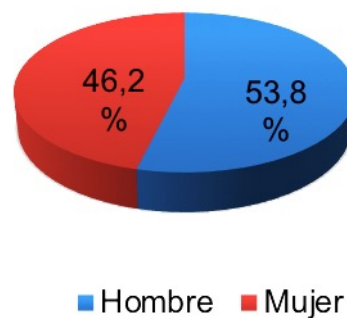


Figura 11. Distribución por género (en porcentaje)

El análisis de la edad entre los dos géneros, reveló una diferencia significativa en su distribución, con una mediana de 62 años entre los hombres y de 71 años entre las mujeres ($p < 0,05$).

1.2. Etiología

La etiología de los episodios de pancreatitis aguda de nuestro estudio se representa en la **figura 12**. Presentaron un origen biliar 142 pacientes, 33 eran de origen etílico, 2 pacientes tuvieron un origen mixto etílico e hipertrigliceridemia. En 25 pacientes no se pudo filiar el origen de la pancreatitis aguda a pesar de realizarse un exhaustivo estudio.

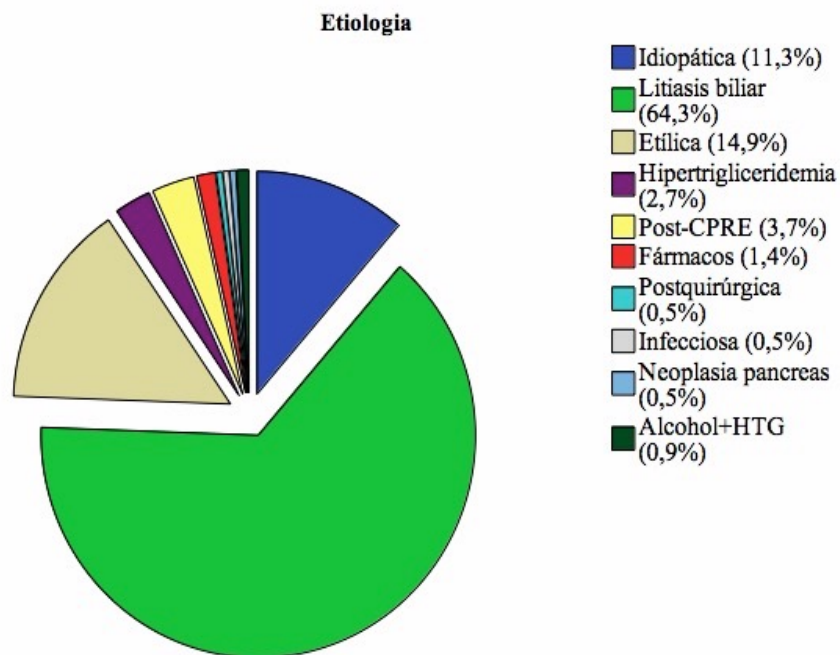


Figura 12. Proporción de pacientes con pancreatitis aguda según etiología

El análisis de la etiología de la pancreatitis aguda por edad, mostró un predominio de la etiología biliar en los cuatro cuartiles de edad. De los pacientes con etiología biliar la distribución en cada cuartil de edad en porcentajes fue (39%, 62,1%, 69,4%, 89,1%) respectivamente. Se observó que en los paciente más añosos la etiología biliar es mayoritaria ($p < 0,001$). Por otro lado, ocurre al inverso con la etiología etílica, cuyos porcentajes en cada cuartil de edad se distribuyen así (33,9%, 15,5%, 6,12%, 1,8%) respectivamente (**fig.13**). La etiología etílica fue más frecuente en pacientes jóvenes ($p < 0,001$).

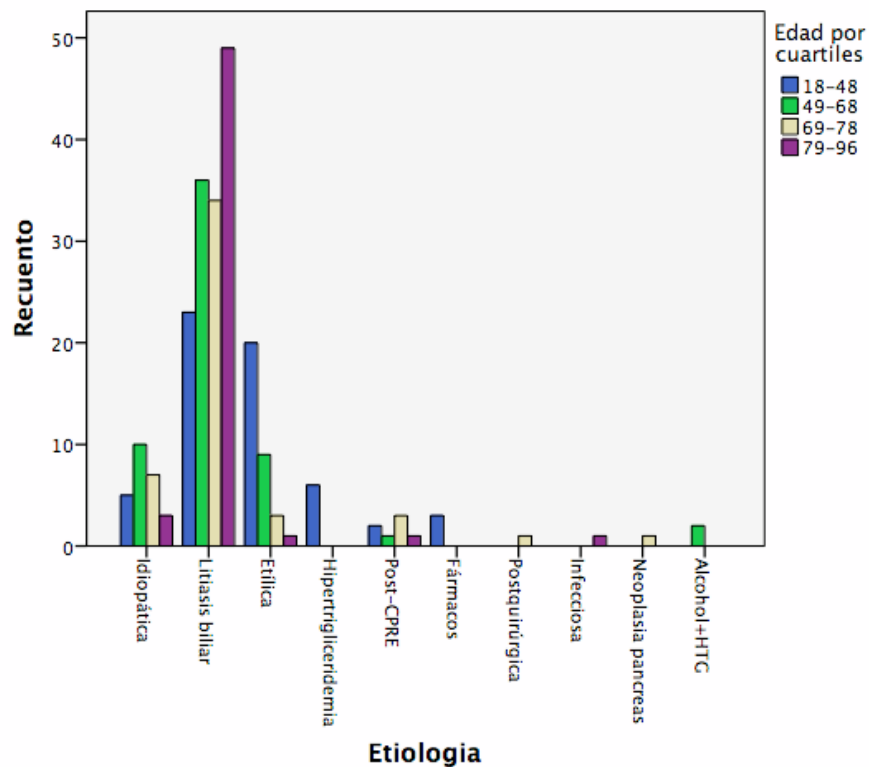


Figura 13. Etiologías de la pancreatitis aguda agrupadas por cuartiles de edad

1.3. Duración del dolor a su llegada a Urgencias (horas)

La mediana de horas de evolución del dolor a su llegada a urgencias fue de 12 horas. Entre la primera y las 12 horas llegaron 39 (54,2%) de los casos. Desde las 13 horas hasta las 24 horas 14 (19,4%) de los casos. De las 25 horas a las 36 horas, un paciente. De las 37-48 horas, 6 (8,3%) casos. De las 49-72 horas, 3 (4,2%) casos y más de 72 horas 9 (12,5%) casos.

1.4. Factores de riesgo

1.4.1. Comorbilidad

Al analizar los antecedentes patológicos, las enfermedades de base y la comorbilidad se evidenció que 121 pacientes (54,8%) presentaban alguna enfermedad previa no relacionada con la pancreatitis aguda.

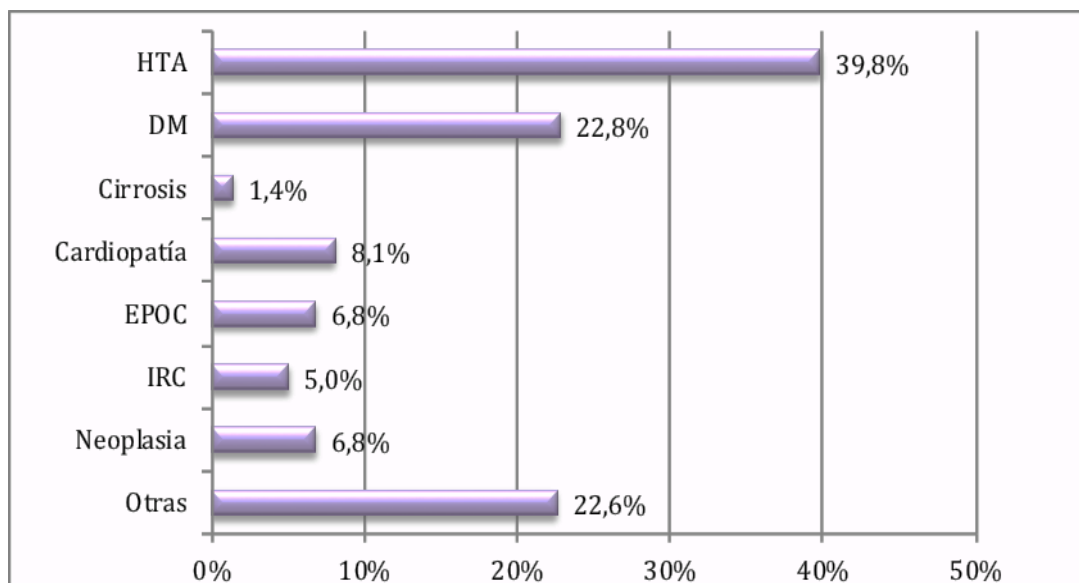


Figura 14. Frecuencia de las principales patologías en pacientes con pancreatitis aguda

La [figura 14](#) muestra la frecuencia de las principales patologías basales o antecedentes patológicos en los pacientes con pancreatitis aguda. Aunque se describen las enfermedades que más frecuentemente coexistieron, 50 pacientes (22,6%) presentaron otras comorbilidades asociadas.

También se calculó el índice de comorbilidad de Charlson, siendo 98 pacientes (44,3%) los que presentaron dos o más comorbilidades (índice de Charlson ≥ 2).

1.4.2. Índice de masa corporal

Se obtuvo el peso y talla en 201 pacientes (90,5%), valores perdidos 21 (9,5%). La media fue de 28 y la mediana del IMC fue 27,5 (14,69-50,78) kg/m^2 . En nuestra serie observamos que el 42,8% de los pacientes tenían sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m^2) mientras que el 29,4% eran obesos (IMC ≥ 30 kg/m^2). El 72,2% de los pacientes que ingresaron por pancreatitis aguda y de los que disponemos de IMC, presentaron un IMC ≥ 25 kg/m^2 (sobrepeso y obesidad) ([tabla 21](#)).

Tabla 21. Distribución de los paciente con pancreatitis aguda según índice de masa corporal al ingreso

IMC (KG/M ²)	N	%
BAJO PESO (IMC < 18)	1	0,5
NORMAL (IMC 18 – 24,9)	55	27,4
SOBREPESO (IMC 25 – 29,9)	86	42,8
OBESO (IMC ≥ 30)	59	29,4

(IMC: índice de masa corporal)

El análisis de la asociación entre el IMC de los pacientes y la etiología de la pancreatitis aguda, refleja una tendencia a mayor porcentaje de pancreatitis aguda de origen biliar en pacientes con sobrepeso u obesos (IMC ≥25) ($p=0,055$) respecto a pacientes con normopeso (IMC <25) ([tabla 22](#)), donde sigue predominando la etiología biliar pero con una menor proporción respecto de otras etiologías de la pancreatitis aguda.

Tabla 22. Distribución de los pacientes según su índice de masa corporal por etiología de la pancreatitis aguda

ETIOLOGÍA	IMC < 25 (KG/M ²)	IMC ≥ 25 (KG/M ²)	P
IDIOPÁTICA	11 (19%)	13 (9%)	NS
LITIASIS BILIAR	34 (58,6%)	103 (71,5%)	
ETÍLICA	9 (15,5%)	20 (13,9%)	
MISCELÁNEA	6 (10,3%)	9 (6,3%)	

(IMC: índice de masa corporal)

1.4.3. Fármacos

De los casos registrados 50 (22,6%) asociaron la toma reciente de antihipertensivos tipo IECA y/o ARA II. Nueve pacientes (4,1%) eran tomadores de estatinas y 9 pacientes habían ingerido AINES (4,1%) recientemente.

1.5. Factores pronósticos de pancreatitis aguda

1.5.1. Criterios de Ranson

En 70 pacientes, se obtuvo una puntuación de Ranson de mal pronóstico (Ranson ≥3). ([fig. 15](#)).

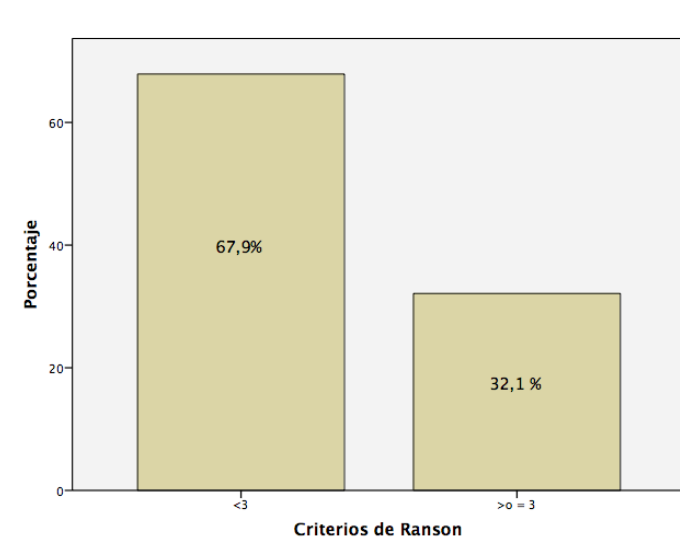


Figura 15. Proporción de los criterios de Ranson

1.5.2. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

El análisis de los datos evidencia en 84 casos (38,2%) el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica, siendo transitoria (duración menor de 48 horas) en 62 (28,1%) y persistente (SIRS duración mayor de 48 horas) 22 casos (10,0%) (fig. 16). Fallecen 4 (6,5%) de los pacientes con SIRS transitorio y 8 (36,4%) de los que desarrollan SIRS persistente.

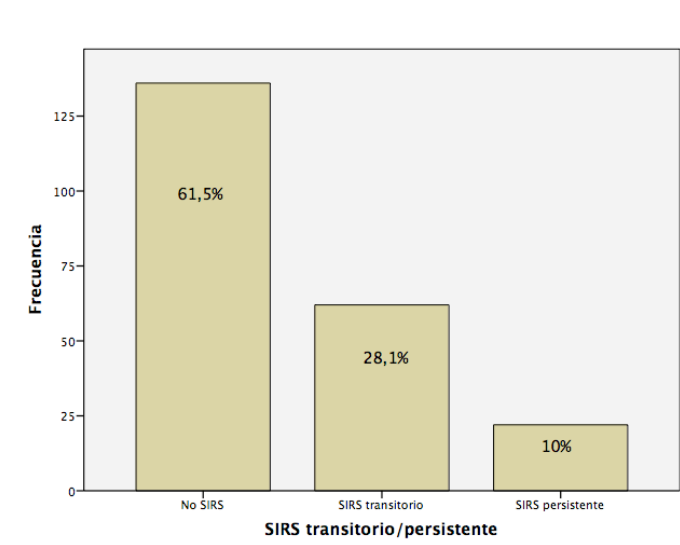


Figura 16. Porcentajes del SIRS

1.6. Fluidoterapia y balances hídricos

El volumen de fluidos infundido en las primeras 24 horas osciló entre 500-6500 mL, el valor medio fue 3938 mL \pm desviación estándar de 1026 mL y la mediana de 4000 mL con un rango de 6000 (500-6500) mL. Hubo un caso al que se le infundió solo 500 mL, era una paciente de 79 años con ERC. Obsérvese en la [figura 17](#) como fue la distribución de los fluidos administrados en las primeras 24 horas.

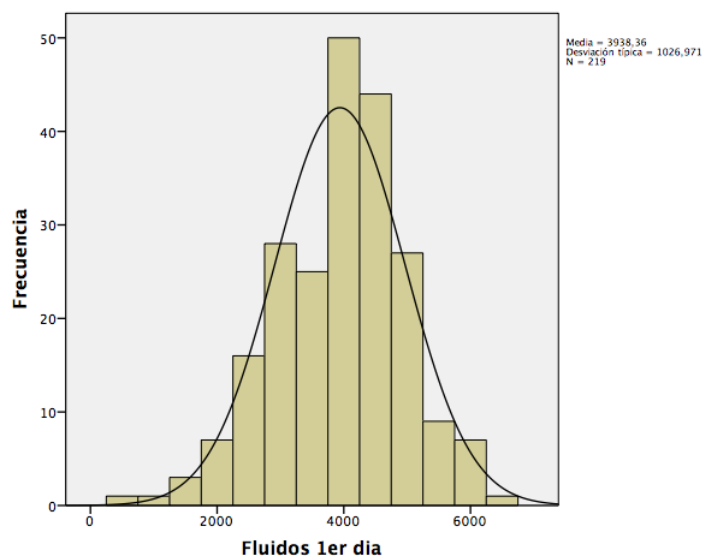


Figura 17 . Distribución en la muestra del volumen de fluidos perfundidos en 24 horas

Se analizó cuáles fueron los percentiles de los fluidos perfundidos en las primeras 24 horas: P25 3000 mL, P50 4000 mL, P75 4500 mL. Ningún paciente recibió más de 6500 mL.

Obsérvese en la [figura 18](#) la distribución en porcentajes según el rango de volumen de fluidos perfundidos de la fluidoterapia administrada en las primeras 24 horas. El porcentaje de volumen de fluidos mayoritario fue el del rango de 3500-4500 mL (43,4%). Sólo el 12,8% de los pacientes recibieron menos de 2500 mL en las primeras 24 horas.

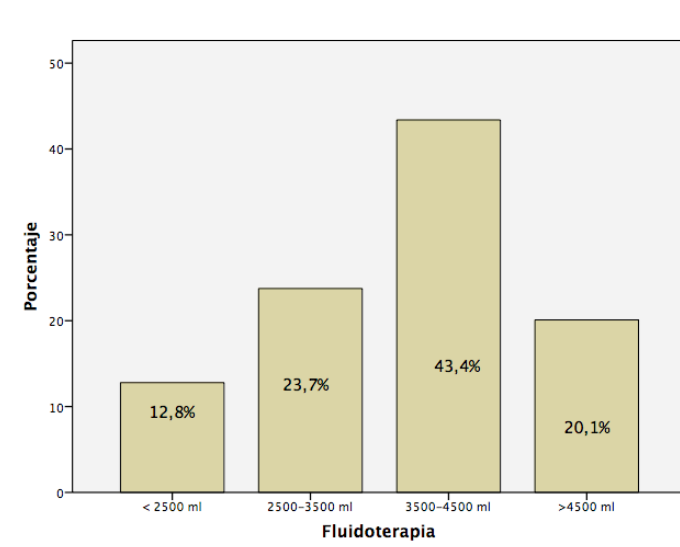


Figura 18. Rangos de volumen de fluidos perfundidos en las primeras 24 horas

Se analizó el balance hídrico en las primeras 24 horas. El secuestro líquido siguió una distribución normal (fig 19). La mediana del balance hídrico (p25-p75) fue 1430 mL rango (-3400 - 5400) mL. Distribuyendo por percentiles: P25 = 400 mL, P50 = 1430 mL, P75 = 2300 mL.

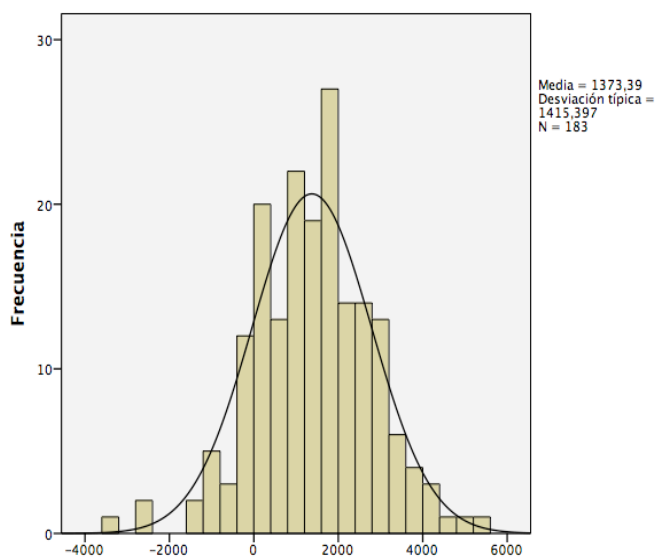


Figura 19. Distribución en la muestra del balance hídrico a las 24 horas

Se pudo calcular el balance hídrico de las segundas 24 horas en 159 casos. No se pudo recoger en 62 casos, la mayoría pancreatitis aguda leve con ingesta de dieta oral e incluso sin fluidoterapia. La media del balance hídrico fue de 724 mililitros y mediana de 800 mililitros. La distribución por percentiles fue: P25 = -140 mL, P50 = 800 mL, P75 = 1700 mL. La [figura 20](#) representa la distribución del volumen del balance hídrico de las segundas 24 horas, se observa que hay menor secuestro y los valores extremos se reducen.

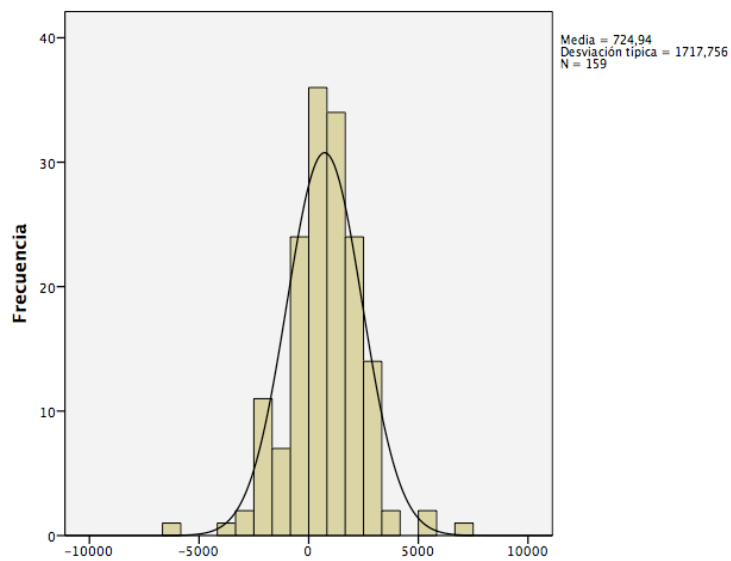


Figura 20. Distribución en la muestra del balance hídrico en las segundas 24 horas

1.7. Fallo orgánico

El 16,3% de los pacientes (n=36) presentan FO de uno o más órganos en algún momento durante el ingreso, siendo el de origen renal el fallo orgánico más frecuente.

El FO se desarrolló con mayor frecuencia durante las primeras 48 horas de ingreso. El 13,1% (n=29) de los pacientes presentaron el FO de inicio (durante las primeras 48 horas) y sólo el 3,2% (n=7) desarrollaron el FO a partir de las 48 horas.

El fallo orgánico fue transitorio en 14 casos (6,3%) y persistente en 22 (10%).

La [tabla 23](#) muestra la frecuencia del fallo orgánico, diferenciando según el órgano afectado. Se incluye también la frecuencia del FMO, según los órganos involucrados.

Tabla 23. Clasificación del fallo orgánico en subtipos

FALLO ORGÁNICO	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)
RENAL	11	5,0
RESPIRATORIO	8	3,2
SHOCK	8	3,6
RENAL + RESPIRATORIO	3	1,4
RENAL + SHOCK	2	0,9
RESPIRATORIO + SHOCK	2	0,9
RENAL+ RESPIRATORIO+ SHOCK	2	0,9

El fallo orgánico más frecuente en la población estudiada fue el fallo renal. Los casos de fallo renal según la clasificación de Atlanta fueron 18 (8,1%), que representan los 11 que presentaron FO renal aislado y los 7 que desarrollaron FO renal junto a fallo de otros órganos. El FO renal fue transitorio (duración menor o igual a 48 horas) en 6 (2,7%) casos y persistente (>48 horas) en 12 (5,4%) de los casos. En la [tabla 24](#) se muestra la clasificación del FO renal según el momento de su aparición.

Tabla 24. Clasificación del FO renal según su momento de aparición

CLASIFICACIÓN DE ATLANTA	N	%
FO RENAL	18	8,1
FO RENAL DE INICIO (≤48H)	16	7,2
FO RENAL TARDÍO (>48H)	2	0,9

(FO: fallo orgánico)

1.8. Estudio radiológico

Se realiza estudio radiológico mediante TC en 195 (88,2%) casos. Atendiendo a la clasificación de Balthazar, el grado más frecuente fue el A, con 60 casos (27,1%); 39 pacientes (17,6%) presentaron grado B de Balthazar; 55 (24,9%) casos grado C; 22 (10%) casos grado D y 19 (8,6%) grado E ([fig. 21](#)).

En 154 casos (69,7%) tienen un TC de menor riesgo (Balthazar A, B, C) y en 41 (18,6%) casos tienen una gravedad mayor, obteniendo un Balthazar D y E.

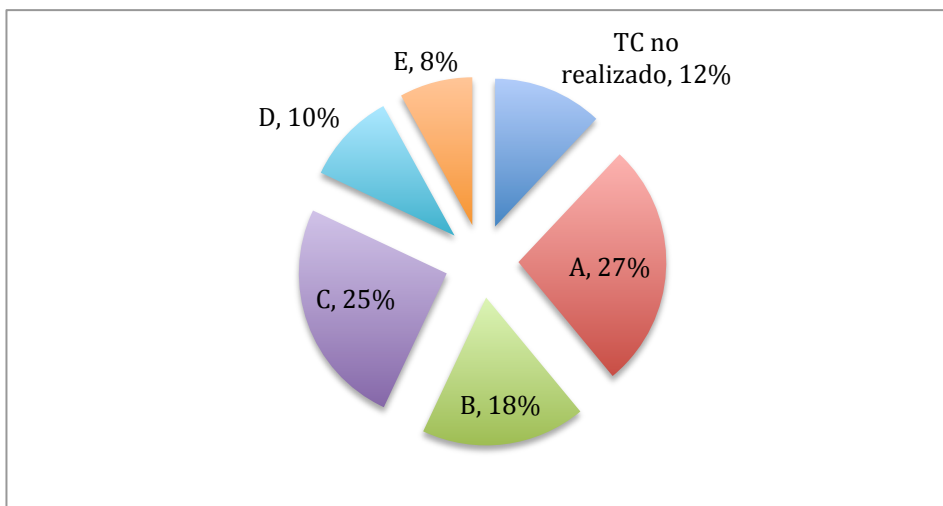


Figura 21. Clasificación de los pacientes según el grado de Balthazar

Se detecta necrosis de la glándula pancreática en el TC en 24 (10,8%) casos. La extensión de la necrosis más frecuente fue <33% del parénquima pancreático y se observó en 16 (7,2%) casos ([tabla 25](#)).

Tabla 25. Distribución de la extensión de la necrosis en los pacientes con pancreatitis aguda

TC NECROSIS	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)
NO	171	77,4
33%	16	7,2
33-50%	2	0,9
>50%	6	2,7
TOTAL	195	88,2

Se calcula el índice de severidad de TC (ISTC), considerando grave >3. El 14,1% de los pacientes presentan un ISTC >3. La frecuencia detallada de pacientes según el Índice de Severidad de TC se muestra en la ([tabla 26](#)).

Tabla 26. Índice de severidad por TC en la muestra a estudio

ISTC	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)
0-3	164	74,2
4-6	10	4,5
7-10	21	9,5
TOTAL	195	88,2

1.9. Complicaciones locales

Se detectan complicaciones locales, definidas por la Clasificación de Atlanta de 2012, en 48 casos (22%) casos. En la [tabla 27](#) se resume el número y porcentaje de pacientes que presentan cada una de las complicaciones locales. De los casos con necrosis (tanto colecciones necróticas agudas como tabicadas) desarrollaron necrosis infectada 9 pacientes (4,6%).

Tabla 27. Frecuencia de las complicaciones locales (ATLANTA 2012)

COMPLICACIONES LOCALES	N	(%)
COLECCIONES LIQUIDAS AGUDAS PERIPANCREÁTICAS	21	10,8
PSEUDOQUISTE	18	9,2
COLECCIÓN NECRÓTICA AGUDA	18	9,2
NECROSIS ENCAPSULADA	6	3,1

1.10. Desarrollo de fracaso renal agudo durante las primeras 48 horas en pancreatitis aguda

Como ya se ha explicado con anterioridad, para evaluar el FRA en las primeras 48 horas se utiliza la clasificación KDIGO. Según esta clasificación se objetivan 64 (29%) casos de fracaso renal agudo durante las primeras 48 horas, de los cuales 50 (22,6%) son KDIGO 1, 5 (2,3%) son KDIGO 2 y 9 (4,1%) son KDIGO 3. ([Tabla 28](#)).

Tabla 28. Fracaso renal agudo en las primeras 48 horas clasificado por KDIGO

FRACASO RENAL	N	(%)
KDIGO 1	50	22,6
KDIGO 2	5	2,3
KDIGO 3	9	4,1

1.11. Valores de la creatinina sérica y la cistatina C

1.11.1. Creatinina sérica

El valor de la creatinina basal (valor de la creatinina previa al episodio de pancreatitis aguda) se obtiene en 219 de los casos. Los valores de la creatinina máxima (la cifra mayor de creatinina alcanzada en el episodio de ingreso) se calcula en 220 casos. La creatinina al año (creatinina basal del paciente un año después del episodio) se calcula en 183 (82,8%) de los casos ([tabla 29](#)).

Tabla 29. Valores de creatinina basal, máxima y al año del ingreso

CREATININA (MG/DL)	CREATININA BASAL (MG/DL) N=219	CR. MÁXIMA (MG/DL) N=220	CR. AL AÑO (MG/DL) N=183
RANGO	0,5-7,0	0,5-10,5	0,5-4,2
MEDIA	0,9	1,24	0,8
MEDIANA	0,7	0,9	0,7

(CR: creatinina)

1.11.2. Cistatina C

Se realizan 138 determinaciones de cistatina C al ingreso (cistatina C1), 171 determinaciones a las 24 horas (cistatina C2) y a las 48 horas se analiza la cistatina C en 131 de los casos (cistatina C3). Los valores normales de cistatina C encontrados en plasma oscilan entre 0,53-0,95 mg/L⁽¹³⁶⁾. En la [tabla 30](#) se representa cuáles fueron los niveles medios, desviación típica de la cistatina C en las primeras 48 horas de ingreso y los valores de la media y rango. Los valores de cistatina C son más elevados en la analítica realizada al ingreso (cistatina C1). Observamos que los niveles de cistatina C van decreciendo paulatinamente en las 48 horas siguientes.

Tabla 30. Valores de la cistatina C en las primeras 48 horas

CISTATINA C (MG/L)	MEDIA (MG/L)	DESVIACIÓN TÍPICA	MEDIANA (MG/L)	RANGO
CISTATINA C1	0,926	± 0,60	0,76	5,23
CISTATINA C2	0,873	± 0,62	0,70	5,76
CISTATINA C3	0,829	± 0,56	0,70	5,66

(CISTATINA C1: primera cistatina C, CISTATINA C2: segunda cistatina C, CISTATINA C3: tercera cistatina C)

1.12. Ingreso en UCI

De los 221 casos, 14 (6,3%) ingresaron en la UCI. El 64,3% (n=9) de los pacientes presentaban fallo orgánico, de éstos 6 presentaron FMO persistente. Los motivos de ingreso en UCI en los 14 casos, se resumen en: 6 FMO, 2 casos de FO de origen respiratorio, 3 fueron “sepsis” en el contexto de colecciones infectadas que no se pudieron controlar en sala. Estos tres casos con “sepsis” tuvieron estancias largas 60, 120 y 140 días respectivamente, uno de los cuales asoció shock. Otros 2 casos de traslado de la sala a UCI fueron dos mujer con íleo paralítico y tetania secundaria a hipocalcemia. Otro de los casos fue un paciente ingresado por infarto agudo de miocardio que en el transcurso de su estancia en UCI tuvo una pancreatitis aguda. El 57% (n=8) de los pacientes ingresados en UCI fallecieron.

1.13. Clasificación de gravedad de la pancreatitis aguda

La clasificación de la gravedad de los casos de pancreatitis aguda de nuestro estudio según la clasificación de Atlanta del 2012 se muestra en la [figura 22](#).

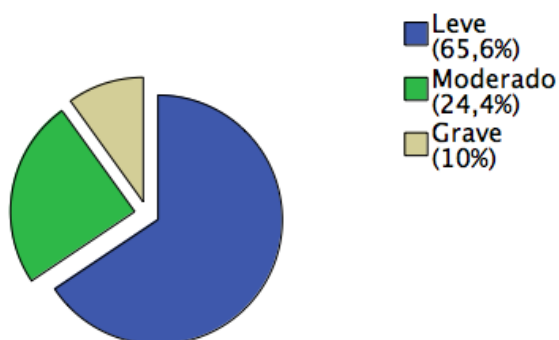


Figura 22. Clasificación de la gravedad (en porcentaje) según Atlanta 2012

1.14. Tiempo de estancia hospitalaria

El tiempo de estancia media hospitalaria fue $7,75 \pm 14$ días, con una mediana de 5 días (rango 1-140 días). En la **figura 23** se muestra la distribución de pacientes según la duración del ingreso (en días).

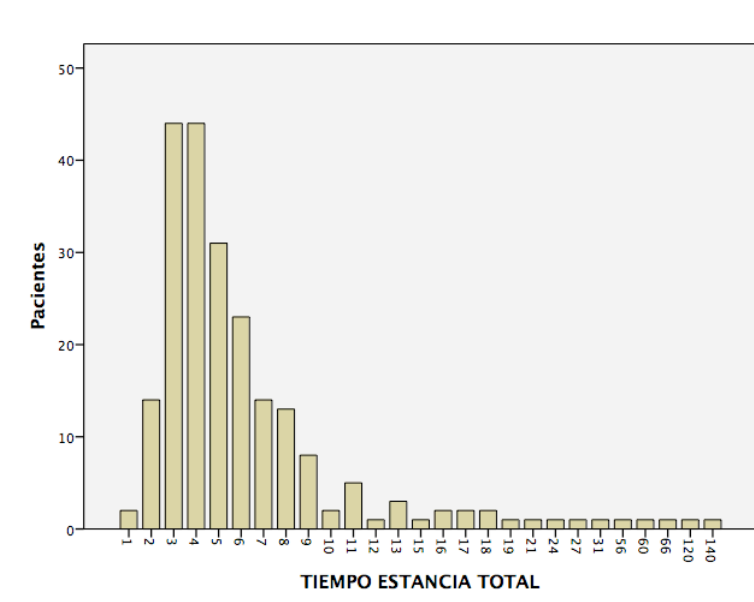


Figura 23. Distribución de los pacientes con pancreatitis aguda según el tiempo de estancia hospitalaria (Frecuencia = n pacientes)

Si se analiza por grado de severidad, las pancreatitis aguda graves según Atlanta 2012 tuvieron mayor estancia media total ($17,4$ días \pm DE $26,5$) con respecto a las formas leves ($4,9$ días \pm DE $2,8$) y moderadas ($11,5$ días \pm DE $20,9$).

1.15. Mortalidad

Fallecieron 14 pacientes, lo que supone una tasa de mortalidad del 6,3%.

1.15.1. Causas de mortalidad

En la [tabla 31](#) se describen las causas de mortalidad en los 14 pacientes que fallecieron. Observamos que el fracaso multiorgánico fue la causa más frecuente. Diferenciando el fallo de cada órgano de forma específica, la insuficiencia respiratoria fue la causa más frecuente con un total de 8 casos, seguida por el shock en 7 casos y el fallo orgánico de origen renal en 6 casos.

Tabla 31. *Causas de mortalidad*

CAUSAS DE MORTALIDAD	N	(%)
	14	100
FO SHOCK	2	14,4
FO RESPIRATORIO	2	14,4
FMO= RESPIRATORIA+ SHOCK	1	7
FMO= RENAL +SHOCK+ RESPIRATORIA	3	21,4
FMO= RENAL+ RESPIRATORIA	2	14,4
FMO= SHOCK + RENAL	1	7
SEPSIS	3	21,4

(FO: fallo orgánico, FMO: fallo multiorgánico)

Dos pacientes mueren en las primeras 48 horas por fracaso multiorgánico. Tras las primeras 48 horas fallecen en la primera semana 6 pacientes, todos ellos por fallos orgánicos. Pasada la primera semana fallecen 6 pacientes, tres por fallo orgánico persistente y los otros tres por sepsis “shock séptico”, motivados por colecciones infectadas, estos últimos con tiempos de estancia en UCI prolongados.

Las horas de evolución del dolor a su llegada a urgencias del hospital entre los pacientes fallecidos, es menor que en el grupo de supervivientes (8 horas de media frente a 27 horas) ($p<0,001$).

2. Estudio analítico comparando pacientes con pancreatitis aguda y fracaso renal agudo vs pacientes con pancreatitis aguda sin fracaso renal agudo

En el estudio analítico se valoró en primer lugar los factores asociados al desarrollo de fracaso renal agudo según la clasificación de KDIGO. Se analizó qué características asociadas al paciente (datos demográficos, etiología de la pancreatitis aguda, comorbilidad, toma de fármacos), datos clínicos y analíticos, volumen de fluidoterapia administrada y factores predictivos de pronóstico de pancreatitis aguda (Ranson, SIRS, ISTC) diferencian a los pacientes que desarrollan FRA durante las primeras 48 horas frente a los pacientes que no presentan FRA. Por otro lado, examinamos las diferencias en evolución clínica en función del desarrollo o no de FRA al inicio.

2.1. Datos demográficos

En la [tabla 32](#), se resumen los datos demográficos más relevantes. No hubo diferencias ($p=0,5$) en la distribución por sexos (hombre/mujer) entre los pacientes que desarrollaron y los que no FRA.

La edad media de los pacientes que desarrollaron FRA fue significativamente mayor ($p<0,001$) que la de los pacientes sin FRA. Por lo que se postula la edad avanzada como un factor predisponente de FRA en pancreatitis aguda.

Tabla 32. Diferencias demográficas entre pacientes con o sin fracaso renal agudo

	No FRA N=157	FRA N=64	P
HOMBRE	83 (52,9%)	37 (57,8%)	NS
EDAD (MEDIA)	60 ± 18 AÑOS	72 ± 16 AÑOS	<0,001
EDAD (MEDIANA)	62 (23-96)	76 (19-96)	<0,001

También se analizó la aparición de FRA en los distintos cuartiles de edad. En la [tabla 33](#), se objetiva como a más edad aumenta el riesgo de FRA, tanto es así que el cuartil de mayor edad (79-96 años) aumenta el riesgo de FRA en 7 veces respecto al primer cuartil con diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 33. Frecuencia del fracaso renal agudo en pancreatitis aguda contrastado por edad por cuartiles

EDAD POR CUARTILES (AÑOS)	NO FRA N=157	FRA N=64	P	OR (IC 95%)
18-48	52 (33,1%)	7 (10,9%)		1
49-68	42 (26,8%)	16 (25%)	0,037	2,83 (1,06-7,5)
69-78	35 (22,3%)	14 (21,9%)	0,033	2,97 (1,08-8,1)
79-96	28 (17,8%)	27 (42,2%)	<0,001	7,16 (2,7-18,5)

2.2. Etiología

La etiología biliar es la más frecuente de forma habitual en la pancreatitis aguda, sin embargo esta predominancia es todavía mayor cuando se trata de pancreatitis aguda con FRA, como se puede observar en la [tabla 34](#). La etiología biliar fue la causa de la pancreatitis en el 84,4% de los pacientes con FRA y en el 59,6% de los casos que no desarrollaron FRA. Recordar del estudio descriptivo que la etiología biliar se asociaba a edad avanzada; fue la causa de pancreatitis aguda en el 89,1% de los pacientes en el cuarto cuartil de edad (79-96 años).

Tabla 34. Etiología de la pancreatitis aguda en función de la existencia o no de fracaso renal agudo

ETIOLOGÍA	NO FRA N=156	FRA N=64	P
BILIAR	95 (60,5%)	54 (84,4%)	
ETÍLICA	30 (19,1%)	4 (6,2%)	0,002
MISCELÁNEA	8 (5,1%)	4 (6,2%)	
IDIOPÁTICA	24 (15,3%)	2 (3,1%)	

Los pacientes que presentaron pancreatitis aguda de etiología biliar tuvieron FRA el 36,2%, mientras que las pancreatitis aguda de etiología etílica tuvieron FRA el 11,8% ([tabla 35](#)).

Tabla 35. Presentación de fracaso renal agudo dentro de las diferentes etiologías de la pancreatitis aguda

ETIOLOGÍA	BILIAR	ETÍLICA	MISCELÁNEA	IDIOPÁTICA	P
FRA	54 (36,2%)	4 (11,8%)	4 (33,3%)	2 (7,7%)	0,002

2.3. Duración del dolor a su llegada a Urgencias

Se observa que los pacientes con FRA llevan menos horas de evolución del dolor a su llegada a urgencias que los que no sufren FRA, sin alcanzar significación estadística (tabla 36).

Tabla 36. Horas de evolución del dolor en el grupo de fracaso renal agudo y no fracaso renal agudo

	No FRA N=156	FRA N=64	P
HORAS DE DOLOR (MEDIA ± DE)	28 ± 34	22 ± 33	NS
HORAS DE DOLOR (MEDIANA - RANGO)	12 (1-168)	8 (2-161)	NS

2.4. Factores de riesgo

2.4.1. Comorbilidad

De las comorbilidades analizadas, la única que se asoció de forma significativa al desarrollo de FRA en la pancreatitis aguda fue enfermedad renal crónica pre-existente ($p < 0,001$) (tabla 37).

Tabla 37. Frecuencia de comorbilidades en función de la presencia o ausencia de fracaso renal agudo

COMORBILIDAD	No FRA N=156		FRA N=64		P
	N	%	N	%	
HTA	58	36,5	30	48,4	NS
DIABETES	17	10,7	9	14,5	NS
CIRROSIS	2	1,3	1	1,6	NS
CARDIOPATÍA	11	6,9	7	11,3	NS
EPOC	10	6,3	5	8,1	NS
ERC	0	0	11	17,7	<0,001
NEOPLASIA	9	5,7	6	9,7	NS
OTRAS	35	22	15	24,2	NS

Los pacientes con pancreatitis aguda que desarrollan fracaso renal agudo tienen en términos generales más comorbilidad que los pacientes que no lo desarrollan. Esto se observó al analizar el índice de comorbilidad de Charlson. El 68,8% de los casos con FRA obtuvieron un índice de comorbilidad de Charlson ≥ 2 frente al 34,4% de aquellos que no desarrollaron FRA, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), con un riesgo relativo OR (IC 95%) = 4,196 (2,25 - 7,82) de desarrollo de FRA respecto a Charlson < 2 .

2.4.2. Índice de masa corporal

No se observaron diferencias respecto al IMC (kg/m^2) entre los pacientes con o sin FRA. Obsérvese en la [tabla 38](#), como se distribuyó la muestra en función del rango de IMC (Kg/m^2). Poniendo el punto de corte en $\text{IMC} \geq 25$ (Kg/m^2), llama la atención la elevada frecuencia de sobrepeso-obesidad en nuestra serie de pacientes con pancreatitis aguda, pero no hay diferencias entre los pacientes con o sin FRA ([tabla 39](#)). El valor medio del IMC entre los pacientes sin FRA fue de 27,7 con desviación típica 5,09 ($p=0,14$) y entre los pacientes con FRA fue discretamente mayor de 28,9 con desviación típica 5,91 ($p=0,16$).

Tabla 38. Relación entre el índice de masa corporal y el fracaso renal agudo

IMC (KG/M2)	No FRA N=139	FRA N=55	P
<18	1 (0,7%)	0	
18-24,9	38 (27,1%)	17 (27,9%)	NS
25-29,9	62 (44,3%)	24 (39,3%)	
≥ 30	39 (27,9%)	20 (32,8%)	

(IMC: índice de masa corporal)

Tabla 39. Relación del sobrepeso con el fracaso renal agudo en pancreatitis aguda

IMC (KG/M2)	No FRA N=139	FRA N=55	P
IMC <25	41 (28,9%)	17 (28,3%)	NS
IMC ≥ 25	101 (71,1%)	43 (71,7%)	

(IMC: índice de masa corporal)

2.4.3. Fármacos

La toma de ciertos fármacos puede influir en el desarrollo de FRA. Se registró la ingesta previa de AINES, estatinas e IECAS/ARAII. Los pacientes que desarrollaron FRA consumían con mayor frecuencia ($p<0,05$) fármacos antihipertensivos IECAS/ARAII que los pacientes sin FRA ([tabla 40](#)).

Tabla 40. Relación de la ingesta de fármacos en el desarrollo de fracaso renal agudo en pancreatitis aguda

	No FRA N=157	FRA N=64	P
AINES	6 (3,8%)	3 (4,7%)	NS
ESTATINAS	6 (3,8%)	3 (4,7%)	NS
IECA/ARAII	30 (19,1%)	20 (31,2%)	<0,05

(AINES: antiinflamatorio no esteroideo, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II)

2.5. Factores predictores de pronóstico

2.5.1. Ranson

En la muestra estudiada los pacientes con pancreatitis aguda que asocian fracaso renal agudo obtienen una puntuación en los criterios de Ranson ≥ 3 en el 57,1% de los casos, frente al 21,9% en las pancreatitis que no asocian fracaso renal ($p < 0,001$).

2.5.2. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Los pacientes con pancreatitis aguda que desarrollaron FRA presentaron SIRS en el 61,9% frente al 28,7% de SIRS en los que no tenían FRA, con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 41).

Tabla 41. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica transitorio/persistente en relación al desarrollo de fracaso renal agudo en pancreatitis aguda

	No FRA N=157	FRA N=64	P
SIRS TRANSITORIO	38 (24,2%)	27 (42,9%)	<0,001
SIRS PERSISTENTE	7 (4,5%)	12 (19%)	

(SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

2.6. Fluidoterapia de las primeras 24 horas y balances hídricos

En la tabla 42 se representa el volumen de fluidos perfundidos en las primeras 24 horas distribuido en 4 rangos de volumen, en función de los cuartiles. Obsérvese como el grupo que no desarrolla FRA recibe una proporción de fluidos mayor, incluso fluidoterapia intensiva >4500 mL en el 22,6% de los casos, frente al 14,1% en el grupo de FRA.

Tabla 42. Distribución de la fluidoterapia del primer día en relación al desarrollo de fracaso renal agudo en pancreatitis agudas

FLUIDOS EN LAS PRIMERAS 24 HORAS (ML)	No FRA N=155	FRA N=64	P
<3000	35 (22,6%)	21 (32,8%)	0,048
3001-4000	52 (33,5%)	23 (35,9%)	
4001-4500	33 (21,3%)	11 (17,2%)	
>4500	35 (22,6%)	9 (14,1%)	

Se aprecia que los pacientes con pancreatitis aguda que desarrollan FRA reciben menos volumen de fluidos en las primeras 24 horas de ingreso que los que no lo desarrollan. El volumen medio de fluidos administrados en el primer día entre los pacientes con FRA fue 3625 mL \pm DE 1234, frente a 4067 mL \pm DE 901 entre los pacientes que no desarrollaron FRA ($p=0,018$) ([tabla 43](#)).

Tabla 43. Fluidoterapia en las primeras 24 horas y balances hídricos a las 24 horas en relación con el fracaso renal agudo/ no fracaso renal agudo en pancreatitis aguda

Fluidos (ML)	No FRA n=156			FRA n=64			P
	MEDIA \pm DE	ERROR TÍPICO IC 95%	MEDIANA-RANGO	MEDIA \pm DE	ERROR TÍPICO IC 95%	MEDIANA-RANGO	
FLUIDOS 24H	4067 \pm 901	72[-781(-104)]	4000 (2000-6500)	3625 \pm 1234	154 [-738 (-147)]	4000 (500-6000)	0,018
BALANCE 24H	1361 \pm 1376	121[-433 (-510)]	1500 (-3400-5000)	1400 \pm 1514	204 [-490 (-412)]	1200 (-3400-5400)	NS

Se analizaron las medias del balance 24 horas observando sin diferencias estadísticas ($p=0,86$) un discreto mayor secuestro de fluidos en el grupo FRA (1400 mL \pm DE 1514) vs no FRA (1361 mL \pm DE 1376).

2.7. Valores analíticos

En la [tabla 44](#), se muestra un resumen de los valores de la analítica al ingreso, en su mayoría realizada en urgencias hospitalaria. Comparando el grupo de pacientes con FRA y el grupo sin FRA, se observan diferencias en los valores de la creatinina, la urea y la cistatina C, que son más elevados, en los pacientes con FRA. Los datos que según el análisis de Kolmogorov-Smirnov siguieron la normalidad se presentan como media \pm desviación típica. Los datos que no siguieron la normalidad se presentan como mediana y rango (intervalo valor mínimo-valor máximo), la p calculada por U de Mann-Whitney.

Tabla 44. Datos analíticos al ingreso en pacientes con pancreatitis aguda con/sin fracaso renal agudo

VARIABLES	No FRA N=157	FRA N=64	P
LEUCOCITOS (/μL)	12796 ± 4382	13964 ± 6079	NS
NEUTRÓFILOS(%)	82 ± 8,3	83 ± 10,3	NS
PLAQUETAS (/μL)	229291 ± 85968	240919 ± 83864	NS
HB (G/DL)	13,8 ± 1,6	13,5 ± 1,9	NS
HTO (%)	40,3 ± 4,8	40,2 ± 5,5	NS
GLUCOSA(MG/DL)	128 (59-525)	137 (9-276)	NS
UREA (MG/DL)	32 (8-75)	54 (25-172)	<0,001
CREATININA (MG/DL)	0,8 (0,2-1,6)	1,35 (0,8-7,1)	<0,001
CALCIO (MMOL/L)	9,1 (5,8-12)	9,3 (6,9-10,8)	NS
GOT (U/L)	93,5 (4-2035)	163,5 (22-1271)	0,018
GPT (U/L)	93 (4-2035)	164 (5-1034)	NS
AMILASA (U/L)	1085 (21-8254)	1147 (27-8655)	NS
LDH (U/L)	540 (239-3739)	672 (396-3506)	0,010
PROCALCITONINA (NG/ML)	22,6 ± 155	10,0 ± 20,9	NS
PROTEÍNAS TOTALES (G/DL)	7,1 ± 0,9	7,1 ± 0,8	NS
CISTATINA C1 (MG/L)	0,68 (0,24-1,6)	1,17 (0,31-5,47)	<0,001
PCR (MG/L)	17,7 (0,1-401)	18,3 (0,5-317)	NS

(HB: hemoglobina, HTO: hematocrito, cistatina C1: primera cistatina C, PRC: proteína C reactiva)

Tabla 45. Hemoconcentración y fracaso renal agudo

HEMOCONCENTRACIÓN	No FRA N=155	FRA N=64	P
HEMATOCRITO > 44%	28 (18,1%)	15 (23,4%)	NS

Los pacientes que desarrollan FRA, tienen una frecuencia del 23,4% hemoconcentración frente al 18,1% de hemoconcentración entre los que no tienen FRA. (Tabla 45).

En la analítica a las 24 horas (tabla 46) se observa que los pacientes con FRA presentan niveles significativamente mayores de leucocitos, porcentaje de neutrófilos, niveles de glucosa, urea, creatinina, GOT, LDH, cistatina C2, PCR y significativamente menores de colesterol, calcio y albúmina respecto a los pacientes sin FRA. Los niveles medios de cistatina C2 en el grupo de FRA son significativamente más elevados (1,02 mg/L) que en los pacientes sin FRA (0,65 mg/L).

Tabla 46. Datos analíticos a las 24 horas del ingreso en pacientes con pancreatitis aguda con/sin fracaso renal agudo

VARIABLES	No FRA N=157	FRA N=64	P
LEUCOCITOS (/μL)	10392 ± 5135	13472 ± 6104	<0,001
NEUTRÓFILOS(%)	75,5 ± 11,7	85 ± 8,1	<0,001
PLAQUETAS (/μL)	215296 ± 97098	193017 ± 70638	NS
HB(G/DL)	13,4 ± 8,9	12,6 ± 1,9	NS
HTO (%)	37,3 ± 4,5	37,5 ± 5,9	NS
VCM (fL)	87 ± 9,7	88 ± 7,9	NS
GLUCOSA (MG/DL)	107 (72-305)	114 (25-435)	NS
UREA (MG/DL)	23(6-121)	57 (9-213)	<0,001
CREATININA (MG/DL)	0,68 (0,4-1,5)	1,29 (0,6-9,4)	<0,001
CALCIO (MG/DL)	8,6 (6,1-11,4)	8,5 (6,7-9,6)	0,004
GOT (U/L)	40 (9-618)	68 (15-770)	0,022
GPT (U/L)	62,5 (3-1013)	104 (4-743)	0,035
GGT (U/L)	176 (9-1588)	305 (3-1445)	NS
AMILASA (U/L)	225,5 (16-2910)	324 (28-1816)	NS
LIPASA (MU/ML)	251 (4-4750)	398 (6-4730)	NS
LDH (U/L)	377 (214-1490)	438 (239-3823)	<0,001
FOSFATASA ALCALINA (MU/ML)	214 (74-2021)	292 (99-828)	NS
PROTEÍNAS TOTALES (G/DL)	6,0 ± 0,6	5,8 ± 0,5	NS
BILIRRUBINA TOTAL (MG/DL)	1,1 (0,3-12,9)	1,4 (0,5-26,9)	NS
ALBUMINA (G/DL)	3,4 ± 0,4	3,2 ± 0,4	0,005
COLESTEROL (MG/DL)	155 (55-805)	131 (57-228)	<0,001
TRIGLICÉRIDOS (MG/DL)	102 (38-3546)	100,5 (4-318)	NS
PO2 (MM/HG)	80,3 (54-179)	80,3 (50-169)	NS
PCO2 (MM/HG)	35 ± 4	35 ± 6	NS
EB (MEQ/L)	-0,15 (-10-9,1)	-0,8 (16,2-7,2)	NS
CISTATINA C2 (MG/L)	0,65 (0,32-1,3)	1,02 (0,42-6,0)	<0,001
PCR (MG/L)	84,5 (0,5-439)	123,6 (12-1039)	0,003

(HB hemoglobina, HTO: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, pO2: presión parcial de oxígeno, pCO2 presión parcial de dióxido de carbono, EB: exceso de bases, cistatina C2: segunda cistatina C, PRC: proteína C reactiva)

La analítica a las 48 horas se realizó a 116 pacientes, no se obtuvo en todas las ocasiones porque su médico responsable no lo consideró apropiado, en la mayoría de casos ante buena evolución clínica de los pacientes. La **tabla 47** muestra como los neutrófilos, urea, creatinina, cistatina C3 y PCR siguen estando significativamente más elevados en los pacientes con FRA que en los pacientes sin FRA.

Tabla 47. Datos analíticos a las 48 horas del ingreso en pacientes con pancreatitis aguda con/sin fracaso renal agudo

VARIABLES	No FRA N=80	FRA N=36	P
LEUCOCITOS (/μL)	10232 ± 6040	10783 ± 5542	NS
NEUTRÓFILOS(%)	74 ± 11	79 ± 13	0,034
PLAQUETAS (/μL)	201795 ± 69059	170758 ± 75968	0,036
HB(G/DL)	13,7 ± 13,3	17,5 ± 24	NS
HTO(%)	36 ± 4,6	34 ± 5,4	NS
UREA (MG/DL)	21 (4-92)	48,5 (11-207)	<0,001
CREATININA (MG/DL)	0,68 (0,35-7)	1,36 (0,57-10,5)	<0,001
CISTATINA C3 (MG/L)	0,67 (0,29-1,25)	0,99 (0,57-5,95)	<0,001
PCR (MG/L)	114,9 (0,4-533)	210 (5,6-477)	0,006

(HB:hemoglobina, HTO: hematocrito, cistatina C3 tercera cistatina C, PRC: proteína C reactiva)

2.8. Estudio radiológico

Se realizó TC en 195 (88,2%) pacientes. De entre los pacientes que sí se realizó TC tenían FRA 53 (27,2%) y no tenían FRA 142 (72,8%). La clasificación pronóstica de gravedad de TC de la pancreatitis aguda (Clasificación de Balthazar) se muestra en la [tabla 48](#). Se observó que los pacientes con FRA presentaron con mayor frecuencia pancreatitis aguda grado E (18,9%) que aquellos sin FRA (6,3%), pero sin alcanzar significación estadística. Al subagrupar el índice de Balthazar en dos categorías (por un lado los grados de menor gravedad A,B,C y por otro los de más gravedad D y E), se observa que los pacientes con FRA presentan con mayor frecuencia grado D ó E que los que no desarrollan FRA, pero sin diferencias significativas ([tabla 49](#)).

Tabla 48. Relación entre la clasificación de Balthazar y la presencia/ausencia de fracaso renal agudo

ÍNDICE BALTHAZAR	No FRA		FRA		P
	N	%	N	%	
A	47	33,1%	13	24,5%	NS
B	27	19,0%	12	22,6%	
C	42	29,6%	13	24,5%	
D	17	12%	5	9,4%	
E	9	6,3%	10	18,9%	

Tabla 49. Relación entre clasificación de Balthazar (leve/grave) y la presencia/ausencia de fracaso renal agudo

ÍNDICE BALTHAZAR	NO FRA		FRA		P
	N	%	N	%	
A,B,C	114	81,4%	40	72,7%	NS
D y E	26	18,6%	15	27,3%	

Para realizar el cálculo del índice de severidad del TC, tras el análisis de la clasificación de Balthazar, se estudió la asociación de la presencia/ausencia de FRA con la extensión de la necrosis. El grupo de pacientes con FRA presentaron necrosis pancreática extensa con mayor frecuencia que los pacientes sin FRA, con diferencias significativas. De los 6 casos en los que la necrosis superaba el 50% , 5 habían desarrollado FRA (tabla 50).

Tabla 50. Relación entre extensión de la necrosis y la presencia/ausencia de fracaso renal agudo

Necrosis	No FRA N=140	FRA N=55	P
no	125 (89,3%)	46 (83,6%)	0,018
33%	12 (8,6%)	4 (7,3%)	
33-50%	2 (1,4%)	0	
>50%	1 (0,7%)	5 (9,1%)	

Los pacientes con FRA presentaron con mayor frecuencia un ISTC grave (7-10 puntos), 16,4% frente al 8,6% del grupo sin FRA pero sin diferencias significativas. (Tabla 51).

Tabla 51. Relación ISTC y la presencia de fracaso renal agudo

ISTC	No FRA N=140	FRA N=55	p
0-3	120 (85,7%)	44 (80%)	NS
4-6	8 (5,7%)	2 (3,6%)	
7-10	12 (8,6%)	9 (16,4%)	

(ISTC: índice de severidad del TC)

2.9. Complicaciones locales

Se recogen los datos a través de los TC realizados en 195 casos de los 221. Se observa que presentan complicaciones locales el 36,1% de los pacientes con FRA y el 30,7% de aquellos sin FRA ($p=0,6$) (tabla 52). En la tabla se resume el número y porcentaje de pacientes que presentan cada una de las complicaciones locales definidas por la revisión Atlanta 2012.

Tabla 52. Complicaciones locales según Atlanta 2012 y su relación con el fracaso renal agudo en pancreatitis aguda

COMPLICACIONES LOCALES	No FRA		FRA		P
	N	%	N	%	
COLECCIONES LIQUIDAS AGUDAS PERIPANCREÁTICAS	15	10,7	6	10,9	NS
PSEUDOQUISTE	12	8,6	5	9,1	NS
COLECCIÓN NECRÓTICA AGUDA	12	8,6	6	10,6	NS
NECROSIS ENCAPSULADA	4	2,9	3	5,5	NS

2.10. Fallo orgánico

De los 64 pacientes con FRA fueron 32 (50%) los que desarrollaron algún tipo de fallo orgánico, frente a solo 4 (2,5%) de los 157 pacientes que no tuvieron FRA, $p < 0,001$.

El FO de inicio (aparece en las primeras 48 horas) fue el más frecuente en el grupo con FRA con 26 casos : el 40,6% de los pacientes con FRA tuvieron FO de inicio. El 9,4% de los casos con FRA desarrollaron un FO tardío (iniciado a partir de las 48 horas de ingreso). El 20,3% del grupo con FRA tuvieron FO transitorio (duración igual o menor de 48 horas) y el 29,7% FO persistente (duración más de 48 horas) (tabla 53).

Tabla 53. Clasificación del fallo orgánico en relación a la presencia de FRA

FO	No FRA N= 157		FRA N=64		P
	N	%	N	%	
FO INICIO ≤ 48H	2	1,3	26	40,6	<0,001
FO TARDÍO >48H	2	1,3	6	9,4	0,003
FO TRANSITORIO	1	0,6	13	20,3	<0,001
FO PERSISTENTE	3	1,9	19	29,7	<0,001

(FO: fallo orgánico)

Los pacientes con FRA presentan con mayor frecuencia fallo orgánico, ya sea insuficiencia respiratoria y/o shock que los pacientes sin FRA, con diferencias estadísticamente significativas. Obviamente el grupo con FRA se asocia al FO de origen renal. En la tabla 54, se

desglosa los distintos tipos de fallo orgánico, mostrando su número total y porcentajes en cada grupo.

Cuando el FRA dura 48 horas o menos, desarrollan FO el 11,4% de los pacientes y cuando el FRA persiste más de 48 horas, presentan FO el 22,9%, con diferencias significativas ($p < 0,001$). Por lo tanto, si el FRA es persistente aumenta el riesgo de FO.

El FO respiratorio (sólo o combinado con otros tipos de FO) ocurrió en el 18,8% de los pacientes que tenían FRA respecto al 2,5% del grupo sin FRA, con ($p < 0,001$). Por otro lado, el desarrollo de shock en FRA también fue superior con el 15,6% de los casos respecto a un solo caso (0,6%) en grupo sin FRA ($p < 0,001$). En la [tabla 54](#) se analiza los subtipos de FO y su porcentaje dentro de los tipos de FO en función de presencia o no de FRA.

Tabla 54. Frecuencia de los tipos de fallo orgánico en función de la presencia o no de fracaso renal agudo

TIPOS DE FO	No FRA N=157		FRA N=64	
	N	%	N	%
NO FO	152	96,8	32	50
RENAL	0	0	11	17,2
RESPIRATORIO	3	1,9	5	7,8
SHOCK	2	1,3	7	10,9
RENAL + RESPIRATORIO	0	0	3	4,7
RENAL + SHOCK	0	0	2	3,1
RESPIRATORIO + SHOCK	0	0	2	3,1
RENAL + RESPIRATORIO + SHOCK	0	0	2	3,1

(FO: fallo orgánico)

2.11. Gravedad

Los pacientes con FRA presentaron con mayor frecuencia pancreatitis aguda grave (según Revisión Atlanta 2012) que los pacientes sin FRA, con diferencias estadísticamente significativa ([tabla 55](#)).

Tabla 55. Clasificación de gravedad de la pancreatitis aguda en función de presencia o ausencia de fracaso renal agudo

GRAVEDAD CLÍNICA	NO FRA N= 157		FRA N=64		P
	N	%	N	%	
LEVE	124	79,0	21	32,8	<0,001
MODERADO	30	19,1	24	37,5	
GRAVE	3	1,9	19	29,7	

2.12. Estancia en UCI

Los pacientes con FRA precisan ingreso en UCI en 10 de los 64 casos, lo que supone que el 16,1% de los que tienen FRA requirieron cuidados intensivos. En el grupo sin FRA sólo ingresan en la unidad de cuidados intensivos 4 de los 157 casos, esto representa el 2,5% ($p < 0,001$) (figura 24). Diez de los 14 pacientes que ingresan en UCI tienen FRA, esto es el (71,4%).

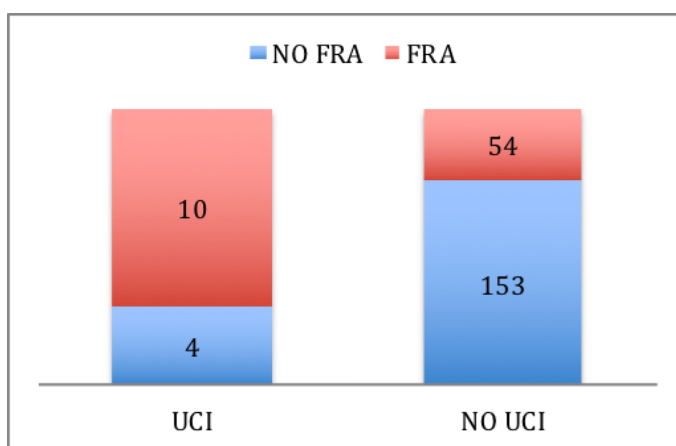


Figura 24. Ingreso en UCI y relación con la presencia o no de fracaso renal agudo

2.13. Efecto del fracaso renal agudo sobre el tiempo de estancia hospitalaria

Los pacientes con FRA tuvieron un tiempo de estancia media mayor que los que no desarrollaron FRA, con tendencia a la significación estadística ($p=0,056$) (tabla 56).

Tabla 56. Tiempo de estancia media en función de la presencia/ausencia de fracaso renal agudo

	T.E.M. TOTAL MEDIA (DÍAS) ± DE	P	T.E.M. TOTAL MEDIANA (RANGO)
NO FRA N=157	6,60 ± 11,9	0,056	4 DÍAS (1-140)
FRA N=64	10,56 ± 17,9		5 DÍAS (1-120)

(T.E.M.: tiempo de estancia media)

Si se analiza por grado de severidad, las pancreatitis aguda graves según Atlanta 2012 tuvieron mayor estancia media total (17,4 días ± DE 26,5) con respecto a las formas leves (4,9 días ± DE 2,8) y moderadas (11,5 días ± DE 20,9).

2.14. Mortalidad

Se producen 14 fallecimientos. Dentro del grupo con FRA fallecen 12 pacientes (19,2%). Por otro lado, en el grupo sin FRA solo mueren 2 pacientes (1,3%), $p < 0,001$. Ello evidencia una mayor mortalidad en los pacientes que tuvieron FRA.

2.14.1. Mortalidad según clasificación KDIGO

De los pacientes que desarrollaron fracaso renal agudo, la distribución de la mortalidad en la clasificación de KDIGO fue la siguiente (**tabla 57**): KDIGO1 6 (42,9%), KDIGO2 2 (14,3%), KDIGO3 4 (28,6%). Se observó mayor mortalidad entre los pacientes que desarrollaron algún grado de FRA, con significación estadística.

Tabla 57. Mortalidad según los tres grados de KDIGO

	KDIGO1		KDIGO2		KDIGO3		P
	N	%	N	%	N	%	
EXITUS	6	12	2	40	4	44,4	0,003
VIVOS	44	88	3	60	5	55,6	

2.15. Cistatina C

Los valores de cistatina C fueron significativamente mayores en los pacientes con FRA respecto a los que no tuvieron FRA, en las tres determinaciones consecutivas, ver **tabla 58**.

Tabla 58. Valores de la cistatina C en relación con la presencia o no de fracaso renal agudo

CISTATINA C (MG/L) MEDIANA/RANGO	No FRA N=157	FRA N=64	P
CISTATINA C1 N=138	0,68 (0,24-1,6)	1,17 (0,31-5,47)	<0,001
CISTATINA C2 N=171	0,65 (0,32-1,3)	1,02 (0,42-6,0)	<0,001
CISTATINA C3 N=131	0,67 (0,29-1,25)	0,99 (0,57-5,95)	<0,001

(CISTATINA C1: primera cistatina C, CISTATINA C2: segunda cistatina C, CISTATINA C3: tercera cistatina C)

Si nos fijamos en los valores de las medianas de la cistatina C (1,2,3) en el grupo con FRA fueron de 1,17 mg/L, 1,02 mg/L, 0,99 mg/L respectivamente. Los valores de la mediana en la cistatina C fueron más altos en la primera determinación.

2.15.1. Fallo orgánico de origen renal y cistatina C

En la **tabla 59** se resumen cuáles son los valores de la mediana de la cistatina C en las primeras 48 horas de ingreso y se compara el grupo sin FO renal con el grupo de FO renal. Los valores de la cistatina C son significativamente mayores en el grupo con FO renal y siguen un orden temporal, donde los valores más altos se objetivan en la primera analítica.

Tabla 59. Valores de la cistatina C en relación con la presencia o no de fallo renal según Atlanta

CISTATINA C (MG/L) MEDIANA /RANGO	No FO RENAL N= 203	FO RENAL N= 18	P
CISTATINA C1	0,75 (0,24-2,3)	2,36 (0,69-5,47)	<0,001
CISTATINA C2	0,68 (0,32-3,28)	1,98 (0,77-6,08)	<0,001
CISTATINA C3	0,69 (0,29-1,78)	1,36 (0,86-5,95)	<0,001

(FO: fallo orgánico, CISTATINA C1: primera cistatina C, CISTATINA C2: segunda cistatina C, CISTATINA C3: tercera cistatina C)

Los niveles de la cistatina C1 al ingreso (ver **tabla 60**) aumentan conforme lo hace la gravedad de la pancreatitis, con significación estadística. Como la cistatina C no sigue una distribución normal se valoraron las medianas y los rangos. Los valores de la mediana de la cistatina C1 (mg/L) en relación a la gravedad según Atlanta fueron: pancreatitis aguda leve 0,76, en pancreatitis aguda moderada 0,71, en pancreatitis aguda grave 1,04. No obstante, para comparar con otros estudios donde se utiliza la media también obtuvimos los valores de la media para la cistatina C1 (mg/dL): en pancreatitis aguda leve fue de 0,86; en pancreatitis aguda moderada fue de 0,89 y en pancreatitis aguda grave fue 1,68; con diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 60. Relación de los niveles de cistatina C con la gravedad de la pancreatitis aguda

CISTATINA C (MG/L) MEDIANA/RANGO	PANCREATITIS AGUDA LEVE N= 150	PANCREATITIS AGUDA MODERADA N=49	PANCREATITIS AGUDA GRAVE N=22	P
CISTATINA C1	0,76 (0,3-2,72)	0,71(0,24-2,64)	1,04 (0,49-5,47)	0,001
CISTATINA C2	0,68 (0,24-3,28)	0,74 (0,5-2,94)	0,95 (0,42-6,08)	0,001
CISTATINA C3	0,69 (0,29-2,64)	0,60 (0,35-2,37)	0,92 (0,53-5,95)	0,001

(CISTATINA C1: primera cistatina C, CISTATINA C2: segunda cistatina C, CISTATINA C3: tercera cistatina C)

2.16. Creatinina

En este apartado ([tabla 61](#)) se resumen cuáles son los valores de la mediana de la creatinina en las primeras 48 horas de ingreso y se compara con el grupo sin FRA. Los valores de la creatinina son significativamente mayores en el grupo con FRA, con significación estadística.

Tabla 61. Mediana de creatinina en relación con la presencia o no de fracaso renal aguda

CREATININA (MG/DL) MEDIANA/ RANGO	No FRA N=157	FRA N=64	P
CR1 N= 219	0,8 (0,2-1,6)	1,35 (0,8-7,1)	<0,001
CR2 N=209	0,68 (0,4-1,5)	1,29 (0,6-9,4)	<0,001
CR3 N=117	0,68 (0,35-7)	1,36 (0,57-10,5)	<0,001

(CR1: primera creatinina, CR2: segunda creatinina, CR3: tercera creatinina)

Al igual que con la cistatina C, se compara las cifras de la mediana de la creatinina de las primeras 48 horas entre el grupo sin fallo orgánico y el grupo con fallo orgánico renal (criterios de Atlanta 2012). Los valores de la creatinina las primeras 48 horas, son significativamente mayores en el grupo con fallo orgánico renal como se resume en la [tabla 62](#).

Tabla 62. Mediana y rango de la creatinina en relación a la presencia de fallo orgánico renal

CREATININA(MG/DL) MEDIANA/ RANGO	NO FO RENAL	FO RENAL	P
CR1	0,88 (0,2-4,7)	2,04 (1,1-7,1)	<0,001
CR2	0,74 (0,4-4,9)	2,43 (1,1-9,4)	<0,001
CR3	0,78 (0,35-7,0)	3,36 (1,72-10,5)	<0,001

(FO: fallo orgánico, CR1: primera creatinina, CR2: segunda creatinina, CR3: tercera creatinina)

3. Análisis de la fluidoterapia: Influencia del volumen de fluidos infundido en las primeras 24 horas y del balance hídrico en el desarrollo de fracaso renal agudo y en la evolución de la pancreatitis aguda

3.1. Influencia del volumen de fluidos en las primeras 24 horas

Para analizar la influencia del volumen de fluidos administrado durante las primeras 24 horas, clasificamos los pacientes en tres grupos, en función del cuartil del volumen de fluidos administrado: a) Menor o igual al primer cuartil (≤ 3000 mL), b) entre el segundo y tercer cuartil (3000-4500 mL), c) mayor del tercer cuartil (mayor a 4500 mL). Ningún paciente recibió más de 6500 mL.

En la [tabla 63](#) podemos observar como los pacientes jóvenes son los que reciben un mayor volumen de fluidos, o lo que es lo mismo: el grupo de fluidoterapia ≤ 3000 mL tiene una mediana de edad de 79 años, frente a los 46 años del grupo que recibió >4500 mL de fluidoterapia en las primeras 24 horas. Los pacientes del grupo A, los que menos fluidos reciben, son los más añosos y concuerda que el 67,3% tienen más comorbilidad (Charlsson ≥ 2). En relación al sexo masculino tiene un porcentaje superior en el grupo que recibe más fluidos (grupo C) del 65,9%, queda cerca de la significación estadística aunque no la alcanza.

Los datos también reflejan que cuando el IMC >25 kg/m², hay una tendencia a recibir mayor volumen de fluidos que los pacientes con IMC menor.

Se objetiva un mayor porcentaje de pacientes con hemoconcentración (hematocrito $>44\%$) en el grupo de fluidoterapia intensiva (grupo C), lo cual será motivo de análisis en la discusión.

Si analizamos el SIRS no se observan diferencias significativas entre los tres grupos.

Respecto a la etiología de la pancreatitis aguda, se objetiva que la frecuencia de etiología etílica aumenta de forma significativa y proporcional al volumen de fluidoterapia recibida y ocurre a la inversa con la etiología biliar, apreciando una disminución significativa y proporcional de su frecuencia en los grupos que recibieron mayor volumen de fluidoterapia.

Tabla 63. Características de los pacientes en los tres grupos en función del volumen de fluidos administrados en las primeras 24 horas

	GRUPO A (≤3000 ML) N=55	GRUPO B (3000-4500 ML) N=120	GRUPO C (> 4500 ML) N=44	P
EDAD (AÑOS)	79 (19-96)	68 (29-90)	46 (23-83)	<0,001
HOMBRE/MUJER	23(41,8%)/32(58,2%)	66(55%)/54(45%)	29(65,9%)/15(34,1%)	0,054
IMC ≥25	29 (58%)	85 (75,9%)	30 (75%)	0,057
HEMATOCRITO >44%	9 (16,7%)	24 (20%)	10 (22,7%)	NS
SIRS	20 (36,4%)	48 (40%)	16 (36,4%)	NS
CHARLSON ≥2	37 (67,3%)	54(45%)	7 (15,9%)	<0,001
ETIOLOGÍA				
BILIAR	45 (81,8%)	83 (69,2%)	19 (43,2%)	<0,001
ETÍLICA	2 (3,6%)	18 (15%)	14 (31,8%)	0,001
IDIOPÁTICA	6 (10,9%)	14 (11,7%)	6 (13,6%)	NS
MISCELÁNEA	3 (5,6%)	6 (5%)	6 (14%)	NS
MORTALIDAD	7 (12,7%)	7 (5,8%)	0	0,03
INGRESO EN UCI	5 (9,1%)	8 (6,7%)	1 (2,3%)	NS
GRAVEDAD				
LEVE	35 (63,6%)	82 (68,3%)	21 (70,5%)	
MODERADO	10 (18,2%)	27 (22,5%)	12 (27,3%)	NS
GRAVE	10 (18,2%)	11 (9,2%)	1 (2,3%)	

(IMC: índice de masa corporal, SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

Los datos reflejan que el porcentaje de pacientes con IMC ≥25 es menor en el grupo de pacientes con fluidoterapia restrictiva.

Se objetiva un mayor porcentaje de pacientes con hemoconcentración (hematocrito >44%) en el grupo de fluidoterapia intensiva (grupo C), sin alcanzar significación estadística.

Se analizó la aparición de necrosis y su relación en cada uno de los grupos de fluidoterapia. Observamos que el porcentaje de necrosis aumenta paralelamente a la cantidad de volumen de fluidos sin alcanzar significación estadística (tabla 64).

Tabla 64. Frecuencia de necrosis pancreática en función del grupo de fluidoterapia

	NECROSIS N=24	P	OR (IC 95%)
GRUPO A (\leq 3000 ML) N=46	4 (8,7%)		1
GRUPO B (3001-4500 ML) N=111	12 (10,8%)	NS	1,2 (0,38-4,17)
GRUPO C (>4500 ML) N=37	8 (21,6%)	NS	2,89 (0,79-10,5)

En la **tabla 65** se puede observar una tendencia, aunque sin significación estadística, a que el grupo de mayor fluidoterapia (>4500 mL) se asocie a más complicaciones locales, ello estaría en correlación con el resultado observado de la **tabla 64**, donde al igual, objetivamos más necrosis en el grupo C (>4500 mL).

Tabla 65. Proporción de complicaciones locales en función del grupo de fluidoterapia

	COMPLICACIONES LOCALES N= 35	P	OR (IC 95%)
GRUPO A (\leq 3000 ML) N=46	9 (19,6%)		1
GRUPO B (3001-4500 ML) N=111	17 (15,3%)	NS	0,74 (0,30-1,81)
GRUPO C (>4500 ML) N=37	9 (24,3%)	NS	1,32 (0,46-3,76)

En la **tabla 66** aparece la fluidoterapia como un factor protector en el desarrollo de FO: los pacientes que recibieron fluidos >4500 mL tuvieron menos fallo orgánico (Grupo C), con significación estadística. Es presumible que el riesgo de desarrollar fallo orgánico se verá aumentado si se recibe una fluidoterapia escasa (Grupo A).

Tabla 66. Proporción de fallo orgánico en función del grupo de fluidoterapia

	FALLO ORGÁNICO N=37	P	OR (IC 95%)
GRUPO A (\leq 3000 ML) N=55	12 (32,4%)		1
GRUPO B (3001-4500 ML) N=120	23 (62,2%)	NS	0,72 (0,33-1,5)
GRUPO C (>4500 ML) N=44	2 (5,4%)	0,018	0,15 (0,033-0,72)

En relación a la insuficiencia respiratoria no existen diferencias reseñables entre los tres grupos de fluidos (**tabla 67**), pese a ello sin embargo, se observa una tendencia por la que a más volumen de fluidos en las primeras 24 horas, menos casos de insuficiencia respiratoria. Este hecho paradójico será motivo de análisis en nuestra discusión.

Tabla 67. Frecuencia de insuficiencia respiratoria en función del grupo de fluidoterapia

	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA N =16	P	OR (IC 95%)
GRUPO A (\leq 3000 ML) N=55	5 (9,1%)		1
GRUPO B (3001-4500 ML) N=120	9 (7,5%)	NS	0,8 (0,27-2,6)
GRUPO C (>4500 ML) N=44	2 (4,5%)	NS	0,48 (0,9-2,6)

En la **tabla 68** se pone de relieve a la fluidoterapia como factor protector frente al desarrollo de FRA, con tendencia a la significación estadística. De manera que los pacientes que recibieron un volumen de líquidos en 24 horas >4500 mL, tuvieron un riesgo menor en el desarrollo de FRA.

Tabla 68. Proporción de fracaso renal agudo en función del grupo de fluidoterapia

	FRA N=64	P	OR (IC 95%)
GRUPO A (\leq 3000 ML) N=55	21 (38,2%)		1
GRUPO B (3001-4500 ML) N=120	34 (28,3%)	NS	0,64 (0,32-1,25)
GRUPO C (> 4500 ML) N=44	9 (20,5%)	0,06	0,41 (0,16-1,03)

(FRA:fracaso renal agudo)

Por otro lado en la **tabla 69**, se observa la fluidoterapia como factor protector frente al desarrollo de fallo orgánico renal con significación. A los pacientes que se les administró más fluidos (grupo B con un tendencia) y (grupo C con significación) desarrollaron menos fallo renal.

Tabla 69. Proporción de fallo renal en función del grupo de fluidoterapia

	FO RENAL N=18	P	OR (IC 95%)
GRUPO A (\leq 3000 ML) N=55	9 (16,4%)		1
GRUPO B (3001-4500 ML) N=120	8 (6,7%)	0,05	0,36 (0,13-1,00)
GRUPO C (>4500 ML) N=44	1 (2,3%)	0,04	0,12 (0,014-0,97)

(FO: fallo orgánico)

3.2. Análisis del balance hídrico en el desarrollo de fracaso renal agudo y en la evolución de la pancreatitis aguda

Se analizan los siguientes ítems (edad, sexo, etiología, IMC, Charlson, hematocrito, SIRS, creatinina) en función de si hay o no un mayor secuestro de fluidos en el balance hídrico 24 horas. Para analizar la influencia de la edad en el balance hídrico, se utiliza una clasificación en tres grupos en función de los tres terciles en los que se dividía la edad de nuestra muestra.

En la **tabla 70**, observamos un secuestro de fluidos mayor en pacientes jóvenes <53 años (1815,54 mL), en pancreatitis de etiología etílica (1999,6 mL), en pacientes con menos comorbilidad (Charlson <2) (1702,9 mL) y en aquellos pacientes que desarrollaron SIRS (1719,8 mL) con diferencias estadísticamente significativas. Para ajustar la contribución de cada uno de estos factores, se realiza análisis de regresión lineal múltiple persistiendo la significancia estadística de todas las variables, excepto la edad.

No se encuentran diferencias reseñables en el volumen de los balances a las 24 horas, en relación al género o cuando aumenta el hematocrito o la creatinina.

Tabla 70. Balance hídrico en función de características clínicas y datos analíticos

BALANCE 24H	MEDIA (DESVIACIÓN TÍPICA) ML	P
EDAD (AÑOS)		
<53	1815,8 (1469,5)	0,031
53-74	1090,3 (1542,3)	
≥75	1249,7 (1415,4)	
SEXO		
HOMBRE	1388,2 (1592,1)	NS
MUJER	1354,7 (1164,8)	
ETIOLOGÍA		
ALCOHOL	1999,6 (1492,3)	0,019
OTRAS	1260,3 (1375,8)	
IMC (KG/M²)		
<25	1317,7 (1146,3)	NS
25-29	1560,4 (1506,3)	
≥30	1043,4 (1401,7)	
CHARLSON		
<2	1702,9 (1393,8)	< 0,001
≥2	929,8 (1328,0)	
HEMATOCRITO (%)		
<36	1679,7 (1196,6)	NS
36-44	1294,5 (1457,4)	
>44	1393,2 (1434,3)	
SIRS		
NO	1143,4 (1419,5)	0,007
SI	1719,8 (1345,8)	
CREATININA (MG/DL)		
<1	1520,9 (1296,5)	NS
1-2	1221,5 (1566,9)	
>2	1333,3 (833,5)	

(IMC: índice de masa corporal, SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

Por otro lado también se analizó cuáles fueron los cuartiles del balance hídrico a las 24 horas: P25 400 mL, P50 1430 mL, P75 2300 mL. Los pacientes se clasificaron de acuerdo a estos percentiles en tres grupos: grupo A: menos del primer cuartil (<400 mL), grupo B: entre el primero y el tercer cuartil (400 - 2300 mL), grupo C: más del tercer cuartil (>2300 mL).

No se observa diferencias en cuanto a la edad en el balance a las 24 horas. En relación al sexo, aunque sin significación estadística, pero se observa un porcentaje de secuestro de fluidos mayor en hombres 61,9%, siendo el de mujeres el 38,1% (tabla 71).

Tabla 71. Características clínicas de los pacientes según el grupo de balance hídrico 24 horas al que pertenezcan

BALANCE 24H	GRUPO A (< 400 ML) N=46	GRUPO B (400-2300 ML) N=95	GRUPO C (> 2300 ML) N=42	P
EDAD MEDIANA(AÑOS)	65 (19-95)	65 (32-96)	58 (25-89)	NS
HOMBRE/MUJER	30 (65,2%)/16 (34,8%)	46 (48,4%)/49(51,6%)	26 (61,9%)/16 (38,15)	NS
ETIOLOGÍA BILIAR	32 (73,9%)	66 (69,5%)	26 (61,9%)	NS
ETIOLOGÍA ETÍLICA	4 (8,7%)	14 (14,7%)	10 (23,8%)	0,051
ETIOLOGÍA IDIOPÁTICA	5 (10,9%)	11 (11,6%)	3 (7,1%)	NS
ETIOLOGÍA OTRAS	5 (11,1%)	5 (5,3%)	3 (7,1%)	NS
IMC ≥25	31 (70,5%)	65 (75,6%)	30 (78,9%)	NS
IMC ≥30	15 (34,9%)	28 (32,2%)	9 (23,7%)	NS
HEMATOCRITO >44%	11 (23,9%)	17 (17,9%)	9 (21,4%)	NS
SIRS	14 (30,4%)	39 (41,1%)	20 (47,6%)	NS
CHARLSSON ≥2	28 (60,9%)	39 (41,1%)	11 (26,2%)	0,004
COMPL. LOCALES	3 (7,9%)	16 (18%)	9 (24,3%)	0,059
NECROSIS	2 (5,3%)	9 (10,1%)	7 (18,9%)	0,06
FRACASO RENAL AGUDO	13 (28,3%)	30 (31,6%)	12 (28,6%)	NS
FALLO ORGÁNICO	5 (10,9%)	13 (13,7%)	11 (26,2%)	0,053

(IMC: índice de masa corporal, SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, Compl.:complicaciones)

Respecto a la etiología de la pancreatitis aguda, la frecuencia de etiología etílica es proporcionalmente mayor a mayor secuestro de fluidos. La etiología etílica se asocia a mayor secuestro de líquidos.

Además se puede observar que la proporción de complicaciones locales aumenta conforme aumenta el secuestro de fluidos, con tendencia a la significación estadística.

Se analizaron las diferencias en las medianas del balance hídrico en las primeras 24 horas entre los que desarrollaban complicaciones tales como la necrosis, colecciones líquidas agudas, fallo orgánico y presentaban SIRS e ingreso en UCI (tabla 72). Observamos con

diferencias significativas, que los balances hídricos tienden a mayor secuestro de fluidos en aquellos pacientes con necrosis, SIRS y fallo orgánico.

Tabla 72. Comparación de medias del balance 24 horas en función de la evolución clínica

		MEDIA (DESVIACIÓN TÍPICA) BALANCE 24 HORAS (ML)	P
NECROSIS	SI	2003,33 (1385,9)	0,046
	NO	1314,18 (1370,7)	
COLECCIÓN AGUDA	SI	1642,33 (1281,9)	NS
	NO	1364,4 (1396,5)	
SIRS	SÍ	1719,88 (1345,8)	0,007
	NO	1143,45 (1419,4)	
FALLO ORGÁNICO	SÍ	1877,93 (1371,5)	0,036
	NO	1278,38 (1407,6)	
UCI	SÍ	1966,9 (1173,3)	NS
	NO	1335,4 (1423,9)	
FRACASO RENAL AGUDO	SÍ	1400,64 (1514,7)	NS
	NO	1361,69 (1376,5)	

(SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

4. Identificar variables clínicas y/o analíticas relacionadas con el riesgo de desarrollar fracaso renal agudo en pacientes con pancreatitis aguda. Análisis multivariante

Para valorar los factores que influyen en la aparición de FRA en pancreatitis aguda, se realizó un análisis de regresión logística multivariante. Las variables introducidas en el modelo fueron aquellas que ya habían obtenido significancia en el univariante o que la evidencia clínica relacionaba con el FRA: edad mayor de los dos últimos cuartiles (mayor de 68 años), comorbilidad medida con el índice de Charlson ≥ 2 , pancreatitis de etiología biliar, volumen de fluidos perfundidos en las primeras 24 horas, IMC ≥ 30 , SIRS, hematocrito $> 44\%$ y el valor de la primera cistatina C obtenida a su llegada al hospital. En el análisis multivariante, las variables que se asociaron de forma significativa al FRA fueron (**Tabla 73**): la comorbilidad medida por Charlson ≥ 2 (que supuso un incremento del riesgo de 4,09), la etiología biliar en la pancreatitis (riesgo de 3,81), el SIRS (riesgo de 4,76) y la cistatina C (a medida que se elevó su valor el riesgo aumentó 7,89).

Tabla 73. Factores asociados al desarrollo de fracaso renal agudo en pancreatitis aguda

ANÁLISIS MULTIVARIANTE	P	FRA	
		EXP(B)	IC 95%
EDAD > 68 AÑOS			
NO	NS	1	
SÍ		1,79	(0,91-3,52)
COMORBILIDAD CHARLSON >2			
NO	<0,001	1	
SÍ		4,09	(1,96-8,54)
ETIOLOGÍA PANCREATITIS BILIAR			
NO	0,002	1	
SÍ		3,81	(1,61-9,02)
FLUIDOTERAPIA PRIMERAS 24H			
FLUIDOS ≤ 3000 ML	NS	1	
FLUIDOS 3001-4500 ML		1,018	(0,48-2,14)
FLUIDOS > 4500 ML		1,37	(0,44-4,25)
IMC ≥ 30			
NO	NS	1	
SÍ		1,01	(0,35-2,96)
SIRS			
NO	<0,001	1	
SÍ		4,76	(2,39-9,49)
HEMATOCRITO $> 44\%$			
NO	NS	1	
SÍ		1,68	(0,54-5,27)
CISTATINA C1			
	0,005	7,89	(1,84-33,90)

(IMC: índice de masa corporal, SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

5. Análisis de los factores que se asocian a mortalidad en pancreatitis aguda y en función de la ausencia o presencia de fracaso renal agudo

Realizamos análisis univariante para evaluar los factores asociados a mortalidad en la pancreatitis aguda. No se realizó análisis multivariante porque la (n) de fallecidos es baja y además en el análisis se “perdían” los pacientes que fallecían en las primeras 24-48 horas a los cuales les faltaban datos.

5.1. Características demográficas y etiología

No hubieron diferencias en cuanto al sexo ni la etiología de la pancreatitis. Sin embargo la edad de los fallecidos fue cercana a los 80 años, con diferencias estadísticas frente a los 62 años de media entre los no fallecidos .

5.2. Factores pronósticos

Los pacientes que fallecen tienen obesidad (IMC ≥ 30) con mayor frecuencia (38,5 %) que lo pacientes que no fallecen (28,7%), pero sin diferencias significativas.

Respecto al sistema de puntuación pronóstica de Ranson, la frecuencia de una puntuación de Ranson ≥ 3 (predicción de mal pronóstico) es significativamente mayor en los pacientes que fallecen (92,9%) que en los pacientes que sobreviven (27,9%).

Los pacientes que fallecen presentaron con mayor frecuencia SIRS al ingreso (85,7%) que los pacientes que sobrevivieron (34,8%), con diferencias estadísticamente significativas.

5.3. Comorbilidad

Se analizaron diferentes comorbilidades: la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la cirrosis hepática, padecer algún tipo de cardiopatía, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia renal crónica y el antecedente de haber pasado o tener una neoplasia. La HTA obtuvo significancia en el análisis de mortalidad. De manera que la HTA estuvo presente en 10 (71,4%) pacientes de los fallecidos frente a 78 (37,7%) de los vivos. También la EPOC se asocia significativamente a la mortalidad con un 21,4% frente al 5,8% de los pacientes vivos.

Se estudió si la existencia de varias comorbilidades predisponía a más mortalidad, para ello se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson. Los pacientes que fallecieron tenían mayor comorbilidad; 10 de los 14 pacientes fallecidos (71,4%) tuvieron un índice de comorbilidad de Charlson ≥ 2 , frente al 42,5 % de los que sobrevivieron.

5.4. Complicaciones locales

En el análisis univariante de mortalidad, los fallecidos tienen un mayor porcentaje de complicaciones locales que los supervivientes. Los pacientes que fallecen presentan mayor frecuencia de necrosis y colecciones necróticas agudas que los que sobreviven, con diferencias estadísticamente significativas ([tabla 74](#)).

5.5. Fallo orgánico

Los tres tipos de fallo orgánico: shock, insuficiencia respiratoria y fallo renal, se asociaron a mayor mortalidad con diferencias estadísticamente significativas ([tabla 74](#)).

Tabla 74. Datos demográficos y clínicos en función de ausencia o no de mortalidad

	VIVOS N=207	MUERTOS N=14	p
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS			
SEXO (HOMBRE/MUJER)	114 (55,1%)/93 (44,9%)	6 (42,9%)/8 (57,1%)	NS
EDAD	62,4 ± 18,4	79,5 ± 7,9	<0,001
ETIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS			
ETIOLOGÍA BILIAR	136 (63,7%)	11 (78,6%)	NS
ETIOLOGÍA ETÍLICA	33 (16%)	1 (7,1%)	NS
ETIOLOGÍA MISCELÁNEA	12 (5,8%)	1 (7,1%)	NS
ETIOLOGÍA IDIOPÁTICA	25(12,1%)	1 (7,1%)	NS
FACTORES PRONÓSTICOS			
SIRS	72 (34,8%)	12 (85,7%)	<0,001
HORAS DOLOR	27,7 ± 34,7	8,3 ± 8,0	<0,001
CHARLSON ≥2	88 (42,5%)	10 (71,4%)	0,035
IMC ≥25	134 (70,5%)	10 (83,3%)	NS
IMC ≥30	54 (28,7%)	5 (38,5%)	NS
FRACASO RENAL AGUDO	52 (25,1%)	12 (85,7%)	<0,001
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS			
HTA	78 (37,7%)	10 (71,4%)	0,013
DIABETES MELLITUS	25 (12,1%)	1 (7,1%)	NS
CIRROSIS	3 (1,4%)	0	NS
CARDIOPATÍA	17 (8,2%)	1 (7,1%)	NS
EPOC	12 (5,8%)	3 (21,4%)	0,024
ERC	10 (4,8%)	1 (7,1%)	NS
NEOPLASIA	13 (6,3%)	2 (14,3%)	NS
COMPLICACIONES LOCALES			
NECROSIS	19 (10,2%)	6 (66,7%)	<0,001
COLECCIÓN LIQUIDA AGUDA	20 (10,8%)	1 (11,1%)	NS
COLECCIÓN NECRÓTICA AGUDA	13 (7%)	5 (55,6%)	<0,001
NECROSIS TABICADA	5 (2,7%)	1 (11,1%)	NS
PSEUDOQUISTE	17 (9,1%)	1 (11,1%)	NS
FALLO ORGÁNICO			
FALLO ORGÁNICO GLOBAL	23 (11,1%)	13 (92,9%)	<0,001
SHOCK	5 (2,4%)	6 (42,9%)	<0,001
FO RESPIRATORIO	10 (4,8%)	6 (42,9%)	<0,001
FO RENAL	12 (5,8%)	6 (42,9%)	<0,001

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar .(IMC: índice de masa corporal, SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, IMC: índice de masa corporal, FO: fallo orgánico).

5.6. Valores analíticos

En la **tabla 75** se representan los valores medios de las analíticas de los tres primeros días y las diferencias observadas entre los dos grupos (vivos/muertos). Son varios valores donde se observan diferencias estadísticas, se trata fundamentalmente de aquellos que comprenden los criterios de Ranson (leucocitos, glucosa, urea, hematocrito, exceso de bases, LDH), pero también otros parámetros que tienen relación con la función renal, como son la creatinina, cistatina C.

Tabla 75. Características analíticas en función de ausencia o no de mortalidad

	VIVOS N= 207	MUERTOS N=14	
ANALÍTICA 1			
LEUCOS 1(/ML)	12797 ± 4673	17943 ± 6236	<0,001
NEUTRÓFILOS 1 (%)	83 ± 9,0	85 ± 6,4	NS
HEMATOCRITO 1 (%)	40,1 ± 4,8	42,1 ± 7,8	0,03
UREA 1 (MG/DL)	40,2 ± 22,3	53,2 ± 19,3	0,03
CREATININA 1 (MG/DL)	1,06 ± 0,8	1,4 ± 0,43	NS
PCR 1 (MG/DL)	46,9 ± 70,0	37,8 ± 86,2	NS
GLUCOSA 1 (G/DL)	139 ± 51,4	169 ± 39,3	0,03
CALCIO 1 (MG/DL)	9,0 ± 0,8	9,4 ± 0,6	NS
LDH 1 (U/L)	728 ± 476	781 ± 406	NS
CISTATINA C1 (MG/L)	0,90 ± 0,58	1,73 ± 0,74	0,006
ANALÍTICA 2			
LEUCOS 2(/ML)	10978 ± 5366	15570 ± 7162	0,004
NEUTRÓFILOS 2 (%)	77 ± 11,6	89 ± 3,2	<0,001
HEMATOCRITO 2 (%)	37 ± 4,7	40 ± 7,0	0,03
UREA 2 (MG/DL)	35,4 ± 29,0	70,9 ± 3,5	<0,001
CREATININA 2 (MG/DL)	0,98 ± 1,0	1,7 ± 0,7	0,012
GLUCOSA 2 (G/DL)	116,5 ± 37,4	178,1 ± 99,0	NS
CALCIO 2 (MG/DL)	8,5 ± 0,6	8,0 ± 0,8	0,012
LDH 2 (U/L)	463 ± 324	736 ± 291	0,043
PCR 2 MG/DL	122 ± 118	160 ± 151	NS
P02 (MM/HG)	81,2 ± 15	88,2 ± 35	NS
PC02 (MM/HG)	35,6 ± 5,4	36,8 ± 7,0	NS
EB (MEQ/L)	-0,36 ± 2,9	-4,7 ± 6,2	0,05
CISTATINA C2 (MG/L)	0,85 ± 0,61	1,48 ± 0,56	0,025
ANALÍTICA 3			
LEUCOS 3(/ML)	10047 ± 5493	1454 ± 8775	0,027
NEUTRÓFILOS 3 (%)	74 ± 12,2	88 ± 1,8	<0,001
HEMATOCRITO 3 (%)	35,7 ± 4,8	35,6 ± 6,1	NS
UREA 3 (MG/DL)	31,3 ± 2 7,2	100,1 ± 48,6	<0,001
CREATININA 3 (MG/DL)	1,1 ± 1,3	2,5 ± 1,1	0,004
PCR 3 (MG/DL)	162 ± 133	252 ± 98	NS
CISTATINA C3 (MG/L)	0,81 ± 0,56	1,27 ± 0,45	NS

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar. (HB hemoglobina, HTO: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, pO2: presión parcial de oxígeno, pCO2 presión parcial de dióxido de carbono, EB: exceso de bases, CISTATINA C1: primera cistatina C, CISTATINA C2: segunda cistatina C, CISTATINA C3: tercera cistatina C)

5.7. Cómo influye la fluidoterapia en la mortalidad

Cuando analizamos la fluidoterapia y su relación con la mortalidad se observa que los pacientes fallecidos recibieron de media menos fluidos en las primeras 24 horas que los supervivientes. En el balance hídrico a las 24 horas no se observan diferencias entre vivos y muertos ([tabla 76](#)).

Tabla 76. Fluidoterapia y su relación con la mortalidad

FLUIDOS	VIVOS N= 207	MUERTOS N=14	P
FLUIDOS 24 H (ML)	3995,1 ± 1009	3107,1 ± 944	0,002
BALANCE 24 H (ML)	1379 ± 1440	1266 ± 913	NS
BALANCE SEGUNDAS 24 H (ML)	680 ± 1675	1386 ± 2260	NS

Dividimos las cantidades de fluidos en tres grupos, en función de los cuartiles, tal y como habíamos realizado con anterioridad. En la [tabla 77](#) podemos observar en el grupo que mayor volumen de fluidos recibe (>4500 mL) un efecto protector, con ningún fallecido, sin significación estadística.

Tabla 77. Cómo influye la fluidoterapia en las primeras 24 horas en la mortalidad

	MORTALIDAD N=14	P	OR (IC 95%)
GRUPO A (≤3000 ML) N=55	7 (12,7%)		1
GRUPO B (3001-4500 ML) N=120	7 (5,8%)	NS	0,42 (0,14-1,27)
GRUPO C (> 4500 ML) N=44	0	NS	0

5.8. Mortalidad y fracaso renal agudo

El FRA se asoció a más mortalidad, 12 de los 14 fallecidos (85,7%) tuvieron FRA ([tabla 78](#)). Las cifras de creatinina máxima (valor máximo alcanzado en los tres primeros días) fue de media 2,4 mg/dL respecto a 1,1 mg/dL entre los supervivientes. El 57,1% de los pacientes que fallecen había ingresado en UCI. El tiempo de estancia entre los fallecidos oscila entre los que fallecen en las primeras horas a tres casos que fallecen tras más de 30 días de ingreso.

Tabla 78. Fracaso renal agudo y niveles de creatinina en pacientes que fallecen y que sobreviven

	VIVOS N=207	MUERTOS N=14	P
FRACASO RENAL AGUDO	52 (25,1%)	12 (85,7%)	<0,001
CREATININA BASAL (MG/DL)	0,88 ± 0,7	1,1 ± 0,44	NS
CREATININA MÁXIMA (MG/DL)	1,1 ± 1,1	2,4 ± 1,2	0,001
T.E.M. TOTAL	6,32 ± 6,71	28,86 ± 45,83	NS
UCI	6 (2,9%)	8 (57,1%)	<0,001

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar (T.E.M. : tiempo de estancia media total)

6. Determinar la utilidad de la cistatina C respecto a la creatinina en el diagnóstico precoz del fracaso renal agudo. Curvas ROC

6.1. Valoración de la cistatina C1 vs creatinina 1 como predictor de FRA

Para determinar si la cistatina C es un buen predictor de FRA en pancreatitis aguda, se hizo un análisis de sensibilidad y especificidad utilizando curvas ROC. Se realizaron las curvas ROC de la cistatina C1 y de la creatinina 1, que son las dos determinaciones más precoces de ambos valores (analítica de urgencias). Se emplearon éstas y no los valores de la analítica a las 24 horas y 48 horas, porque evaluamos la precocidad de estos ítems para la detección de FRA. En la [figura 25](#) se expone la curva ROC de los dos marcadores analizados. La creatinina 1 y la cistatina C1 son buenos marcadores predictivos de FRA, siendo la creatinina 1 el más predictivo, con un área bajo la curva (AUC) de 0,952 respecto a la cistatina C1 con AUC de 0,765.

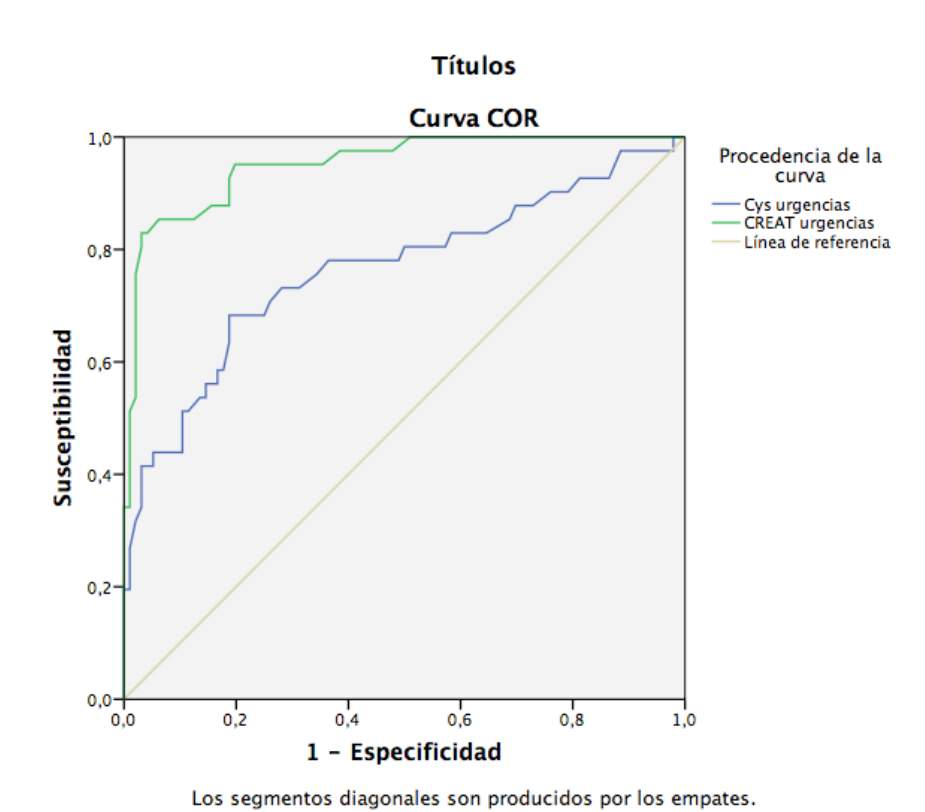


Figura 25. Curvas ROC cistatina C (mg/L) vs creatinina (mg/dL) en fracaso renal agudo

Tabla 79. *Curvas ROC cistatina C1 vs creatinina 1 para fracaso renal agudo*

ÁREA BAJO LA CURVA	ÁREA	P	IC 95%
CISTATINA C1	0,765	<0,001	(0,67-0,86)
CR1	0,952	<0,001	(0,97-0,99)

(CISTATINA C1: primera cistatina C, CR1: primera creatinina)

En la **tabla 79**, se observa la excelente área bajo la curva de la creatinina 1 con significación estadística y con un IC 95% (0,97-0,99). La cistatina C del primer día, aunque menor, obtiene un buen valor del AUC, con significación estadística y un IC 95% (0,67-0,86).

Se utilizó el índice de Youden de ambos valores, el valor máximo de este índice es el que utilizamos como punto de corte óptimo. En la curva de la cistatina C1 el índice de Youden más alto fue el correspondiente a un valor de 0,905 mg/L donde la sensibilidad era de (68%) y la especificidad (82%). En la creatinina 1 el valor de corte fue 1,11 mg/dL, donde la sensibilidad fue (83%) y la especificidad (97%), por lo tanto superó a la cistatina C1 en sensibilidad y especificidad.

DISCUSIÓN

Los trabajos científicos realizados en España sobre fracaso renal agudo en pancreatitis aguda y sus implicaciones pronósticas son escasos. Es de esta circunstancia de donde surgen nuestras preguntas en forma de hipótesis, a las que hemos tratado de dar respuesta con el diseño de nuestro estudio. Un estudio de investigación clínica prospectivo, descriptivo, en el que los sujetos a estudio incluye los pacientes que ingresan en el Hospital Clínico Universitario de Valencia con el diagnóstico de pancreatitis aguda.

La pancreatitis aguda en la mayoría de casos tiene un curso leve, pero es importante saber reconocer cuales son los signos de gravedad para identificar la pancreatitis aguda grave. Una de las complicaciones en la pancreatitis aguda es el fracaso renal agudo. La prevalencia del FRA en pancreatitis aguda suele variar en torno al 6-30%⁽¹⁴⁸⁾ según las series. El FRA en el seno de la pancreatitis aguda grave puede llegar a aumentar en 10 veces la mortalidad, del 7% al 74,7% y en algunos estudios este porcentaje llega al 81%⁽¹⁴⁸⁾⁽¹⁵²⁾⁽¹⁵³⁾⁽¹⁵⁴⁾⁽¹⁰¹⁾. Este porcentaje de mortalidad tan dispar posiblemente se deba a las diferencias entre las poblaciones estudiadas, o bien a las diferencias a la hora de definir qué se considera FRA. Lo cual lleva a darse cuenta, que existe una falta de uniformidad en los criterios que definen el FRA cuando hablamos de la pancreatitis aguda.

Así pues, el FRA se postula como una circunstancia que condiciona un peor pronóstico⁽¹⁴⁹⁾. Además se cree que el FRA es un factor independiente de mortalidad respecto a otros predictores en la pancreatitis aguda⁽¹⁵⁰⁾⁽¹⁵¹⁾. A través de nuestro análisis veremos qué factores se asocian al desarrollo de fracaso renal agudo en pancreatitis aguda, qué variables clínicas y analíticas aumentan el riesgo de desarrollar fracaso renal, se valorará el papel de los fluidos administrados en las primeras horas y el balance hídrico a las 24 horas en la evolución de la pancreatitis aguda.

A continuación realizaremos la discusión de nuestros resultados siguiendo los objetivos propuestos y contrastándolos con la bibliografía publicada al respecto.

1. Valoración del grupo de estudio

En el estudio han sido incluidos 221 episodios de pancreatitis aguda, excluyendo los pacientes en los que se evidenció criterios morfológicos y/o funcionales de pancreatitis crónica durante el ingreso o en los 6 meses siguientes tras el alta.

La recogida de pacientes se realizó durante 15 meses (del 1 de marzo al 30 de noviembre del 2010 y del 1 de febrero al 31 de julio del 2011). La pancreatitis aguda se clasificó como leve 65,6%, moderada 24,4% y grave en el 10 % según los criterios de Atlanta 2012. Los resultados son similares a los obtenidos por Sporek *et al.*⁽⁸²⁾ donde 71% eran leves, 22% moderadas y 8% graves y muy aproximados también a los del grupo de Kusnierz-Cabala *et al.*⁽¹⁵⁹⁾ donde el 70% fueron pancreatitis aguda leve, 23% pancreatitis aguda moderada y 8% grave.

1.1. Datos demográficos

La edad media de los participantes en nuestro trabajo fue de 63 años (la mediana fue de 68 años). La mediana de edad de las mujeres fue de 71 años, significativamente mayor que los hombres (62 años). La edad media de los pacientes con pancreatitis aguda varía según las series: Garg *et al.*⁽¹⁶¹⁾ notifican una edad media en su grupo de pancreatitis aguda de 41,25 años; Frey *et al.*⁽¹⁶²⁾ 54,5 años; Choi *et al.*⁽¹⁶³⁾ 55 años.

En las recomendaciones de actuación del club Español Biliopancreático para el tratamiento de la pancreatitis aguda refieren que la edad media de los pacientes con pancreatitis aguda es de 55 años⁽¹⁶⁴⁾. Nuestra población tiene una edad media más elevada, lo que puede estar en relación a que la población de nuestra muestra esté envejecida, a la proporción de etiologías biliares también mayor que en otras series en detrimento de las de etiología etílica que suelen darse en personas más jóvenes.

1.2. Etiología

La patología biliar es la causa más común de pancreatitis aguda en los países desarrollados con cerca del 50% de casos⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾, en nuestro estudio fue la causa del 64,3%, mientras que el 14,9% de las pancreatitis aguda tuvo una etiología etílica, el 11,3% fueron pancreatitis aguda de origen no filiado y las pancreatitis aguda de etiología por hipertrigliceridemia representó el 2,7%. Porcentajes similares publicados en la guía clínica de la *American Gastrointestinal Association (AGA)* en 2012⁽¹⁰⁴⁾ donde refieren que el 40%-70% de las pancreatitis aguda son de origen biliar y el 25%-35% de origen etílico. Nuestros datos están en concordancia con la literatura científica, cuyas cifras de pancreatitis aguda idiopáticas oscilan entre el 10% y el 20%^(104,164,165). En Kusnierz-Cabala *et al.*⁽¹⁵⁹⁾ el 52% son pancreatitis aguda de origen biliar, el 27% de origen etílico, 8% por hipertrigliceridemia y el 12% pancreatitis aguda idiopática.

1.3. Factores de riesgo

1.3.1. Comorbilidad

Al analizar los antecedentes patológicos, las enfermedades de base y la comorbilidad se evidenció que el 54,8% presentaba alguna enfermedad previa no relacionada con la pancreatitis aguda. El 44,3% tenían dos o más comorbilidades asociadas. En la serie publicada por Murata *et al.*⁽¹⁶⁶⁾ el 12,9% de los pacientes presentó al ingreso 1 o 2 enfermedades de base y tan sólo el 2,3% presentó más de dos enfermedades. Nuestro porcentaje de comorbilidad es mayor, ello está en relación también con el envejecimiento de nuestra muestra.

La HTA fue la comorbilidad más frecuente con el 39,8%, seguida de la DM 22,8% y de la cardiopatía isquémica 8,1%. La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica se halló en 6,8% y la enfermedad renal crónica en el 5%. En Kusnierz-Cabala *et al.*⁽¹⁵⁹⁾ tuvieron HTA (22,3%), cardiopatía (18,7%), DM (10,15%), EPOC (7,11%), ERC (3,5%). En el estudio de Sporek *et al.*⁽⁸²⁾ la comorbilidad se observó en el 80% de los pacientes, la más común la HTA (34%), cardiopatía (28%), DM (15%), EPOC (11%) y (5%) ERC.

1.3.2. Índice de masa corporal

En nuestra serie observamos que el 42,8% de los pacientes tienen sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m²) mientras que el 29,4% son obesos (IMC ≥ 30 kg/m²), resultados similares a los obtenidos por Martinez *et al.*⁽¹⁶⁷⁾ donde el 30,6% de los pacientes tenían sobrepeso y el 24,4% eran obesos. Nuestros resultados muestran que los pacientes con sobrepeso u obesos tienen un mayor porcentaje de pancreatitis aguda de etiología biliar, lo que no es de extrañar dado que la obesidad es uno de los factores predisponentes para la formación de cálculos biliares.

1.3.3. Ranson

Basándonos en los criterios de Ranson tienen una pancreatitis con predicción de leve (menos de 3 criterios de Ranson) el 67,9% y una pancreatitis con predicción grave (igual o mayor de 3 criterios) el 32,1%. Estos resultados son similares a otras series: Pellegrini *et al.*⁽¹⁶⁸⁾ reportan que el 72% tienen un Ranson < 3 y el 28% Ranson ≥ 3 ; y contrastan con el estudio de Sánchez *et al.*⁽¹⁶⁹⁾ donde el 85% tiene un Ranson ≥ 3 , en éste artículo los autores mencionan que su cifra de gravedad es mayor de lo que se reporta habitualmente, lo justifican por su mayor tasa de pancreatitis de etiología alcohólica.

1.3.4. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

EL SIRS se presenta en las fases tempranas de la pancreatitis aguda, cuando persiste el SIRS el riesgo de complicaciones locales y fallo orgánico aumenta. En nuestro trabajo tienen SIRS el 38,2%, de ellos el SIRS fue transitorio (duración en las primeras 48 horas) el 28,1% y el SIRS fue persistente (duración mayor de 48 horas) en el 10%. Estos resultados son similares a Cubas *et al.*⁽¹⁷⁰⁾ quienes describen que el 42% tienen SIRS en el momento del diagnóstico y 15% mantienen el SIRS más de 48 horas.

1.4. Fluidoterapia

La media de fluidos administrados en el primer día fue 3938 mL \pm desviación estándar de 1026 mL y la mediana de 4000 mililitros con un rango de 500-6500 mL. El primer cuartil 3000 mL y el cuarto cuartil 4500 mL. Valores similares a la serie de De Madaria⁽⁹²⁾ donde la media de fluidos administrado el primer día fue 3700 mL, el primer cuartil de 3100 mL y el cuarto cuartil de 4100 mL.

Buxbaum *et al.*⁽⁹⁵⁾ publicó un artículo titulado "La hidratación temprana agresiva acelera la mejora clínica en la pancreatitis aguda leve". Los autores asignaron al azar pacientes con pancreatitis aguda leve dentro de las 4 horas del diagnóstico a hidratación estándar (10 mL/kg en bolo seguido de infusión a 1,5 mL/kg/h) e hidratación agresiva (20 mL/kg bolo seguido de infusión a 3 mL/kg/h) con solución de Ringer Lactato. Hubo una mayor tasa de mejoría clínica con la hidratación agresiva que con la hidratación estándar. Además, las probabilidades de desarrollar SIRS (14,8% vs 27,3%) y SIRS persistentes (7,4% vs 21,2%) fueron significativamente menores en el grupo de hidratación agresiva que en el grupo de hidratación estándar. En nuestro estudio la probabilidad de desarrollar SIRS en pacientes que recibieron más de 4500 mililitros fue del 36,4%, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en los que se clasificó el volumen de fluidos perfundidos en las primeras 24 horas.

El valor medio de secuestro de fluidos en Sinha *et al.*⁽¹⁷¹⁾ durante las primeras 48 horas fue de 4200 mL. En nuestro estudio, el secuestro a las 24 horas fue de 1373 mL de media y mediana 1430 mL. La media del balance hídrico a las 48 horas (contando sólo las 24 horas previas) fue de 724 mililitros y mediana de 800 mililitros. La distribución por percentiles fue: P25=-140 mL, P50=800 mL P75=1700 mL. En el estudio de Madaria *et al.*⁽⁹⁸⁾ la mediana del secuestro de líquidos a las 48 horas fue de 3200 mL. Hay que tener en cuenta que el estudio de Madaria contabiliza el secuestro durante las primeras 48 horas y nosotros lo desglosamos en

primeras 24 horas (a las 24 horas) y segundas 24 horas (a las 48 horas). No obstante, el secuestro de fluidos en nuestra serie es inferior, pueden haber influido factores intrínsecos en la recogida de datos, en los diferentes artículos o capítulos que versan sobre el cálculo del balance hídrico, se observan ciertas diferencias entre unos y otros, especialmente en el modo de computar las pérdidas insensibles. También ha podido influir el tipo de estudio realizado, en el que se ha hecho hincapié en la recogida de los datos y el ajuste de la fluidoterapia.

1.5. Fallo orgánico

Se han desarrollado diferentes escalas que clasifican y cuantifican la magnitud y gravedad del fallo orgánico [la escala de Marshall⁽¹⁷²⁾, el Organ Failure Assessment (SOFA)⁽¹⁷³⁾ y el Logistic Organ Dysfunction (LOD)⁽¹⁷⁴⁾]. La incidencia de fallo orgánico varía de un 28% hasta un 76% según las series publicadas⁽³⁰⁾⁽⁵⁰⁾. Esta variación se explica en parte, por los distintos criterios de selección de pacientes.

En nuestro estudio hemos establecido el fallo orgánico siguiendo las definiciones de la clasificación de Atlanta 2012. Según ello el 16,3% de nuestros pacientes presentaron fallo orgánico de uno o más órganos, en algún momento durante el ingreso, siendo el fallo renal el fallo orgánico más frecuente con el 8,1%.

Los estudios en los que se incluyen pacientes con pancreatitis aguda de pronóstico grave (basándose en la clasificación de Atlanta), presentan mayores porcentajes de fallo orgánico. Así, Thandassery *et al.*⁽¹⁷⁵⁾ objetivaron en su serie de pacientes con pronóstico de pancreatitis aguda grave, que el 68,8% presentaba FO; en el estudio de Lytras *et al.*⁽¹⁷⁶⁾ el 51,5% de los pacientes tenían FO. En cambio, en los estudios donde se incluyen a todos los pacientes de forma consecutiva los porcentajes de FO son menores; así, Papachristou *et al.*⁽⁷⁹⁾ observaron que el 22% de sus pacientes con pancreatitis aguda presentaron FO, en la serie de Nawaz *et al.*⁽¹⁷⁷⁾ el 27% de los pacientes tenían FO. Estos últimos datos concuerdan más con nuestra serie.

Atendiendo al tiempo de presentación del FO, en nuestro trabajo el 13,1% aparece en las primeras 48 horas de ingreso “fallo orgánico inicio”. En el 6,3% el fallo orgánico se resolvió en las primeras 48 horas de ingreso, “fallo orgánico transitorio”. El “fallo orgánico persistente” que persiste más de 48 horas sucede en el 10%. El “fallo orgánico tardío” se considera aquel que aparece o persiste pasadas 48 horas del ingreso, sucedió en el 3,2%. En Kusnierz-Cabala *et al.*⁽¹⁵⁹⁾ el fallo orgánico transitorio fue del 12% y persistente del 8%.

Lizarraga *et al.*⁽¹⁷⁸⁾ es una serie previa más amplia (901 pacientes) realizada en nuestro mismo hospital que fue objeto de una tesis doctoral sobre el fallo orgánico de inicio en la evolución de la pancreatitis aguda. El fallo orgánico de inicio se registró en 112 pacientes (12,4%) un porcentaje muy similar al nuestro del 13,1 %. En la serie de Lizarraga *et al.* el fallo orgánico tardío fue de 1,6% y en nuestro estudio del 3,2%. En Lizarraga *et al.* presentaron fallo orgánico transitorio 41 pacientes (4,6%) y fallo orgánico persistente 71 (7,9%); en nuestra serie el fallo orgánico fue transitorio en 14 casos (6,3%) y persistente en 22 (10%).

Comparamos también nuestros resultados con Lytras *et al.*⁽⁴⁹⁾, este estudio incluye a 64 pacientes con pancreatitis grave. De ellos desarrollaron fallo orgánico de inicio 33 pacientes (51,5%) de los cuales 24 (37,5%) fueron un fallo orgánico transitorio y 9 pacientes (14,1%) tuvieron fallo orgánico persistente. Nuestros porcentajes no coinciden porque la población estudiada en Lytras *et al.* es de únicamente pancreatitis graves, lo que incrementa el porcentaje de fallo orgánico.

1.6. Complicaciones locales

Obtenemos el estudio radiológico mediante TC del 88,2% de los pacientes. Este porcentaje de TC realizados es alto para la práctica clínica y se puede explicar en nuestro caso por la labor de investigación en pancreatitis aguda que se lleva a cabo en nuestro centro. El 15-30% de los pacientes con pancreatitis aguda leve pueden tener un TC normal⁽⁴⁰⁾. En la serie de Wig *et al.*⁽¹⁷⁹⁾ se realizó TC al 97,5% de los pacientes.

El 10,8% de nuestros pacientes tienen necrosis pancreática; en 7,2% es <33% de la glándula, y en el 2,7% necrosis extensa (>50%), resultados similares a los obtenidos por Perez *et al.*⁽⁴⁴⁾ donde el 9% de los pacientes desarrollaron necrosis pancreática y 2,6% necrosis >50%. Lankisch *et al.*⁽¹⁸⁰⁾ refirieron 19,3% de pacientes con necrosis y 1,4% con necrosis >50%. Otras series en las que se incluyen pacientes con pancreatitis aguda con pronóstico grave presentan importantes variaciones en el porcentaje de necrosis. Wig *et al.*⁽¹⁷⁹⁾ : reportan 97,5% de necrosis, con 41% de los pacientes con necrosis >50%; Lytras *et al.*⁽¹⁷⁶⁾ 86% de necrosis, 6,2% de pacientes con necrosis >50%.

En nuestra serie el 4,6% de los pacientes desarrolló infección de la necrosis, al igual que Pérez *et al.*⁽¹⁸¹⁾ donde el 3,3% de los pacientes presentó necrosis infectada. Garg *et al.*⁽¹⁶¹⁾ observó que el 8,3% de los pacientes con pancreatitis aguda tuvo necrosis infectada. En el trabajo de Thandassery *et al.*⁽¹⁷⁵⁾ el 11% de los pacientes presentó necrosis infectada.

1.7. Tiempo de estancia hospitalario

El tiempo de estancia media de los pacientes de nuestro grupo de estudio es de 7,7 días (rango 1-140 días) y una mediana de 5 días, muy similar a otras series. En el estudio de Nawaz *et al.*⁽¹⁷⁷⁾ observaron una estancia media de 7 días, muy similar a la observada por el grupo de Choi *et al.*⁽¹⁶³⁾ que fue de 7,5 días y al grupo de Mofidi *et al.*⁽¹⁸²⁾ donde los pacientes con pacientes con pancreatitis aguda tuvieron una estancia media de 6 días.

1.8. Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos

Nuestra tasa de ingreso en UCI es del 6,3%. Una de las causas que originan el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos es el fallo orgánico. En nuestro estudio el 64,3% de los pacientes de UCI presentaban fallo orgánico, de éstos 6 presentaron fallo multiorgánico.

1.9. Mortalidad

La mortalidad global de nuestra serie fue del 6,3%. La tasa de mortalidad en la serie de la tesis doctoral de Lizarraga *et al.*⁽¹⁷⁸⁾ desarrollada en el mismo centro pero en los 10 años previos, fue menor, con un 3,4%. Nuestra alta tasa de mortalidad pensamos que no es real; puede ser atribuida a que insistimos en “no perder” ninguna pancreatitis aguda grave y algunas pancreatitis leves con pocas horas de ingreso, involuntariamente se “perdieron”, ello llevó a recoger todas las pancreatitis graves lo que acrenta nuestra tasa de mortalidad.

La tasa de mortalidad de la pancreatitis aguda no es homogénea entre las series publicadas, varía entre 2-7%⁽⁹²⁾ lo que se ha mantenido en las últimas décadas, llegando al 30%-50% en las pancreatitis aguda con fallo multiorgánico^(183,184).

En nuestra serie el fracaso multiorgánico es la causa más frecuente de mortalidad, siendo la insuficiencia respiratoria el tipo de FO más habitual con un total de 8 casos, seguida por el shock en 7 casos y el fallo orgánico de origen renal en 6 casos. Dos pacientes murieron en las primeras 48 horas por fracaso multiorgánico y ello no permitió recoger algunos ítems en nuestra base de datos. Tras las primeras 48 horas, fallecieron en la primera semana 6 pacientes, todos ellos por fallos orgánicos. Pasada la primera semana fallecen 6 pacientes, tres por fallo orgánico persistente y los otros tres por sepsis “shock séptico”, motivados por colecciones infectadas, estos últimos con tiempos de estancia en UCI prolongados. Observamos pues que se producen un mayor número de fallecimientos en la primera semana, lo que apoya que es importante la detección temprana de los criterios de mal pronóstico.

2. ¿Cuál es la prevalencia de fracaso renal agudo en las primeras 48 horas en pancreatitis aguda en nuestro medio?

Para evaluar el fracaso renal agudo en las primeras 48 horas hemos utilizado la clasificación KDIGO. Según esta clasificación el 29% de los pacientes de nuestra serie tienen un FRA. Este porcentaje es algo superior al 15% de FRA en el estudio de Kuśnierz-Cabala *et al.*⁽¹⁵⁹⁾, con similitudes al nuestro, aunque la población de este estudio es de sólo 66 pacientes y utilizan otro marcador de FRA: la uromodulina en orina. En el estudio de Sporek *et al.*⁽⁸²⁾ el FRA en pancreatitis aguda fue del 17% con una población de 65 pacientes. La serie de Yuan Lin *et al.*⁽¹⁸⁵⁾ es un estudio retrospectivo que incluye 1734 pacientes con pancreatitis aguda, de los cuales un 15,05% tienen FRA. Nuestro porcentaje es algo superior al de los estudios nombrados posiblemente porque utilizamos la clasificación de KDIGO, que considera FRA KDIGO1 las elevaciones de la creatinina basal de 0,3 mg/dL.

Por otro lado el estudio de Zhou *et al.* 2015⁽¹⁴⁵⁾, es un retrospectivo multicéntrico con un total de 414 pacientes ingresados en UCI, su porcentaje de FRA es del 69,3%. Ellos utilizan la clasificación AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) para definir el FRA, esta clasificación tiene muchas similitudes con la KDIGO. Nuestro porcentaje de FRA es inferior al del estudio de Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ ya que éste se realiza sobre ingresados en UCI, lo que implica mayor gravedad. Si analizamos en nuestra serie a los pacientes ingresados en UCI, el 71,4% tienen fracaso renal, un porcentaje similar al 69,3% del estudio de Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾.

3. ¿Existen factores predictivos asociados a la aparición de fracaso renal agudo en los pacientes con pancreatitis aguda?

En el análisis de los resultados, valoramos los factores que influyen en el desarrollo de fracaso renal agudo, analizando qué características asociadas al paciente, datos clínicos de la pancreatitis aguda, analíticos, así como volumen de fluidoterapia administrada y factores predictivos pronósticos de gravedad de pancreatitis aguda influyen en el desarrollo del FRA.

En primer lugar, se hace un análisis univariante y posteriormente, hacemos un análisis multivariante (comentado más adelante en el apartado 6) en el que incluimos las variables con

diferencias significativas en el univariante o que la evidencia clínica relaciona con el riesgo de desarrollo de FRA.

3.1. Características de los pacientes

Nuestros datos constatan que ciertas circunstancias intrínsecas del paciente juegan un papel importante: la edad, la comorbilidad y la etiología de la pancreatitis aguda. Por otro lado no se observa asociación significativa entre la distribución por género ni por IMC con la aparición de FRA.

3.1.1. Sexo

Buscamos diferencias en la distribución por sexos entre los pacientes que tuvieron una pancreatitis aguda con FRA y los pacientes sin FRA. Aunque en ambos grupos hay una ligera predominancia del sexo masculino frente al femenino (pancreatitis aguda con FRA el 57,8% eran hombres), no se encuentran diferencias significativas. Estos resultados se correlacionan con otros artículos publicados, donde tampoco se observan diferencias entre los grupos con FRA vs no FRA, pero el predominio es del sexo masculino frente al femenino en todos ellos. En el estudio de Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ no encuentran diferencias en relación al género ($p=0,17$) AKI vs no AKI, pero sí existen diferencias estadísticas ($p=0,031$) entre los distintos grados de FRA: son mujeres el 73,9% de AKI I, 40,8% AKI II y 33,1% AKI III. En el estudio Lin *et al.*⁽¹⁸⁵⁾ 261 pacientes tienen pancreatitis aguda con FRA siendo la proporción hombre/mujer 74,3%/35,6%; estos sí con diferencias estadísticas, pero este estudio retrospectivo realizado en Taiwán versa sobre pancreatitis agudas graves ingresadas en UCI. En el estudio de Sporek *et al.*⁽⁸²⁾ los pacientes con pancreatitis aguda con FRA arrojan un porcentaje de hombre del 63% frente al 50% de hombres con pancreatitis aguda sin FRA, sin alcanzar significación estadística.

3.1.2. Edad

En el análisis univariante, observamos que la edad avanzada se asocia a mayor riesgo de FRA. A mayor edad, aumenta el riesgo de FRA; en el cuartil de mayor edad (79-96 años) aumenta el riesgo de FRA en 7 veces respecto al primer cuartil, con diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con FRA tuvieron una edad media de 72 ± 16 años, que fue significativamente mayor respecto a los que no desarrollaron FRA que fue de 60 ± 18 años. Estos resultados concuerdan con otros estudios.

En Sporek *et al.*⁽⁸²⁾ la edad media de los pacientes con FRA fue de 69 ± 17 años y de 59 ± 18 años en los pacientes sin FRA.

En Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ la edad fue significativamente superior entre los pacientes con FRA (AKI I $53,2 \pm 16,1$, AKI II $46,4 \pm 14,2$, AKI III $48,8 \pm 15$ años) frente a los que no presentaron FRA ($46,6 \pm 14,8$ años).

3.1.3. Comorbilidad

El 68,8% de los pacientes que desarrollaron FRA tenían un índice de Charlson ≥ 2 . Pero aunque hay una tendencia a que estas patologías previas sean más frecuentes en el grupo con FRA, sin embargo ni la HTA, ni la DM, ni la cardiopatía, ni el EPOC por sí mismas se asociaron a más FRA en pancreatitis aguda. Sólo la enfermedad renal crónica con 17,7% en el grupo con FRA frente a 0 sin FRA se asoció significativamente, como obviamente es lógico.

Son escasos los estudios que han analizado el efecto de la comorbilidad del paciente en el desarrollo de FRA en la pancreatitis aguda.

En el estudio de Sporek *et al.*⁽⁸²⁾, el 80% de los pacientes con pancreatitis aguda del estudio presentó comorbilidad, la más común fue la HTA con un 34%. En este estudio aunque el grupo con FRA presenta una alta prevalencia de comorbilidad, no encuentran diferencias significativas entre el grupo con FRA (91%) y el grupo sin FRA (74%). Observan que el grupo con FRA tiene más prevalencia de diabetes mellitus (36% con FRA/11% sin FRA) y de enfermedad renal crónica (18% en FRA/2% sin FRA) con diferencias estadísticamente significativas. En el estudio de Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ en el que se estudia el FRA en pacientes con pancreatitis aguda grave ingresados en UCI, los pacientes con FRA tuvieron como comorbilidades asociadas de forma significativa el EPOC y la insuficiencia cardiaca.

En nuestro estudio, los pacientes que desarrollaron FRA consumían fármacos antihipertensivos (IECAS/ARAI) con mayor frecuencia (31,2%) que los pacientes sin FRA (19,1%), con diferencias significativas. Sabemos que estos fármacos tienen capacidad de afectar a la función renal. Llama la atención que la HTA no se asoció al desarrollo de FRA; hay que tener en cuenta que la HTA puede ser tratada con otros fármacos como los beta o alfa-bloqueantes, los calcio-antagonistas o diuréticos.

3.1.4. Índice de masa corporal

En la literatura científica, ha sido ampliamente estudiado el papel que tiene la obesidad en la gravedad de la pancreatitis aguda. La muestra poblacional de nuestro estudio destacaba por tener un alto porcentaje de pacientes con sobrepeso (42,8%), la mediana del IMC en nuestra serie de pacientes fue 27,5 kg/m². Tal vez también haya influido el alto porcentaje de pancreatitis aguda de etiología biliar y el envejecimiento de la población. Citando el artículo de síndrome metabólico y litiasis biliar de Méndez-Sánchez⁽¹⁸⁶⁾: “Se observa que la supersaturación de la bilis se incrementa con la edad, debido probablemente al aumento en la secreción de colesterol. Aunque se observan cambios de disposición de la grasa corporal en relación con la edad, en especial una importante acumulación de grasa visceral, caracterizado por aumento de la relación cintura-cadera; aunado a esto hay un incremento en el índice de masa corporal. Ahora bien el efecto de la edad en la saturación de la bilis es independiente de la obesidad, aunque se puede considerar como un factor aditivo”.

En nuestro estudio no se hallaron diferencias en los dos grupos FRA/no FRA en lo relativo al IMC. El valor medio del IMC entre los pacientes sin FRA fue de 27,7 kg/m² y entre los pacientes con FRA fue discretamente mayor de 28,9 kg/m².

3.2. Etiología

La etiología biliar es significativamente más frecuente en el grupo de pacientes que desarrollaron FRA (84,4%) que en los pacientes que no presentaron FRA (60,5%). El hecho que la etiología biliar sea significativamente más frecuente en el grupo de pancreatitis aguda con FRA puede ser atribuido a que son pacientes de mayor edad y por ende, con mayor comorbilidad asociada. Por ejemplo, el grupo con litiasis biliar tiene más sobrepeso-obesidad: un IMC ≥ 25 kg/m² en el 74,6%, con diferencias estadísticamente significativas y el índice de Charlson ≥ 2 aparece en el 68,8% de los casos con FRA. Recordar que en el estudio descriptivo la etiología biliar se asociaba a edad avanzada; fue la causa de pancreatitis aguda en el 89,1% de los pacientes en el cuarto cuartil de edad (79-96 años). Aunque también se podría pensar que existen implicaciones en el mecanismo fisiopatológico por el que se produce la pancreatitis aguda de origen biliar que favorezcan más fracaso renal agudo. En Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ no observan diferencias entre FRA o no, en ninguna etiología, aunque es la biliar la más prevalente en ambos grupos, siendo la etiología biliar del 44,9% en el grupo sin FRA y en el de FRA (AKI I 53,6%, AKI II 31,6%, AKI III 34,5%).

A la inversa, la etiología alcohólica es significativamente menos frecuente en los pacientes con FRA (6,2%) que en los pacientes sin FRA (19,1%). Esto también puede ser atribuido a que cuando se distribuye la etiología en los 4 cuartiles de edad, se aprecia que la etiología alcohólica es significativamente más frecuente en pacientes jóvenes, el 33,9% en el primer cuartil (entre 18 a 48 años), por tanto menos comorbilidades asociadas lo cual contribuye a menos FRA.

3.3. Horas de dolor

Se observa que los pacientes que desarrollaban FRA llevaban menos horas de evolución del dolor (22 horas \pm 33) a su llegada a urgencias, que los que no desarrollaban FRA (28 horas \pm 34). Esto puede deberse a que los pacientes con pancreatitis más graves acudan antes a puertas de urgencias como también hemos observado con la mortalidad y por ende éstas son las que con frecuencia desarrollan un FRA. Los pacientes que desarrollaron FRA acudieron a las 8 horas (mediana) del inicio del dolor frente a 12 horas (mediana) en los pacientes que no desarrollaron FRA. Sporek *et al.*⁽¹⁴⁷⁾ en pacientes con FRA la mediana fue de 16 horas (rango 8 - 24).

3.4. Factores predictores de pronóstico de pancreatitis aguda

3.4.1. Ranson

En nuestro estudio se observa que el 57,1% de los pacientes con pancreatitis aguda que desarrollan FRA presentan un índice pronóstico de gravedad según Ranson (Ranson \geq 3) y sólo el 21,5% de los pacientes sin FRA tienen \geq 3 criterios de Ranson. En el estudio de Sporek *et al.*⁽¹⁴⁷⁾ el FRA se asoció a una mayor gravedad frente a los casos de pancreatitis aguda sin FRA, con significancia estadística, pero ellos utilizaron el score de BISAP.

3.4.2. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

En nuestra serie el SIRS aparece en el 61,9% de las pancreatitis aguda con FRA frente al 28,7 % de las pancreatitis agudas sin FRA. Sporek *et al.*⁽¹⁴⁷⁾ aporta una cifra de SIRS similar a la nuestra en el grupo de FRA (55%); tanto este autor como nuestro análisis, obtienen diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo sin FRA.

3.4.3. Proteína C reactiva

Concentraciones de PCR mayores de 150 mg/dL medidas a las 48 horas, predicen pancreatitis aguda grave⁽⁶¹⁾.

Los niveles de PCR a las 24 horas y a las 48 horas de ingreso fueron significativamente mayores y se asociaron al desarrollo de FRA. La PCR a las 24 horas (FRA 123,6 mg/L vs no FRA 84,5 mg/L) y PCR a las 48 horas (FRA 210 mg/L vs no FRA 114,9 mg/L).

En Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ los pacientes con FRA tienen niveles de PCR a las 48 horas mayor que los que no tienen FRA, con significación estadística.

3.5. ¿Existen datos analíticos predictivos de la aparición de fracaso renal agudo?

3.5.1. Analítica de urgencias

Obviamente se demostró un aumento en los parámetros asociados a daño renal (urea, creatinina y cistatina C) en la analítica de urgencias en aquellos que desarrollaron un FRA.

3.5.2. Analítica a las 24 horas

Los pacientes con FRA presentan en la analítica de las 24 horas un aumento significativo tanto de los parámetros inflamatorios (leucocitos, neutrófilos y PCR), como de los criterios de Ranson (leucocitos, GOT, calcio y LDH) y de los parámetros de daño renal (urea, creatinina, cistatina C), comparado con los pacientes sin FRA.

Así pues, los pacientes con FRA tienen claramente más parámetros inflamatorios y de daño renal, que los pacientes sin FRA y esto se cumple así pese a que nuestros criterios para el diagnóstico de FRA han sido los de KDIGO y no otros más exigentes, como los empleados en otros estudios, que para evaluar el fracaso renal utilizan la definición de fallo orgánico de origen renal de los criterios de Atlanta.

3.5.3. Analítica a las 48 horas

Los pacientes con FRA presentan en la analítica a las 48 horas un aumento significativo de la PCR, que es un indicador pronóstico de gravedad en la pancreatitis aguda. Este podría ser un argumento a favor de la gravedad de las pancreatitis aguda con FRA. También se observa diferencias en el grupo de FRA en los parámetros de daño renal comparado con los pacientes sin FRA, como en los análisis de los días anteriores.

4. Influencia de la fluidoterapia y balance hídrico en el desarrollo de fracaso renal agudo y su relación con la evolución de la pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda es una enfermedad que carece actualmente de tratamiento específico. En las guías clínicas y revisiones se destaca el tratamiento de soporte como la medida más importante para mejorar el curso clínico de la enfermedad⁽⁸⁵⁾.

En este apartado vamos a discutir otro de los objetivos planteados: la influencia de la fluidoterapia de las primeras 24 horas y el balance hídrico de las primeras 24 horas en el desarrollo de fracaso renal agudo y su relación con la evolución clínica de la pancreatitis aguda.

4.1. Influencia del volumen perfundido en las primeras 24 horas

Las primeras 24 horas son cruciales en la pancreatitis aguda, las llamadas “horas de oro” (*Fisher JM*). Hay cierta controversia con respecto al tema de la fluidoterapia; durante años se ha preconizado la administración de una fluidoterapia agresiva precoz.

Recordemos que para analizar la influencia del volumen de fluidos administrado durante las primeras 24 horas, en vez de elegir un punto de corte arbitrario, clasificamos los pacientes en tres grupos en función del cuartil del volumen de fluidos administrado: a) Menor o igual al primer cuartil (≤ 3000 mL), b) entre el segundo y tercer cuartil (3001-4500 mL), c) mayor del tercer cuartil (mayor a 4500 mL). Ningún paciente recibió más de 6500 mL.

En nuestro estudio, en el análisis univariante, el mayor volumen de fluidoterapia tiene un efecto protector frente al desarrollo de FRA, con significación estadística. De manera que los pacientes que recibieron un volumen de líquidos en 24 horas >4500 mL tuvieron un riesgo menor en el desarrollo de FRA, con tendencia a la significación estadística.

También evaluamos el volumen medio de fluidos administrados en el primer día en los pacientes con FRA (3625 mL \pm 1234) frente a los que no desarrollan FRA (4067 mL \pm 901) ($p=0,018$). Llegamos a la misma conclusión: “los pacientes que no desarrollan FRA son a los que más fluidos hemos administrado”.

Sin embargo, en el estudio de Ye *et al.*⁽⁹⁹⁾ no llegan a la misma conclusión que nosotros: realizan un estudio retrospectivo donde los pacientes se estratifican en dos grupos según el volumen de fluido infundido durante las primeras 24 horas. Incluyen un total de 179 pacientes, y la reanimación con líquidos (≥ 4 L) se asoció con un aumento de la incidencia de FRA en comparación con el grupo no agresivo (53,12% frente a 25,64%, $p=0,008$), mayor tiempo de duración de FRA ($p=0,038$) y aumento de creatinina ($p<0,001$) durante la hospitalización. Además, la utilización de la terapia de reemplazo renal continua fue más frecuente en el grupo agresivo (40,63% vs 24,36%, $p=0,108$), y el tiempo de duración de la terapia de reemplazo renal continua también fue más largo ($p=0,181$), aunque ambos no fueron estadísticamente diferentes. Los autores argumentan que la fluidoterapia agresiva en pancreatitis aguda graves favorece el FRA. Si bien se trata de un estudio retrospectivo, donde se administró más fluidos a los pacientes con mayor hipovolemia y por tanto, con más riesgo de FRA, por lo que puede tratarse de un sesgo de causalidad inversa.

Enlazando con lo anterior, observamos en nuestra muestra, que el grupo al que se le administra mayor volumen fluidoterapia es significativamente más joven (46 años de mediana), mientras que el grupo de menor fluidoterapia (≤ 3000 mL) tiene una edad mayor (79 años de mediana) y mayor comorbilidad (Charlson ≥ 2 en el 67,3%), ello probablemente llevaría a infundir menos volumen a este último grupo. Observamos que los pacientes que reciben menos fluidos en las primeras 24 horas desarrollan más FRA. Según lo dicho con anterioridad, el grupo que recibe menos fluidoterapia es también el grupo de mayor edad y mayor comorbilidad, por tanto estos dos factores también pueden haber influido a la hora de desarrollar el fracaso renal agudo y no sólo el volumen de fluidos administrados. Observamos además que el sexo masculino predomina en el grupo de fluidoterapia intensiva $>4,5$ L: en este grupo predomina la etiología etílica y son más jóvenes, todo ello puede influir en el volumen final de fluidos administrados y en que desarrollen con menor frecuencia FRA.

Para valorar el efecto real de cada uno de los factores mencionados en el desarrollo del FRA, se realizó un análisis multivariante en el que se introdujeron dichas variables (edad, comorbilidad, etiología y fluidoterapia) junto con otras variables que puedan tener asociación con la aparición de FRA (los resultados se comentan más adelante en el apartado 6)

Hay estudios que destacan el papel de la disminución del flujo en la microcirculación pancreática como uno de los factores contribuyentes al desarrollo de la necrosis pancreática. La frecuencia de la necrosis en nuestra serie, en los pacientes que recibieron ≤ 3 litros en las primeras 24 horas fue del 8,7% y en los que recibieron más de 4,5 litros (grupo C) fue del 21,6%. Observamos que paradójicamente el porcentaje de necrosis aumenta paralelamente a la cantidad de volumen de fluidos perfundidos en 24 horas. Pensamos que puede tratarse de un sesgo de causalidad inversa. Nuestra explicación es que probablemente se administró a criterio del facultativo especialista mayor cantidad de fluidos en los pacientes con más signos de pérdida de volumen en tercer espacio (signos de deshidratación, hemoconcentración, etc), éstos son los que desarrollan con mayor frecuencia necrosis. De hecho, se apreció una frecuencia significativamente mayor de hemoconcentración en la analítica al ingreso en los pacientes con necrosis pancreática (36 %) que en los pacientes que no desarrollaron necrosis (16,5%). También se observó una frecuencia mayor de hemoconcentración en el grupo que recibió $>4,5$ L de fluidos, pero sin diferencias significativas.

En relación a la aparición de complicaciones locales, ningún grupo en los que dividimos los fluidos, se asoció de forma significativa al desarrollo de más complicaciones locales. Sin embargo, se observa una tendencia a que el grupo que recibió más de 4,5 litros tenga más complicaciones locales, pero sin significación estadística. Esto último se puede atribuir a que el grupo de mayor volumen de fluidoterapia se relaciona, como hemos visto antes, con mayor frecuencia de necrosis.

En cuanto al fallo orgánico, el mayor volumen de fluidos en las primeras 24 horas se revela como un factor protector, siendo el grupo de fluidoterapia mayor de 4,5 litros donde menos fallo orgánico se registra (5,4%) frente a 32,4% de fallo orgánico en el grupo de fluidoterapia ≤ 3 litros, con significación estadística. Se observa menor frecuencia de fallo orgánico renal cuanto más fluido se administra, siendo del 16,4% en el grupo ≤ 3 litros, 6,7% en el grupo entre 3-4,5 L y 2,3% cuando la fluidoterapia es mayor de 4,5 litros. Observamos el volumen mayor de fluidos infundidos en 24 horas entre los que no desarrollaron FO renal (4032 ± 946 mL) frente a (2823 ± 1298 mL) en los pacientes con FO renal. Se observa que la fluidoterapia tiene un efecto protector frente al FO de origen renal, siendo éste (16,4%) en fluidoterapia ≤ 3 litros, (6,7%) entre 3-4,5 L, y del (2,3%) en los que reciben $>4,5$ L, con significación estadística.

En nuestro estudio, la fluidoterapia $>4,5$ litros no se asoció a mayor frecuencia de fallo orgánico de origen respiratorio como cabría esperar por los resultados de otros estudios.

En 2013 se publicó una revisión sistemática con metaanálisis de los estudios más relevantes sobre fluidoterapia en pancreatitis aguda⁽¹⁸⁷⁾; en este estudio concluyen con un grado de evidencia moderado, que una administración no agresiva se asocia a menor fallo orgánico (RR 0,69; IC 95% 0,54-0,88). Los autores resaltan la parquedad y desigualdad de calidad de los estudios que hay publicados sobre fluidoterapia en pancreatitis aguda.

Otros resultados detractores de la fluidoterapia intensiva, son Eckerwall *et al.*⁽⁹⁶⁾ que postula que los pacientes con pancreatitis aguda grave desarrollaron más complicaciones respiratorias si recibían >4000 mL de hidratación intravenosa durante las primeras 24 horas. O el estudio de Mao *et al.*⁽⁹⁷⁾, que refiere tasas más altas de ventilación mecánica, síndrome de compartimental abdominal, sepsis y mortalidad en pacientes con pancreatitis grave que reciben una hidratación agresiva (10-15mL/kg/h). A este respecto, en relación a la insuficiencia respiratoria, en nuestro estudio, no se observan diferencias reseñables entre los tres grupos de volumen de fluidoterapia, de manera que no observamos un aumento significativo de la insuficiencia respiratoria y por ende tampoco en la aparición de edema agudo de pulmón, en pacientes que recibieron >4500 mL. La explicación a este hecho es que la elección del volumen de fluidos a administrar se realiza en base a la clínica (signos de hipovolemia), a la comorbilidad y a la edad de los pacientes; de hecho, los pacientes que recibieron >4500 mL de fluidos son significativamente más jóvenes y con menos comorbilidad y por tanto con menos probabilidad de desarrollar sobrecarga hídrica que desemboquen en insuficiencia respiratoria. Además en nuestro hospital disponemos de especialista en Aparato Digestivo de guardia de presencia física, lo que permite un control periódico muy estricto de la pauta de fluidos y ante cualquier señal de hipo o hiperhidratación se cambia la velocidad de infusión de los mismos.

En nuestro estudio se pone de relieve a la fluidoterapia como factor protector frente al desarrollo de FRA. Siendo el FRA del 38,2% en fluidoterapia \leq de 3 L, del 28,3% entre 3-4,5 L y del 20,5% en >4,5 L. De manera que los pacientes que recibieron un volumen de líquidos en 24 horas >4,5 L, tuvieron un riesgo menor en el desarrollo de FRA con tendencia a la significación estadística.

En el artículo de Parnicky A, 2016.⁽¹⁸⁸⁾ al realizar el análisis estadístico de la fluidoterapia en las primeras 24 horas, observan que afecta a la gravedad y mortalidad de la pancreatitis aguda. De manera que tanto el grupo que recibe más de 3500 mL como el que recibe menos de 1500 mL tienen mayor gravedad y mayor mortalidad. Determinan que la cantidad óptima de fluidos está entre 1500 y 3500 mL. En este estudio la gravedad de la pancreatitis aguda pasa del 7,8% al 14,1% cuando los fluidos son menos de 1500 mL o más de 3500 mL y la mortalidad

pasa de un ratio de 2,3% al 5,1% en este grupo. Nuestro estudio no revela lo mismo; en el grupo de mayor fluidoterapia >4500 mL no hubo fallecimientos, mientras que en el grupo que recibe igual o menos de 3000 mL es el que registra más porcentaje de muertos (12,7%). En términos generales, en nuestro estudio objetivamos que un mayor aporte de fluidos se asocia a menor frecuencia de FRA y fallo orgánico.

4.2. Balance hídrico a las 24 horas

No se observa que exista una relación estrecha entre el secuestro de líquido y la presencia de FRA en pancreatitis aguda en nuestros resultados. Pacientes con FRA tienen discretamente más secuestro de líquido que los pacientes sin FRA: balances hídricos a las 24 horas en FRA (1400 mL \pm 1514) vs no FRA (1361 mL \pm 1376) sin significación estadística.

El mayor secuestro de líquidos podría causar hemoconcentración, oliguria e hipotensión lo cual lleva a que haya pacientes que precisen de más fluidos para lograr su estabilización. Se ha visto que la hemoconcentración⁽⁸⁹⁾ se asocia a mayor riesgo de necrosis. En nuestra serie, se observa aumento proporcional casi significativo de la frecuencia de necrosis a mayor secuestro líquido (18,9% de necrosis en el grupo con secuestro líquido >2,3L); sin embargo no observamos esta correlación con la hemoconcentración.

Cuando se subclasifica el balance hídrico de las primeras 24 horas en tres grupos en función de los cuartiles del volumen del secuestro (grupo A: <400 mL; grupo B: 400-2300 mL, grupo C: >2300 mL) observamos la siguiente progresión ascendente en la frecuencia de pancreatitis aguda de etiología etílica (8,7%, 14,7%, 23,8%), con significación estadística; de igual forma la edad presenta una progresión decreciente (65, 65, 58 años) de menos a más secuestro de líquido, pero sin diferencias significativas. Esta relación puede ser debida a que con frecuencia la pancreatitis aguda etílica secuestra más líquido y éstas se manifiestan en población más joven. Otro ítem que apoya la relación “mayor secuestro de fluidos en jóvenes/pancreatitis aguda etílica” es el índice de comorbilidad Charlson ≥ 2 ; la frecuencia de pacientes con comorbilidad Charlson ≥ 2 decrece significativamente a mayor secuestro líquido (60,9%, 41,1% y 26,5%). También valoramos la media de secuestro líquido en función de características clínicas basales y analíticas a la presentación de la pancreatitis aguda. Se objetiva también que los pacientes jóvenes <53 años, la etiología alcohólica, la poca comorbilidad (Charlson <2) y la presencia de SIRS se asocian significativamente a mayor secuestro de fluidos. Para ajustar la contribución de cada uno de estos factores al secuestro de fluidos (edad, índice de comorbilidad Charlson, etiología etílica, SIRS), se realizó análisis de

regresión lineal múltiple, apreciando que persiste la significancia estadística de todas las variables, excepto la edad.

Se valoró también la asociación de la evolución clínica y resultados de la pancreatitis aguda en función del secuestro líquido. Se observa una progresión ascendente en la frecuencia de necrosis, a medida que aumenta el secuestro de fluidos (5,3%, 10,1%, 18,9% en grupos A, B y C respectivamente). Sucede igual en complicaciones locales (7,9%, 18%, 24,3%) y fallo orgánico (10,9%, 13,7%, 26,2%) que aumentan su frecuencia significativamente a mayor secuestro de fluidos. Esto pone de relieve que el mayor secuestro de fluidos se asocia a una peor evolución clínica. Curiosamente, no se observa asociación entre la presencia de FRA y el secuestro de fluidos

Sinha *et al.*⁽¹⁷¹⁾ realiza un estudio retrospectivo de 227 pacientes para evaluar predictores precoces de secuestro de fluidos a las 48 horas en pancreatitis aguda. Concluye validando 4 de los 5 predictores propuestos de incremento del secuestro de líquidos a las 48 horas. Estos 4 predictores son: edad < de 40 años, la etiología etílica de la pancreatitis aguda, el hematocrito >44% y el SIRS.

Madaria *et al.*⁽⁹⁸⁾ junto con Peter Banks realizan un estudio retrospectivo con dos cohortes de pacientes con pancreatitis aguda : una cohorte de Boston (n= 266) y otra cohorte del Hospital General de Alicante (n=137) (ambas cohortes fueron recogidas de forma prospectiva) analizando el secuestro de fluidos durante las primeras 48 horas de ingreso. La edad más joven , etiología alcohólica, la presencia de SIRS y la hemoconcentración fueron predictores independientes de mayor secuestro de fluidos. Además, nivel mayor de secuestro de fluidos estaba significativamente asociado a colecciones líquidas, necrosis pancreática y fallo orgánico. En nuestro estudio también objetivamos que la media de secuestro de fluidos es significativamente mayor en los pacientes con necrosis pancreática y fallo orgánico; no encontramos asociación entre el secuestro de fluidos y la presencia de colecciones líquidas.

5. Resultados evolutivos en la pancreatitis aguda en relación con la presencia o no de fracaso renal agudo

5.1. Datos radiológicos

5.1.1. Hallazgos en la TC

Analizando el grupo de FRA en pancreatitis aguda, nuestro estudio detecta alteraciones en la TC que reflejan un mayor número de complicaciones locales en este grupo. La frecuencia de necrosis fue mayor en el grupo de FRA (16,5%) que en el grupo sin FRA (10,7%), llamando la atención que la necrosis extensa (>50%) fue significativamente mayor en los pacientes con FRA (9,1%) que en los sin FRA (0,7%). Asimismo el grupo con FRA también tiene mayor proporción de gravedad ISTC 7-10 (16,4%) frente al grupo sin FRA (8,6%), pero no alcanzan la significancia estadística. El 18,9% de los pacientes con FRA presentaron pancreatitis aguda grado E de Balthazar, frente al 6,3% de los pacientes sin FRA. En el análisis de Sporek *et al.*⁽¹⁴⁷⁾ el grupo de FRA detecta colecciones líquidas (Balthazar D y E) en el 9% frente a 0 en el grupo sin FRA.

5.2. Complicaciones locales

Las complicaciones locales se observan en una discreta mayor proporción en el grupo con FRA 36,1% frente al 30,7% sin FRA, sin diferencias estadísticas. Probablemente no obtener significación estadística en las complicaciones locales se deba a una muestra poblacional no muy numerosa para valorar este ítem, ya que como hemos visto la tendencia es a que el grupo con FRA tenga más complicaciones locales. Cuando se trata de necrosis, sí hay diferencias estadísticamente significativas y observamos más grado de necrosis extensa >50% en el 9,1% de los que tienen FRA frente a 0,7% de los que no tienen FRA. Con estos resultados podemos decir que el FRA se asocia a necrosis pancreática extensa, pero no podemos afirmar que haya una asociación clara con las otras complicaciones locales en global.

5.3. Fallo orgánico

En nuestro estudio se observa con significación que tener FRA se asocia a más riesgo de fallo orgánico. Podemos afirmar que el FRA conlleva a más probabilidad de FO y/o fracaso multiorgánico: ya sea el fallo renal, insuficiencia respiratoria o shock.

5.3.1. Fallo orgánico de origen renal

En nuestro estudio hay FO renal en el 8,1% de pacientes. De los pacientes que ingresaron en UCI, el porcentaje de FO renal se eleva al 35,7%. Estos resultados los comparamos con el análisis de Lin *et al.*⁽¹⁴⁹⁾ que es un estudio retrospectivo realizado en una UCI, ellos observan un 15,05% de pancreatitis con fallo renal; estas cifras son fácilmente justificables porque las pancreatitis ingresadas en UCI son más graves.

5.3.2. Insuficiencia respiratoria

Del grupo con FRA tienen insuficiencia respiratoria el 18,8% respecto al 2,5% del grupo sin FRA, con significancia estadística. El porcentaje de insuficiencia respiratoria es mayor en el grupo con FRA, probablemente porque son pacientes más graves, porque como hemos analizado con anterioridad no se observó asociación entre el mayor volumen de fluidoterapia y el desarrollo de insuficiencia respiratoria. El grupo de Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ calcula la insuficiencia respiratoria en la población global resultando 186 (44,9%), de una población recordemos de 414 pancreatitis agudas graves. En la serie de Parniczky *et al.*⁽¹⁸⁸⁾ la insuficiencia respiratoria aparece en el 68,1% de las pancreatitis graves.

5.3.3. Shock

El shock en el grupo de pacientes con FRA fue del 15,6% respecto al 0,6% del grupo sin FRA. En el artículo de Kumar *et al.*⁽¹⁴⁶⁾ el shock en pacientes con FRA fue 64,3% frente a ningún caso en el grupo sin FRA; este es un estudio retrospectivo realizado en la India con una muestra de 72 pancreatitis agudas graves y definen el FRA según la clasificación RIFLE considerándola si oliguria <400mL/d o creatinina >2 mg/dL.

5.4. Gravedad

En nuestro estudio se observa que la presencia de FRA se asocia a un grado de gravedad clínica mayor según criterios de Atlanta 2012. Presentan pancreatitis aguda grave el 29,7% de los pacientes con FRA frente al 1,9% en el grupo sin FRA. Resultados similares obtiene Sporek *et al.*⁽¹⁴⁷⁾ con pancreatitis aguda grave según Atlanta en el 36% con FRA vs 2% sin FRA.

5.5. Tiempo de estancia hospitalaria en relación a la presencia de fracaso renal agudo

El tiempo de estancia media hospitalaria fue superior en el grupo con FRA. De manera que el tiempo de estancia total en los pacientes con FRA fue de 11 días frente a los 7 días de los pacientes sin FRA. Nuestros resultados se pueden comparar con Sporek *et al.*⁽¹⁴⁷⁾ donde los días de estancia media en pacientes con FRA fueron 16 días frente a 12 días en los pacientes sin FRA.

En nuestro estudio las pancreatitis aguda graves según Atlanta tuvieron mayor estancia media total (17 días) respecto a las formas leves y moderadas.

6. Factores que se asocian al fracaso renal agudo en pancreatitis aguda. Análisis multivariante

Para contestar a: ***¿Existen variables que predicen el FRA en los pacientes con pancreatitis aguda?***, se realizó un análisis multivariante que incluyó las variables que pueden condicionar FRA. Las variables introducidas en el modelo fueron aquellas que ya habían obtenido significancia en el univariante o que la evidencia clínica relacionaba con el FRA. Las variables introducidas en el modelo fueron: edad mayor de los dos últimos cuartiles (mayor de 68 años), comorbilidad medida con el índice de Charlson ≥ 2 , pancreatitis de etiología biliar, volumen de fluidos perfundidos en 24 horas, IMC ≥ 30 , SIRS y el valor de la primera cistatina C obtenida a su llegada al hospital.

El análisis multivariante arroja que los factores asociados de forma independiente a fracaso renal agudo en pancreatitis aguda son: Índice de Comorbilidad de Charlson ≥ 2 , pancreatitis de etiología biliar, SIRS y la cistatina C.

La comorbilidad aumenta la posibilidad de tener FRA en pancreatitis aguda por razones obvias tales como la HTA, la diabetes, etc.

La pancreatitis de origen biliar aumenta el riesgo en 3,81 de tener fracaso renal agudo, a este hecho como ya hemos discutido con anterioridad pueden influir tanto factores intrínsecos en el mecanismo fisiopatológico de la pancreatitis biliar, como factores relacionados con las características físicas de los pacientes donde predomina la etiología biliar (obesidad, edad más avanzada, comorbilidad).

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado a la pancreatitis aguda, aumenta el riesgo en 4,76 de FRA. El SIRS puede contribuir a la aparición de factores hemodinámicos a nivel central y periférico que contribuyen a la génesis del FRA. El SIRS puede contribuir a la activación de la cascada inflamatoria lo que tendría capacidad de dañar directamente al riñón.

El fallo orgánico y las complicaciones locales se excluyeron del análisis multivariante por considerarse consecuencias más que factores predictores de FRA.

El aumento de los niveles séricos de la cistatina C, aumentan el riesgo en 7,89; esto nos indica que el FRA ya se está iniciando, nos pone en alerta si todavía no se ha detectado clínicamente el FRA.

En el estudio de Li H.⁽¹⁴⁹⁾ (*J Crit Care 2010*) los investigadores hacen un análisis multivariante de regresión logística de los factores de riesgo que predicen FRA; en su análisis la edad, la historia personal de enfermedad renal y el síndrome compartimental abdominal son los que se asociaron significativamente a FRA en pancreatitis aguda.

En nuestro estudio, en el análisis univariante, se observa mayor riesgo de FRA a mayor edad con OR 2,97 (1,08-8,1) en el grupo de edad 69-78 años y OR 7,16 (2,7-18,5) en el grupo de edad >79 años. Sin embargo, en el análisis multivariante, la edad >68 años aumenta el riesgo de FRA en 1,79 pero sin alcanzar significación estadística. Datos en la literatura apoyan el papel de la edad avanzada como factor predisponente de FRA. Pensamos que nuestro resultado se puede atribuir a una cuestión estadística, y de probable número de pacientes y de hecho la edad >68 años está próxima a la significación estadística en el análisis multivariante ($p=0,09$).

7. ¿Tiene la cistatina C capacidad de predecir el fracaso renal agudo en la pancreatitis aguda?

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue evaluar la utilidad de la cistatina C como marcador precoz del FRA. Se obtuvieron valores de la cistatina C en 171 de los 221 pacientes. Hemos podido comprobar que los valores de la cistatina C son significativamente mayores en los pacientes que desarrollan FRA.

El valor medio de la cistatina C en las primeras 24 de nuestro estudio es 1,34 (mg/L) similar al 1,8 (mg/L) del estudio de Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾. Y el valor medio de la cistatina C en pacientes con fallo orgánico de origen renal fue de 2,36 mg/L. No hemos encontrado otros estudios en los que se utilice la cistatina C para detectar fracaso renal en pancreatitis aguda con los que poder compararnos.

En Kusnierz-Cabala *et al.*⁽¹⁵⁹⁾ los valores medios de la cistatina C en (mg/L) fueron: en pancreatitis aguda leve 0,87 mg/L, en la moderada 0,84 mg/L y en la grave 1,98 mg/L. Nuestro valores medios de la cistatina C al respecto son bastante aproximados: pancreatitis aguda leve 0,86 mg/L, en pancreatitis aguda moderada 0,89 mg/L, en pancreatitis aguda grave 1,68 mg/L.

8. ¿Es la cistatina C superior a la creatinina en el diagnóstico precoz del fracaso renal agudo en pacientes con pancreatitis aguda?

Otro de los objetivos a tratar es determinar la utilidad de la cistatina C respecto a la creatinina en el diagnóstico precoz del fracaso renal agudo y como predictor de gravedad, en los pacientes con pancreatitis aguda.

En esta parte del estudio pretendimos contribuir a la búsqueda de un nuevo biomarcador de FRA: la cistatina C. Nos parecía interesante poder disponer de un método diagnóstico temprano de FRA, más precoz que la creatinina sérica. Evaluamos los niveles de la cistatina C en sangre y no encontramos diferencias significativas con los niveles de creatinina entre los pacientes que presentaron FRA.

El valor medio de la creatinina entre los pacientes que tuvieron FRA fue del 1,73. Si comparamos con el estudio de Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ el valor de la creatinina que obtuvieron fue de 4,1 mg/dL, pero este estudio era en pacientes con pancreatitis aguda severa ingresados en UCI. En dicho estudio los autores hacen autocrítica porque subestimaron muchos casos de FRA y porque en la relación de FRA en pancreatitis aguda y UCI influyeron otros factores como la comorbilidad.

Por otro lado, en nuestro estudio, para valorar si la cistatina C es mejor y más precoz en el diagnóstico del FRA, se realizan curvas ROC de los primeros valores de la cistatina C y de la creatinina. El área bajo la curva (AUC) de la cistatina C1 es de 0,765, aunque es un buen valor

de AUC, la creatinina del día 1 es mejor con un área bajo la curva de 0,952. El mejor punto de corte de la cistatina C1 es el que corresponde a un valor de 0,905 mg/L donde la sensibilidad es de (68%) y la especificidad (82%). En la creatinina 1 el valor de corte es 1,11 mg/dL es el que tiene una sensibilidad (83%) y especificidad (97%), por lo tanto supera a la cistatina C1 en sensibilidad y especificidad. Aunque en teoría la cistatina C es más precoz que la creatinina, ésta última obtiene una mejor AUC que la cistatina C. Posiblemente existan varias razones para ello: en primer lugar la definición de FRA se hizo en base a los valores de creatinina utilizando la clasificación de KDIGO, ello en sí es un sesgo. Hoy en día todas las clasificaciones y criterios para determinar el fracaso renal se basan en valores de la creatinina lo cual lleva un sesgo implícito. Por otro lado aunque nuestra serie tiene un número aceptable de casos (cistatina C en 171 pacientes) probablemente si tuviéramos mayor número de cistatinas C obtendríamos mejores AUC. Posiblemente se necesitarían realizar estudios más voluminosos, así como buscar alternativas a la definición de fracaso renal agudo que no utilicen la creatinina o bien que estén basados en niveles de cistatina C.

Podemos decir a raíz de estos resultados; que la cistatina C predice el FRA, que puede llegar a ser un buen marcador de FRA, sin embargo, nuestro estudio no consigue demostrar que sea superior a la creatinina.

9. ¿Qué factores se asocian a mortalidad en pancreatitis aguda y en función de la ausencia o presencia de fracaso renal?

9. 1. Características del pacientes

9.1.1. Edad

En los estudios consultados la edad avanzada se asocia a peor evolución de la pancreatitis aguda, la mayoría de ellos se centran en el papel de la edad en la mortalidad de la pancreatitis aguda. En nuestra serie la edad media de los pacientes fallecidos fue cercana a los 80 años frente a los 62 años de los que vivieron.

Paajanen *et al.*⁽⁵⁸⁾ observaron que los pacientes mayores de 80 años tenían una probabilidad estadísticamente significativa más elevada de padecer una pancreatitis aguda

necrosante. En este estudio todos los pacientes con pancreatitis aguda necrosante y mayores de 80 años fallecieron.

9.1.2. Comorbilidad

En nuestro estudio tuvieron un Charlson ≥ 2 el 71,4% de los pacientes que fallecieron frente al 42,5% de los supervivientes. La HTA se asoció a mayor mortalidad de forma significativa. De manera que la HTA estuvo presente en el 71,4% de los pacientes fallecidos frente a 37,7% de los vivos. La HTA es una patología muy prevalente sobre todo con el incremento de la edad. También la EPOC se asocia significativamente a la mortalidad con un 21,4% frente al 5,8% de los pacientes vivos.

En un estudio publicado por Halonen *et al.*⁽⁶⁸⁾ donde se valoraban factores pronósticos en 270 pacientes con pancreatitis aguda grave, observaron que la comorbilidad (que definen como toma de fármacos para enfermedades crónicas) era un factor pronóstico independiente en el análisis de supervivencia, presentando los pacientes con comorbilidad 2,4 veces más riesgo de fallecer que los pacientes sin comorbilidad.

9.1.3. Obesidad

Los pacientes obesos tienen disminuidos los movimientos de la pared torácica y del diafragma por la grasa depositada en el tórax y el abdomen. En nuestro análisis, la asociación entre el IMC de los pacientes y la etiología de la pancreatitis aguda refleja un mayor porcentaje de pancreatitis aguda de origen biliar en pacientes con sobrepeso u obesos (IMC ≥ 25) a diferencia de las de origen etílico en las que predominaba el normopeso. En los casos de hipertrigliceridemia y alcohol-hipertrigliceridemia el grupo con sobrepeso fue también mayor al de normopeso.

En un estudio de 150 pacientes con pancreatitis aguda los pacientes obesos tuvieron complicaciones en el 38% de los casos, mientras que los no obesos sólo las hubo en el 21% de los pacientes. El peor pronóstico se observó en pacientes obesos con pancreatitis aguda de origen alcohólico y biliar⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾.

La obesidad se ha relacionado con un aumento de la mortalidad⁽¹⁸⁸⁾. De los pacientes fallecidos tienen un IMC ≥ 30 el 38,5%. La obesidad IMC ≥ 30 , no se asocia con significación a

mortalidad en nuestro trabajo. Esto puede ser debido a la gran cantidad de sobrepeso en nuestra muestra y una (n) tal vez menor de la necesaria para realizar estudios de mortalidad.

9.1.4. Etiología

Al analizar la mortalidad según las diferentes etiologías de la pancreatitis aguda observamos que el 78,6% de los fallecidos son origen biliar, claramente superior al resto de etiologías (el 7,1% de origen etílico y el 7,1% misceláneas). Sin embargo pensamos que a esta mayor mortalidad han influido otros factores como: la edad, comorbilidad y la obesidad, que se vieron con más frecuencia en las pancreatitis aguda biliares, ya que otras etiologías de la pancreatitis aguda como la etílica pueden llegar a ser más graves.

9.2 Síndrome de respuesta sistémica inflamatoria

La mortalidad en pacientes con SIRS fue claramente superior con el 85,7%. Un porcentaje algo superior al estudio de Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ donde también el SIRS se asoció a mayor mortalidad 76 pacientes (58,9%) frente a 68 (43%) de los supervivientes.

9.3. Criterios de Ranson

Observamos una puntuación de Ranson ≥ 3 (predicción de mal pronóstico) significativamente mayor en los pacientes que fallecen (92,9%) que en los pacientes que sobreviven (27,9%). Zhou *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ analizan el Ranson en relación a la mortalidad, el resultado es un Ranson de $6,3 \pm 1,8$ entre los fallecidos frente a los supervivientes $6,1 \pm 1,9$ sin observar diferencias estadísticas.

9.4. Horas de dolor

Se observa una diferencia notable en las horas de evolución del dolor hasta la llegada al hospital: 8 horas en los pacientes que mueren frente a las casi 28 horas de los vivos. Esta diferencia también la observamos entre los pacientes que tienen FRA y la atribuimos a que la “gravedad” intensifica el dolor abdominal, posiblemente también asocie otros síntomas y un empeoramiento global del estado general.

9.5. Datos analíticos

9.5.1. Analítica de urgencias

Los valores analíticos que están más elevados en los pacientes que fallecieron fueron leucos 1 (17943/uL), leucos 2 (15570/uL), creatinina 2 (1,7mg/dL), cistatina C1 (1,73mg/L), cistatina C2 (1,48 mg/L). De todos los valores analizados es la leucocitosis la que con más frecuencia se asocia a mortalidad de forma significativa. El estudio de Parniczky *et al.*⁽¹⁸⁸⁾ donde se analiza la gravedad de la pancreatitis aguda dividiendo los hallazgos en tres grupos; pancreatitis aguda grave, moderada y leve según Atlanta encuentran diferencias significativas en la leucocitosis y en la PCR >200 mg/L, que se asocian a pancreatitis aguda grave.

9.5.2. Proteína C reactiva

La PCR es el reactante de fase aguda más estudiado y usado en la práctica clínica como predictor de gravedad en la pancreatitis aguda. En la conferencia de consenso de Santorini⁽⁷⁶⁾, establecieron que unos niveles de PCR >150 mg/L a las 48 horas se asociaban a un incremento de riesgo de aparición de necrosis pancreática.

En nuestro estudio la PCR a las 48 horas entre los fallecidos es 252 mg/dL \pm 98 pero no se asocia de forma significativa, aunque sí se observa una tendencia $p=0,08$, probablemente estas diferencias hubieran sido más notables con una mayor (n) poblacional.

En Kusnierz *et al.*⁽¹⁵⁹⁾ los niveles de la PCR se relacionan de forma significativa a la gravedad de la pancreatitis, siendo en las leves 5,9 mg/L, en la pancreatitis moderadas 24,4 mg/L y en las pancreatitis graves 191,1 mg/L.

9.6. Datos radiológicos y complicaciones locales

En nuestro estudio se realizaron un considerable número de tomografías computerizadas, lo que nos permitió obtener información importante relativa al índice de Balthazar. La puntuación del índice de severidad de TC, considerando grave >3 se registra en el 9,5% de las pancreatitis.

En nuestro estudio aparece la necrosis en más de la mitad (66,7%) de los pacientes que mueren con significación estadística. En el univariante de mortalidad tener colecciones necróticas agudas se asocia significativamente a mortalidad (55,6%). En Parnicky *et al.*⁽¹⁸⁸⁾

tienen necrosis el 62,2% de las pancreatitis aguda graves, el 26,2% de las moderadas y 0 de las leves.

9.7. Fallo orgánico

Tener un fallo orgánico durante una pancreatitis aguda, es indudablemente un dato de gravedad, no en vano la definición de pancreatitis aguda grave en Atlanta 2012 se define por el fallo orgánico durante más de 48 hora. El fallo orgánico ya sea individualmente como de forma global se asocia a más mortalidad de forma significativa. De los paciente que fallecieron el 92,9% tuvieron fallo orgánico, la distribución del shock, fallo renal y fallo respiratorio fue por igual del 42,9%.

9.8. Fluidoterapia

Los pacientes que mueren reciben de media menos fluidos en las primeras 24 horas que los vivos. Además de que esta condición puede influir en un peor pronóstico, tenemos que apuntar que el grupo que recibe menos fluidos coincide que es el de edad más avanzada, más comorbilidad, más HTA, etc. y puede que estemos ante un sesgo de causalidad. Por otro lado ningún paciente de los que recibe fluidoterapia intensiva fallece, probablemente la explicación sea la misma pero a la inversa: “se trata de pacientes en su mayoría jóvenes, sin comorbilidades asociadas”. En el balance hídrico a las 24 horas no se observan diferencias entre vivos y muertos.

9.9. Fracaso renal agudo

Se producen 14 fallecimientos en el tiempo que dura el estudio. Dentro del grupo con FRA fallecen 12 pacientes (19,2%) mientras que en el grupo sin FRA solo mueren 2 pacientes (1,3%) con diferencias significativas. Los pacientes con FRA tienen más mortalidad, de los fallecidos (85,7%) tuvieron FRA. De los pacientes que desarrollaron fracaso renal agudo, la distribución de la mortalidad en la clasificación de KDIGO fue la siguiente: KDIGO1 (42,9%), KDIGO2 (14,3%), KDIGO3 (28,6%). Se observó mayor mortalidad entre los pacientes que desarrollaron algún grado de FRA, con tendencia a la significación en KDIGO 1 y clara significación estadística en KDIGO 2 y 3. Estos datos señalan que la mortalidad aumenta a mayor grado de FRA. Al igual podemos observar que las cifras medias de creatinina máxima son 2,4 mg/dL en los fallecidos respecto a 1,1 mg/dL entre los supervivientes.

9.10. Ingreso en UCI

Más de la mitad (57,1%) de los pacientes que fallecen había ingresado en UCI. Además 10 de los 14 pacientes que ingresan en UCI tienen FRA, esto es el (71,4%).

10. Limitaciones del estudio

El estudio ha tenido limitaciones. En primer lugar, la medida del fracaso renal agudo se ha hecho con la clasificación KDIGO que utiliza la creatinina como valor de referencia para diagnosticar fracaso renal agudo. Esto por sí es un sesgo que favorece la significación de creatinina. Hoy en día todas las clasificaciones y criterios para determinar el fracaso renal se basan en valores de la creatinina, por lo que no podríamos analizar el fracaso renal agudo en el momento actual de otra forma.

En segundo lugar, hemos medido la cistatina C en 171 pacientes de los 221 casos, no se pudo recoger en todos los casos a pesar de ser un estudio prospectivo porque, pese a que se informó del estudio en urgencias y en UCI, la determinación de la cistatina C no figura en el volante ordinario y requería que los investigadores principales recuperasen la muestra de la analítica de urgencias y la llevaran en mano al laboratorio general para su determinación.

Por otro lado, aunque nuestra serie tiene un número aceptable de casos probablemente si tuviéramos mayor número de determinaciones de cistatina C, obtendríamos mejores curvas ROC. Se necesitarían realizar estudios con mayor número de pacientes y a ser posible, que para la definición de fracaso renal agudo se utilizaran clasificaciones basadas en la cistatina C.

Otra limitación ha sido calcular el balance hídrico, ya que es muy complicado recoger con exactitud en todos los casos la diuresis y que a las 48 horas muchos pacientes ya estaban con ingesta oral, se les retiraba la fluidoterapia o incluso se iban de alta. Por ello era difícil calcular el secuestro líquido a las 48 horas y el número de pacientes al que se le pudo calcular fue menor, lo que podría suponer un sesgo. Este es el motivo por el que la mayoría de los cálculos y estudios se hacen con el balance de las primeras 24 horas.

Además, en algunas variables clínicas, analíticas hemos tenido algunos casos perdidos, ya fuera porque los pacientes se iban de alta, fallecían o por otras circunstancias que no lo permitían.

Por otra parte, este trabajo está enfocado en el estudio del fracaso renal agudo y

aunque nuestra población de 221 casos es superior a otros estudios similares, no fue una muestra suficiente para alcanzar la significación en algunas variables analizadas en los estudios multivariantes. Un ejemplo es el estudio multivariante de los factores que influyen en la mortalidad. Hubo 14 casos de mortalidad. Al analizar estos casos más graves descubrimos que teníamos valores perdidos, porque por la gravedad del evento no se pudieron recoger y ello junto al escaso (n) de la muestra no hicieron posible un análisis multivariante, que de todos modos no era el objetivo de este estudio.

Otra limitación son las escasas publicaciones y artículos científicos sobre el fracaso renal agudo en pancreatitis aguda, con los que poder comparar nuestros resultados.

CONCLUSIONES

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

1. Un índice de comorbilidad de Charlson ≥ 2 , la pancreatitis aguda de etiología biliar, la presencia de SIRS y la edad avanzada (aunque esta última no alcanza significación estadística en el análisis multivariante), son factores que predisponen a tener fracaso renal agudo en la pancreatitis aguda.
2. La prevalencia de fracaso renal agudo en la pancreatitis aguda es del 29% en nuestro estudio, lo que demuestra que es una complicación frecuente.
3. Los pacientes con pancreatitis aguda y fracaso renal agudo en las primeras 48 horas presentan una frecuencia significativamente mayor de necrosis pancreática extensa y fallo de otros órganos (respiratorio y shock) que los pacientes sin fracaso renal agudo. No hubo diferencias entre los dos grupos respecto a la frecuencia de complicaciones locales en global (según Clasificación Atlanta 2012).
4. Los pacientes con fracaso renal agudo en la primeras 48 horas tienen significativamente con mayor frecuencia pancreatitis aguda moderada y grave que los pacientes sin fracaso renal agudo.
5. El fracaso renal agudo en las primeras 48 horas incrementa de forma significativa el riesgo de mortalidad e ingreso en UCI.
6. El mayor volumen de fluidoterapia administrado durante las primeras 24 horas en los pacientes con pancreatitis aguda se asocia a menor fracaso renal agudo, aunque no tiene significación estadística en el análisis multivariante. El mayor volumen de fluidoterapia se asocia a menor fallo orgánico global.
7. La etiología alcohólica, la poca comorbilidad (índice de Charlson < 2) y la presencia de SIRS se asocian significativamente a mayor secuestro de fluidos durante las primeras 24 horas de la pancreatitis aguda. No se observa asociación entre el secuestro líquido en las primeras 24 horas y la presencia de fracaso renal agudo en las primeras 48 horas. Observamos un aumento proporcional, casi significativo, de la frecuencia de necrosis a mayor secuestro de fluidos. Se observa un aumento significativo y proporcional del fallo orgánico a mayor secuestro de fluidos.

8. La cistatina C predice el fracaso renal agudo en la pancreatitis aguda. Sin embargo, no se consigue demostrar que la cistatina C sea más precoz y superior a la creatinina en la detección del fracaso renal.

El fracaso renal agudo es una complicación relativamente frecuente de la pancreatitis aguda con (29%) que condiciona una mayor gravedad de la pancreatitis (mortalidad, ingreso en UCI), más fallo orgánico, más necrosis y una peor evolución clínica, por lo que analizar los factores asociados al desarrollo de fracaso renal agudo y su detección precoz (y el consiguiente tratamiento) mejoran su pronóstico y en este sentido la utilización de la cistatina C puede ser útil para ello. La cistatina C tiene una buena capacidad de detección del fracaso renal agudo y del desenlace adverso pero la creatinina es superior.

COMUNICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS

Vázquez Fernández, P, Pascual Moreno I, Torregrosa Maicas I, Garayoa Roca A, Tosca Cuquerella J; Peña Aldea A; Tomás Simó P, Mora Miguel F. **“Fracaso renal agudo en pancreatitis aguda: Factores asociados e impacto sobre la evolución”**. 21ª Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología”, Madrid 14-16 de marzo del 2018.

Vázquez Fernández P, Pascual Moreno I, Torregrosa Maicas I, Garayoa Roca A, Tosca Cuquerella J; Peña Aldea A; Tomás Simó P, Mora Miguel F. **“Fracaso renal agudo en pancreatitis aguda: Factores asociados e impacto sobre la evolución”**. La Semana de las Enfermedades Digestiva 2018”, en Valencia del 21 al 23 de junio 2018.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banks pancreatitis aguda, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, *et al.* Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* enero de 2013;62(1):102-11.
2. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* octubre de 1995;23(10):1638-52.
3. 14.Tenner S,Steinberg WM:Drug induced pancreatitis. In BegerH,Wharshaw A, Carr Locke D, *et al.* The Pancreas. Oxford, Blackwell Science, 1998,p 331.
4. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, *et al.* Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology.* noviembre de 2012;143(5):1179-1187.e1-3.
5. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol.* julio de 2007;17(7):491-7.
6. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 18 de mayo de 2006;354(20):2142-50.
7. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas.* noviembre de 2006;33(4):323-30.
8. Boadas J, Balsells J, Busquets J, Codina-B A, Darnell A, Garcia-Borobia F, *et al.* Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia, Societat Catalana de Cirurgia y Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterol Hepatol [Internet].* febrero de 2015 [citado 13 de diciembre de 2020];38(2):82-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570514002465>.
9. de-Madaria E. [Latest advances in acute pancreatitis]. *Gastroenterol Hepatol.* septiembre de 2015;38 Suppl 1:100-5.
10. Dambrauskas Z, Giese N, Gulbinas A, Giese T, Berberat PO, Pundzius J, *et al.* Different

profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 21 de abril de 2010;16(15):1845-53.

11. Abu-Zidan FM, Bonham MJ, Windsor JA. Severity of acute pancreatitis: a multivariate analysis of oxidative stress markers and modified Glasgow criteria. *Br J Surg*. agosto de 2000;87(8):1019-23.

12. Steinberg WM. Pancreatitis aguda. *Sleisenger 8ª edición*. Capítulo 56; 1243-46. Pancreatitis aguda.

13. Forsmark CE, Baillie J. [AGA Institute technical review on acute pancreatitis]. *Rev Gastroenterol Mex*. septiembre de 2007;72(3):257-85.

14. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecistatina Cectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. mayo de 1988;63(5):466-73.

15. Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, Weiland LH, DiMagno EP. Increasing incidence of pancreatic cancer among women in Olmsted County, Minnesota, 1940 through 1988. *Mayo Clin Proc*. septiembre de 1992;67(9):839-45.

16. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med*. 16 de febrero de 1999;130(4 Pt 1):301-11.

17. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med*. 24 de marzo de 2008;168(6):649-56.

18. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. marzo de 2014;48(3):195-203.

19. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. diciembre de 1990;19(4):783-91.

20. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. noviembre de 1996;13(4):356-71.

21. Spanier BWM, Tuijnman HARE, van der Hulst RWM, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ. Acute

pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *Am J Gastroenterol.* diciembre de 2011;106(12):2183-8.

22. Wilson RH, Moorehead RJ. Current management of trauma to the pancreas. *Br J Surg.* octubre de 1991;78(10):1196-202.

23. Delhaye M, Engelholm L, Cremer M. Pancreas divisum: congenital anatomic variant or anomaly? Contribution of endoscopic retrograde dorsal pancreatography. *Gastroenterology.* noviembre de 1985;89(5):951-8.

24. Burtin P, Person B, Charneau J, Boyer J. Pancreas divisum and pancreatitis: a coincidental association? *Endoscopy.* marzo de 1991;23(2):55-8.

25. Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, Lehman GA. Sphincter of Oddi manometry: decreased risk of clinical pancreatitis with use of a modified aspirating catheter. *Gastrointest Endosc.* octubre de 1990;36(5):462-6.

26. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* abril de 1996;6(2):379-407.

27. v1n7a84pdf001.pdf [Internet]. [citado 2 de enero de 2019]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v1n7a84pdf001.pdf>

28. Forsmark CE, Baillie J. [AGA Institute technical review on acute pancreatitis]. *Rev Gastroenterol Mex.* septiembre de 2007;72(3):257-85.

29. Nicolini DG, Graham JH, Banks pancreatitis aguda. Tumor-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology.* julio de 1976;71(1):142-5.

30. Banks pancreatitis aguda, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* octubre de 2006;101(10):2379-400.

31. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med.* 29 de septiembre de 2005;353(13):1386.

32. Phillip V, Steiner JM, Algül H. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and

- management. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 15 de agosto de 2014;5(3):158-68.
33. Kemppainen EA, Hedström JI, Puolakkainen pancreatitis aguda, Sainio VS, Haapiainen RK, Perhoniemi V, *et al.* Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 19 de junio de 1997;336(25):1788-93.
34. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, *et al.* Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark.* 2015;2015:519534.
35. Díaz *et al.* - 2016 - Pancreatitis aguda y elevación de aminotransferasa.pdf [Internet]. Disponible en: <http://www.gastrocol.com/file/Revista/v30n4a13.pdf>
36. McMahon MJ, Pickford IR. Biochemical prediction of gallstones early in an attack of acute pancreatitis. *Lancet Lond Engl.* 15 de septiembre de 1979;2(8142):541-3.
37. De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De Vos M, Duyck P, Colardyn FA. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas.* marzo de 2007;34(2):185-90.
38. Working Party of the British Society of Gastroenterology, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut.* mayo de 2005;54 Suppl 3:iii1-9.
39. Balthazar EJ. Staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am.* diciembre de 2002;40(6):1199-209.
40. Petrov MS, Windsor JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am J Gastroenterol.* enero de 2010;105(1):74-6.
41. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* 2003;3(2):102-10.
42. Isenmann R, Rau B, Begler HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas.* abril de 2001;22(3):274-8.
43. Isenmann R, Rau B, Begler HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants

of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* agosto de 1999;86(8):1020-4.

44. Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD, Hughes MD, Sica GT, *et al.* Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas.* octubre de 2002;25(3):229-33.

45. Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* febrero de 2013;144(2):333-340.e2.

46. Garg PK, Sharma M, Madan K, Sahni P, Banerjee D, Goyal R. Primary conservative treatment results in mortality comparable to surgery in patients with infected pancreatic necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* diciembre de 2010;8(12):1089-1094.e2.

47. Guo Q, Li A, Xia Q, Liu X, Tian B, Mai G, *et al.* The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Ann Surg.* junio de 2014;259(6):1201-7.

48. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg.* marzo de 2002;89(3):298-302.

49. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, Paraskeva C, Delis S, Avgerinos C, *et al.* Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas.* abril de 2008;36(3):249-54.

50. Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, Yabes JG, Slivka A, Whitcomb DC, *et al.* Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol.* diciembre de 2013;108(12):1911-7.

51. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, *et al.* Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include «moderately severe acute pancreatitis». *Am J Gastroenterol.*

marzo de 2009;104(3):710-5.

52. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* enero de 2009;104(1):164-70.

53. Pezzilli R, Bellacosa L, Felicani C. Lung injury in acute pancreatitis. *JOP J Pancreas.* 4 de septiembre de 2009;10(5):481-4.

54. Banks pancreatitis aguda, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, *et al.* Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* enero de 2013;62(1):102-11.

55. de Las Heras Castaño G, Castro Senosiain B. [Prognostic factors for acute pancreatitis]. *Gastroenterol Hepatol.* septiembre de 2001;24(7):357-64.

56. Suazo-Baráhona J, Carmona-Sánchez R, Robles-Díaz G, Milke-García P, Vargas-Vorácková F, Uscanga-Domínguez L, *et al.* Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* agosto de 1998;93(8):1324-8.

57. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Suazo-Barahona J, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* 2004;4(1):42-8.

58. Paajanen H, Jaakkola M, Oksanen H, Nordback I. Acute pancreatitis in patients over 80 years. *Eur J Surg Acta Chir.* junio de 1996;162(6):471-5.

59. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* junio de 2006;93(6):738-44.

60. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, *et al.* Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* noviembre de 2009;7(11):1247-51.

61. Skipworth JRA, Pereira SP. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*. abril de 2008;14(2):172-8.
62. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, *et al*. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med*. 11 de abril de 2011;171(7):669-76.
63. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 28 de noviembre de 2005;11(44):7018-23.
64. Brown A, Orav J, Banks pancreatitis aguda. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. mayo de 2000;20(4):367-72.
65. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, *et al*. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg*. mayo de 2007;245(5):745-54.
66. Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen EA, Puolakkainen pancreatitis aguda, Leppaniemi AK, Karonen SL, *et al*. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med*. enero de 2001;29(1):63-9.
67. Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, Hornung CA, Galandiuk S. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. junio de 2009;197(6):806-13.
68. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen pancreatitis aguda, Lundin JE, Kemppainen EA, Hietaranta AJ, *et al*. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas*. octubre de 2000;21(3):266-71.
69. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, de Diego JM, Rabago L, Simon MA, *et al*. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute

- pancreatitis: results of a multicentre study. *Br J Surg.* octubre de 1991;78(10):1230-4.
70. 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.* julio de 1974;139(1):69-81.
71. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol.* septiembre de 1982;77(9):633-8.
72. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet.* 22 de julio de 1989;2(8656):201-5.
73. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut.* diciembre de 1984;25(12):1340-6.
74. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* octubre de 1985;13(10):818-29.
75. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* mayo de 1993;128(5):586-90.
76. 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.* junio de 1999;25(3):195-210.
77. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks pancreatitis aguda. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* diciembre de 2008;57(12):1698-703.
78. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, *et al.* A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* abril de 2009;104(4):966-71.
79. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, *et al.*

Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* febrero de 2010;105(2):435-41; quiz 442.

80. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology.* septiembre de 1985;156(3):767-72.

81. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* febrero de 1990;174(2):331-6.

82. Sporek M, Gala-Błądzińska A, Dumnicka P, Mazur-Laskowska M, Kielczewski S, Walocha J, *et al.* Urine NGAL is useful in the clinical evaluation of renal function in the early course of acute pancreatitis. *Folia Med Cracov.* 2016;56(1):13-25.

83. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol.* febrero de 2000;190(2):117-25.

84. Widdison AL, Karanjia ND. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg.* febrero de 1993;80(2):148-54.

85. de-Madaria E. [Fluid therapy in acute pancreatitis]. *Gastroenterol Hepatol.* diciembre de 2013;36(10):631-40.

86. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* junio de 1974;61(6):443-51.

87. Sauven P, Playforth MJ, Evans M, Pollock AV. Fluid sequestration: an early indicator of mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg.* octubre de 1986;73(10):799-800.

88. Brown A, Orav J, Banks pancreatitis aguda. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* mayo de 2000;20(4):367-72.

89. Gan SI, Romagnuolo J. Admission hematocrit: a simple, useful and early predictor of severe pancreatitis. *Dig Dis Sci.* diciembre de 2004;49(11-12):1946-52.

90. de-Madaria E, Martínez JF, Aparicio JR, Lluís F. Aggressive Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis: In Aqua Sanitas? *Am J Gastroenterol.* octubre de 2017;112(10):1617-8.

91. de-Madaria E, Martínez J, Pérez-Mateo M. The dynamic nature of fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* enero de 2012;10(1):95-6; author reply 96.
92. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, Lopez-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, *et al.* Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* octubre de 2011;106(10):1843-50.
93. Forgács B, Eibl G, Faulhaber J, Kahrau S, Buhr H, Foitzik T. Effect of fluid resuscitation with and without endothelin A receptor blockade on hemoconcentration and organ function in experimental pancreatitis. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur.* 2000;32(3):162-8.
94. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* septiembre de 2013;108(9):1400-15; 1416.
95. Koksál AS, Parlak E. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol [Internet].* 7 de julio de 2017 [citado 8 de diciembre de 2018];28(4):322-3. Disponible en: <http://www.turkjgastroenterol.org/eng/makale/5068/300/Full-Text>
96. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: What have we learned and how can we do better? *Clin Nutr [Internet].* 1 de junio de 2006 [citado 8 de diciembre de 2018];25(3):497-504.
97. Mao E, Tang Y, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, *et al.* Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl).* 20 de enero de 2009;122(2):169-73.
98. de-Madaria E, Banks pancreatitis aguda, Moya-Hoyo N, Wu BU, Rey-Riveiro M, Acevedo-Piedra NG, *et al.* Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* junio de 2014;12(6):997-1002.
99. Ye B, Mao W, Chen Y, Tong Z, Li G, Zhou J, *et al.* Aggressive Resuscitation Is Associated with the Development of Acute Kidney Injury in Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 16 de octubre de

2018;

100. Takeda T, Nakai Y, Mizuno S, Suzuki T, Sato T, Hakuta R, *et al.* Fluid sequestration is a useful parameter in the early identification of severe disease of acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 26 de noviembre de 2018;

101. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, *et al.* Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. agosto de 2011;9(8):710-717.e1.

102. McClave SA. Nutrition support in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. marzo de 2007;36(1):65-74, vi.

103. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. julio de 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.

104. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. septiembre de 2013;108(9):1400-15; 1416.

105. Liaño F, Álvarez LE, Junco E. Definiciones de FRA y terminología. *Nefrología*2007; 27 Supl 3:1-14.

106. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta Ringer Lactato, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl*. agosto de 2004;8(4):R204-212.

107. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, *et al.* Prognostic utility of RIFLE for acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(2):408.

108. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial*

- Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. febrero de 2013;28(2):254-73.
109. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, *et al.* The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* enero de 2015;87(1):62-73.
110. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol JASN.* junio de 2006;17(6):1503-20.
111. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, *et al.* Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(3):R82.
112. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* abril de 2011;7(4):209-17.
113. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 16 de marzo de 1999;130(6):461-70.
114. Mehta Ringer Lactato, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(2):R31.
115. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, Henrich WL, Miller TR, Gabow pancreatitis aguda, *et al.* Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med.* 19 de mayo de 1977;296(20):1134-8.
116. Xin C, Yulong X, Yu C, Changchun C, Feng Z, Xinwei M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail.* 2008;30(9):904-13.
117. Parikh CR, Garg AX. Testing new biomarkers for acute kidney injury: association, prediction, and intervention. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* diciembre de 2009;54(6):987-9.
118. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, *et al.* Neutrophil

gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* septiembre de 2008;52(3):595-605.

119. Gabbard W, Milbrandt EB, Kellum JA. NGAL: an emerging tool for predicting severity of AKI is easily detected by a clinical assay. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(4):318.

120. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* diciembre de 2009;54(6):1012-24.

121. Uzun H, Ozmen Keles M, Ataman R, Aydin S, Kalender B, Uslu E, *et al.* Serum cistatina C level as a potentially good marker for impaired kidney function. *Clin Biochem.* septiembre de 2005;38(9):792-8.

122. Levin A. Cistatina C, serum creatinine, and estimates of kidney function: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. *Ann Intern Med.* 5 de abril de 2005;142(7):586-8.

123. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, Collings FB, Sunderland K, Gioules C, *et al.* Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci.* diciembre de 2008;1(3):200-8.

124. Hereditaria de la cistatina C angiopatía amiloide cerebral de la Proteína de la Enfermedad - otrosdescargar libre - 500*500,63.75 KB [Internet]. [citado 20 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.freepng.es/png-b85smv/download.html>

125. Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S, Pettilä V. Evolution and predictive power of serum cistatina C in acute renal failure. *Clin Nephrol.* noviembre de 2004;62(5):344-50.

126. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cistatina C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol.* 1992;38 Suppl 1:S20-27.

127. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, *et al.* Serum cistatina C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method,

is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem.* octubre de 1994;40(10):1921-6.

128. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, *et al.* Serum cistatina C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* enero de 1995;47(1):312-8.

129. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, *et al.* Early detection of acute renal failure by serum cistatina C. *Kidney Int.* septiembre de 2004;66(3):1115-22.

130. Sjöström P, Tidman M, Jones I. The shorter T_{1/2} of cistatina C explains the earlier change of its serum level compared to serum creatinine. *Clin Nephrol.* septiembre de 2004;62(3):241-2.

131. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, *et al.* Estimating GFR using serum cistatina C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* marzo de 2008;51(3):395-406.

132. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cistatina C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* septiembre de 2013;62(3):595-603.

133. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cistatina C. *Kidney Int.* mayo de 2003;63(5):1944-7.

134. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, *et al.* Factors other than glomerular filtration rate affect serum cistatina C levels. *Kidney Int.* marzo de 2009;75(6):652-60.

135. Toffaletti JG, McDonnell EH. Variation of serum creatinine, cistatina C, and creatinine clearance tests in persons with normal renal function. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* septiembre de 2008;395(1-2):115-9.

136. Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cistatina C,

serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest.* diciembre de 1999;59(8):587-92.

137. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cistatina C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* abril de 2007;22(4):1087-92.

138. Mendiluce A, Bustamante J, Martin D, Santos M, Bustamante R, Pascual P, *et al.* Cistatina C as a marker of renal function in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* noviembre de 2005;37(9):3844-7.

139. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle J-P, Gielen J, Gerard P, Rorive G. Plasmatic cistatina C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med.* mayo de 2004;30(5):980-3.

140. Gerbes AL, Gülberg V, Bilzer M, Vogeser M. Evaluation of serum cistatina C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut.* enero de 2002;50(1):106-10.

141. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, Kaneko Y, Omori S, Nakai K, *et al.* Serum levels of cistatina C in patients with malignancy. *Clin Exp Nephrol.* abril de 2008;12(2):132-9.

142. Collé A, Tavera C, Prévot D, Leung-Tack J, Thomas Y, Manuel Y, *et al.* Cistatina C levels in sera of patients with human immunodeficiency virus infection. A new avidin-biotin ELISA assay for its measurement. *J Immunoassay.* 1992;13(1):47-60.

143. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cistatina C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64(1):25-30.

144. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 5 de mayo de 2009;150(9):604-12.

145. Zhou J, Li Y, Tang Y, Liu F, Yu S, Zhang L, *et al.* Effect of acute kidney injury on mortality and hospital stay in patient with severe acute pancreatitis. *Nephrol Carlton Vic.* julio de

2015;20(7):485-91.

146. Kumar R, Pahwa N, Jain N. Acute kidney injury in severe acute pancreatitis: an experience from a tertiary care center. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab.* enero de 2015;26(1):56-60.

147. Sporek M, Gala-Błądzińska A, Dumnicka P, Mazur-Laskowska M, Kielczewski S, Walocha J, *et al.* Urine NGAL is useful in the clinical evaluation of renal function in the early course of acute pancreatitis. *Folia Med Cracov.* 2016;56(1):13-25.

148. Tran DD, Oe PL, de Fijter CW, van der Meulen J, Cuesta MA. Acute renal failure in patients with acute pancreatitis: prevalence, risk factors, and outcome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1993;8(10):1079-84.

149. Li H, Qian Z, Liu Z, Liu X, Han X, Kang H. Risk factors and outcome of acute renal failure in patients with severe acute pancreatitis. *J Crit Care.* junio de 2010;25(2):225-9.

150. Papachristou GI, Clermont G, Sharma A, Yadav D, Whitcomb DC. Risk and markers of severe acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* junio de 2007;36(2):277-96, viii.

151. Herrera Gutiérrez ME, Seller Pérez G, de La Rubia De Gracia C, Chaparro Sánchez MJ, Nacle López B. [Acute renal failure profile and prognostic value in severe acute pancreatitis]. *Med Clin (Barc).* 2 de diciembre de 2000;115(19):721-5.

152. Takase K, Takeyama Y, Nishikawa J, Ueda T, Hori Y, Yamamoto M, *et al.* Apoptotic cell death of renal tubules in experimental severe acute pancreatitis. *Surgery.* abril de 1999;125(4):411-20.

153. Kes P, Vucicević Z, Ratković-Gusić I, Fotivec A. Acute renal failure complicating severe acute pancreatitis. *Ren Fail.* julio de 1996;18(4):621-8.

154. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* junio de 2013;157(2):105-13.

155. Nankivell BJ, Gillies AH. Acute pancreatitis and rhabdomyolysis: a new association. *Aust N Z J Med.* agosto de 1991;21(4):414-7.

156. Domínguez-Muñoz JE, Viedma JA, Pérez-Mateo M, Carballo F, García Fe M. Inflammatory response in the initial phase of acute pancreatitis: relationship to the onset and severity of the disease. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig.* marzo de 1995;87(3):225-46.
157. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny PC, *et al.* The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg.* enero de 2008;95(1):6-21.
158. Ljutić D, Piplović-Vuković T, Raos V, Andrews P. Acute renal failure as a complication of acute pancreatitis. *Ren Fail.* julio de 1996;18(4):629-33.
159. Kuśnierz-Cabala B, Gala-Błądzińska A, Mazur-Laskowska M, Dumnicka P, Sporek M, Matuszyk A, *et al.* Serum Uromodulin Levels in Prediction of Acute Kidney Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis. *Mol Basel Switz.* 14 de junio de 2017;22(6).
160. Wald R. Predicting baseline creatinine in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* mayo de 2012;7(5):697-9.
161. Garg PK, Madan K, Pande GK, Khanna S, Sathyanarayan G, Bohidar NP, *et al.* Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* febrero de 2005;3(2):159-66.
162. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* junio de 2007;11(6):733-42.
163. Choi JH, Kim MH, Oh D, Paik WH, Park do H, Lee SS, *et al.* Clinical relevance of the revised Atlanta classification focusing on severity stratification system. *Pancreatology.* septiembre de 2014;14(5):324-9.
164. Navarro S, Amador J, Arguello L, Ayuso C, Boadas J, de Las Heras G, *et al.* [Recommendations of the Spanish Biliopancreatic Club for the Treatment of Acute Pancreatitis. Consensus development conference]. *Gastroenterol Hepatol.* junio de

2008;31(6):366-87.

165. Banks pancreatitis aguda, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* octubre de 2006;101(10):2379-400.

166. Murata A, Ohtani M, Muramatsu K, Matsuda S. Influence of comorbidity on outcomes of older patients with acute pancreatitis based on a national administrative database. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT.* agosto de 2015;14(4):422-8.

167. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Aparicio JR, Picó A, Pérez-Mateo M. Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas.* julio de 1999;19(1):15-20.

168. Pellegrini D, Pankl S, Finn BC, Bruetman JE, Zubiaurre I, Young P. Pancreatitis aguda: Análisis de 97 pacientes. *Med B Aires [Internet].* abril de 2009 [citado 5 de enero de 2019];69(2):239-45.

169. Sánchez-Lozada R, Camacho-Hernández MI, Vega-Chavaje RG, Garza-Flores JH, Campos-Castillo C, Gutiérrez-Vega R. Pancreatitis aguda: experiencia de cinco años en el Hospital General de México. *Gac Médica México [Internet].* abril de 2005 [citado 5 de enero de 2019];141(2):123-7.

170. Cubas S. SIRS como predictor de severidad en la pancreatitis aguda. *Rev Medica Urug [Internet].* 1 de septiembre de 2017 [citado 29 de agosto de 2018]; Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/33/3/2/es/4/>

171. Sinha A, Quesada-Vázquez N, Faghih M, Afghani E, Zaheer A, Khashab MA, *et al.* Early Predictors of Fluid Sequestration in Acute Pancreatitis: A Validation Study. *Pancreas.* 2016;45(2):306-10.

172. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* octubre de 1995;23(10):1638-52.

173. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *On*

behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* julio de 1996;22(7):707-10.

174. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, *et al.* The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA.* 11 de septiembre de 1996;276(10):802-10.

175. Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R. Dynamic nature of organ failure in severe acute pancreatitis: the impact of persistent and deteriorating organ failure. *HPB.* julio de 2013;15(7):523-8.

176. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, Paraskeva C, Delis S, Avgerinos C, *et al.* Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas.* abril de 2008;36(3):249-54.

177. Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, Yabes JG, Slivka A, Whitcomb DC, *et al.* Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol.* diciembre de 2013;108(12):1911-7.

178. Lizarraga J. Importancia del fallo orgánico de inicio en la evolución de la pancreatitis aguda. Universidad de Valencia; 2015.

179. Wig JD, Bharathy KG, Kochhar R, Yadav TD, Kudari AK, Doley RP, *et al.* Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis. *Jop.* 2009;10(3):271-5.

180. Lankisch PG, Pflichthofer D, Lehnick D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas.* abril de 2000;20(3):319-22.

181. Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD Jr, Hughes MD, Sica GT, *et al.* Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas.* octubre de 2002;25(3):229-33.

182. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* junio de 2006;93(6):738-44.

183. Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen pancreatitis aguda, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* junio de 2002;30(6):1274-9.
184. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* septiembre de 2010;139(3):813-20.
185. Lin H-Y, Lai J-I, Lai Y-C, Lin P-C, Chang S-C, Tang G-J. Acute renal failure in severe pancreatitis: A population-based study. *Ups J Med Sci.* mayo de 2011;116(2):155-9.
186. Méndez-Sánchez N. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2005 [citado 8 de enero de 2021];11(11):1653. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v11/i11/1653.htm>
187. Wilms H, Mittal A, Haydock MD, van den Heever M, Devaud M, Windsor JA. A systematic review of goal directed fluid therapy: rating of evidence for goals and monitoring methods. *J Crit Care.* abril de 2014;29(2):204-9.
188. Párniczky A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, *et al.* Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PloS One.* 2016;11(10):e0165309.
189. Sporek M, Dumnicka P, Gala-Błądzińska A, Mazur-Laskowska M, Walocha J, Ceranowicz P, *et al.* Determination of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at the early stage of acute pancreatitis. *Folia Med Cracov.* 2016;56(2):5-16.

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

NHC DEL PACIENTE :

EDAD:

TALLA :

PESO:

IMC:

1. Fecha de ingreso (en urgencias)

2. Fecha de alta

3. Estancia en UCI.(1) no (2) si

Fechas ()

DIA 1: URGENCIAS

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Tª:

TA:

FC:

Sat O2:

Auscultación cardiaca y respiratoria (haciendo hincapié en si tiene o no crepitantes)

Abdomen: doloroso?, ruidos hidroaereos?

Edemas en MMII:(1) no (2) sí

ANALÍTICA DEL 1ER DIA (URGENCIAS):

- Glucosa
- Leucos
- Porcentaje de neutrófilos
- Hb
- Hto
- GOT
- GPT
- LDH
- Amilasa
- Calcio
- Proteínas totales

- Proteína C reactiva
- pO₂
- Urea
- Creatinina
- Na
- K
- Osmolalidad
- Cistatina C plasmática

TRATAMIENTO (EN URGENCIAS)

- Fluidoterapia: cantidad total de líquidos administrados en Urgencias
- Describir si el paciente tiene diuresis espontánea, si ha precisado sondaje vesical y cantidad de diuresis en urgencias.

DIA 2: 1^{ER} DÍA PLANTA

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Tª, TA:, FC:, Diuresis:
- Balance hídrico: (ganancias) - pérdidas (diuresis + pérdidas insensibles). Entendiendo por ganancias el total de la fluidoterapia, no sólo los sueros administrados sino también la cantidad de fluido que entra con el resto de medicación (ej. una ampolla de Nolotil pasa en 100 cc de suero fisiológico).
- Indicar si el paciente está en dieta absoluta o con tolerancia hídrica o con dieta baja en grasas, etc...
- Auscultación cardiorrespiratoria.
- Abdomen: ruidos presentes o ausentes.
- Edemas en MMII: presentes o no.

ANALÍTICA ORDINARIA:

- Se solicita:
 - HEMOGRAMA + COAGULACIÓN
 - BIOQUÍMICA (glucosa, urea, creatinina, Na, K, Colesterol, Triglicéridos, GOT, GPT, GGT, LDH, FA, Bilirrubina Total y directa, Lipasa, Amilasa, Proteínas totales, Calcio, PCR, VSG)
 - Ig A, M, G (subtipos de Ig G). ANA
 - Cistatina C en plasma

DIA 3: (48 horas) Y SUCESIVOS

EXPLORACIÓN FÍSICA:

- Tª; TA; FC; Diuresis:
- Balance hídrico: (ganancias) - pérdidas (diuresis + pérdidas insensibles). Entendiendo por ganancias el total de la fluidoterapia, no sólo los sueros administrados sino también la cantidad de fluido que entra con el resto de medicación (ej. una ampolla de Nolotil pasa en 100 cc de suero fisiológico).
- Indicar si el paciente está en dieta absoluta o con tolerancia hídrica o con dieta baja en grasas, etc...
- Auscultación cardiorrespiratoria;
- Abdomen: ruidos presentes o ausentes.
- Edemas en MMII: presentes o no.

ANALÍTICA (Utilizar una petición de analítica de urgencias):

- Hemograma y bioquímica (Glu, Urea, Cr, Na, K, Osmolalidad, Cistatina C) diarios

ANEXO (HOJA FINAL)

Al alta anotar:

- Fracaso renal agudo (1) no (2) sí
 - oDía de inicio de FRA
 - oDía final de FRA
- Complicaciones..... (1) no (2) sí
 - oLocales (describir.....)
 - oSistémicas:
 - Insuficiencia respiratoria
 - Fallo renal
 - Shock
 - Septicemia
 - Otras: (Describirlas)
- Mortalidad..... (1) no (2) sí
 - oMortalidad asociada a FRA..... (1) no (2) sí
 - o¿En cuántos días desde el ingreso se produce la mortalidad?
 - oCausa

ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado **“Fracaso renal agudo en pancreatitis aguda: Prevalencia, factores asociados, evolución clínica y utilidad de la cistatina C”** que está siendo realizado por el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico de Valencia y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Antecedentes:

La pancreatitis aguda es una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes. Se ha observado un incremento anual en la incidencia de pancreatitis aguda y aunque ha disminuido el porcentaje de casos fatales por pancreatitis aguda, la mortalidad en la población global permanece sin cambios. Es de vital importancia identificar aquellos pacientes con un elevado riesgo de desarrollar una pancreatitis aguda grave, ello nos permitirá tomar una actitud terapéutica adecuada. La presencia de insuficiencia renal aguda en el seno de la pancreatitis aguda significa un aumento de las complicaciones y de la mortalidad, de aquí la importancia de poder predecir la insuficiencia renal aguda lo más precoz posible para un manejo más apropiado de la enfermedad.

En los últimos años se han hecho estudios de la cistatina C como marcador precoz de insuficiencia renal. La cistatina C se trata de una proteína no glicosilada de bajo peso molecular, que se produce de forma constante por todas las células nucleadas. Cuando el filtrado glomerular disminuye, los niveles de cistatina C en sangre aumentan. Y cuando hay un daño tubular la cistatina C no se metaboliza, no se reabsorbe completamente y por lo tanto aumentan los niveles en sangre.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

Nuestra intención es estudiar no solo la presencia y evolución de la Insuficiencia Renal Aguda en la pancreatitis aguda, sino emplear un marcador como es la cistatina C, que pueda predecir la aparición temprana de la Insuficiencia Renal en la Pancreatitis aguda y que también sirva como marcador pronóstico. Dado que la cistatina C se modifica antes que otros parámetros en la insuficiencia renal aguda, nuestra hipótesis de trabajo es: “La cistatina C es un indicador precoz de Insuficiencia Renal en la Pancreatitis aguda y en consecuencia la cistatina C es un marcador pronóstico precoz de gravedad en la pancreatitis aguda”.

¿Por qué se le ha pedido que participe?

Se le pide su participación en este estudio porque ha sido diagnosticado de pancreatitis aguda.

¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?

No se le realizarán exploraciones ni otros tratamientos adicionales a los realizados en la práctica clínica habitual en pacientes con su misma patología. Únicamente se incluirá en las analíticas que se le practican habitualmente la determinación de cistatina C.

¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

No se prevé ningún riesgo adicional para usted, dado que nuestro estudio no supone una modificación en el protocolo habitual de actuación en la pancreatitis aguda.

¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Ayudar a mejorar el tratamiento y el pronóstico de la Pancreatitis aguda. En caso de que este estudio confirme nuestra hipótesis se abre una nueva ventana en el diagnóstico precoz de la insuficiencia renal aguda de la pancreatitis aguda que puede ayudar a mejorar el pronóstico de los pacientes con esta patología.

¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación.

Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con la investigadora principal del

proyecto (Dra. Paola Vázquez Fernández) y/o a las investigadoras colaboradoras, Dra. Isabel Pascual Moreno en el teléfono 96 386 26 00 (extensión 51149), todas pertenecientes al Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico de Valencia.

Confidencialidad:

El Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico de Valencia garantizará la confidencialidad de los datos de los sujetos y velará porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y con el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de dicha ley.

De acuerdo a esta legislación, todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Asimismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

Datos que se recogerán de usted:

Se recogerá información relativa a su historia clínica y los datos que resulten de su participación en esta investigación. La información relativa a su historia clínica incluirá datos clínicos, resultados de exploraciones físicas y de exploraciones complementarias.

¿Cómo aparecerán sus datos? Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización de la investigación no recogerán ni su nombre, ni sus iniciales, ni cualquier otro dato identificativo que permitan identificarle. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código de manera que sólo su médico del estudio o los colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

¿Por qué se recogen estos datos? La información recogida será únicamente empleada en los informes del estudio o en presentaciones científicas. Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización de la investigación se manejarán de forma

estrictamente confidencial salvo excepciones por requerimiento legal y serán, en cualquier caso, tratados de forma anónima. Después de que esta investigación haya finalizado, es posible que la información relativa a su salud pueda utilizarse para investigaciones futuras.

¿Quién tendrá acceso a estos datos?

El acceso a su información quedará restringido al médico y sus colaboradores, autoridades sanitarias, Comité Ético de Investigación, quienes estarán sometidos al deber de secreto inherente a su profesión, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos de la investigación, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Derechos sobre sus datos y posibilidad de retirar su permiso para usar o revelar sus datos.

De conformidad con la normativa vigente en materia de protección de datos, usted consiente expresamente a la inclusión de los datos de su historia clínica así como los resultantes de su participación en la investigación en un fichero de datos personales bajo la responsabilidad del Centro. Usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de datos, para lo cual deberá dirigirse al Centro donde se desarrolla la investigación: Hospital Clínico de Valencia, Avda Blasco Ibañez 17, 46010 Valencia. Cualquier información recogida hasta el momento de la retirada de su permiso podrá seguir siendo utilizada después de la misma hasta donde permita la legislación vigente. No se recogerán datos clínicos nuevos y posteriores a la retirada de su permiso. Para preservar la validez de los resultados de la investigación, usted acepta que sea posible que usted no pueda revisar o hacer una copia de algunos de sus registros de la investigación hasta después de que la investigación haya finalizado. Esta investigación no influye en el tratamiento de su enfermedad. No se le realizarán pruebas extras ni recibirá otro tratamiento distinto al tratamiento que su médico tenía intención de administrarle. Su participación es por supuesto voluntaria. Usted tiene derecho a no participar en esta investigación y si participa, tiene derecho a retirar su consentimiento en cualquier momento. En ninguno de los dos casos su decisión le supondrá perjuicio alguno. Con la firma de este documento, usted o su representante legal, consiente al acceso, recogida, tratamiento y transferencia de su información de salud según se describe en este documento.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto: ***"FRACASO RENAL AGUDO EN PANCREATITIS AGUDA: PREVALENCIA, FACTORES ASOCIADOS, EVOLUCIÓN CLÍNICA Y UTILIDAD DE LA CISTATINA C"***.

Investigadores: Dra. Paola Vázquez Fernández, Dra. Isabel Pascual Moreno. Servicio de Medicina Digestiva Hospital Clínico de Valencia

Yo, (escriba su nombre y apellidos) _____

he sido informado por el Dr. _____, colaborador del proyecto de investigación

arriba mencionado, y declaro que :

He leído la Hoja de Información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas

He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Autorizo a que los datos obtenidos durante el proyecto de investigación sean utilizados con fines científicos en otros proyectos de investigación que tengan por objeto el estudio de mi enfermedad y que hayan sido aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia

Sí

No

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Fecha:

Fecha:

