

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**PREDICTORES BIOQUÍMICOS DE MORTALIDAD Y COMPLICACIONES EN  
PANCREATITIS AGUDA: UN ARTÍCULO DE REVISIÓN**

**AUTOR:** CRUZ CHERRE, CARLOS DANGERWELL

**ASESOR:** ESPINOZA LLERENA, ROBERTO JOSÉ MANUEL

Trujillo - Perú

2021

**TÍTULO:**

“Predictores Bioquímicos de mortalidad y complicaciones en Pancreatitis aguda:  
Un artículo de revisión”

**AUTOR:**

Cruz Cherre, Carlos Dangerwell

Egresado de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego

**ASESOR:**

Espinoza Llerena, Roberto José Manuel

Médico asistente de Cirugía General del Hospital Regional Docente de Trujillo

**INFORMACIÓN DE CONTACTO:**

Número de teléfono: 920 646 322

Correo electrónico: [Dangerwell\\_1@hotmail.com](mailto: Dangerwell_1@hotmail.com)

Dirección: Urbanización UPAO 2. Manzana I lote 1 - Trujillo. Perú

**CONFLICTOS DE INTERÉS:**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

**PALABRAS CLAVE:**

“marcadores bioquímicos”, “pancreatitis aguda”, “mortalidad”, “complicaciones”

**KEYWORDS:**

" Biochemical Markers", "acute pancreatitis", "mortality", "complications"

## **RESUMEN**

La pancreatitis aguda es una enfermedad frecuente en la atención de emergencia (1), y tiene un amplio margen de complicaciones y mortalidad según el grado de severidad presente (5). La clasificación de Atlanta, en su revisión del 2012 ha sido usada en esta revisión para discriminar la severidad en esta entidad (8).

Los marcadores capaces de predecir los resultados desfavorables son útiles para el abordaje del paciente con pancreatitis aguda, por lo mismo previenen los resultados negativos en el paciente (7).

El equipo investigador hizo una revisión de los artículos indizados en las bases de datos Pubmed, ScienceDirect, Scopus, Ovid y EBSCO con el fin de recolectar los predictores bioquímicos de mortalidad y complicaciones en pacientes con pancreatitis aguda.

Dentro de todos los factores predictores revisados se puede concluir que los triglicéridos, las transaminasas, la urea, la creatinina, y algunos marcadores inflamatorios son adecuados predictores de complicaciones y mortalidad en pancreatitis aguda.

## INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria del tejido pancreático y que es causa frecuente de morbilidad en pacientes atendidos en el servicio de emergencia médica. Aunque se considera una patología esencialmente médica, sus complicaciones más graves, su etiología más frecuente, y las medidas terapéuticas de las mismas son quirúrgicas (1-5).

La pancreatitis severa puede generar complicaciones que amenacen la vida del paciente, la necrosis pancreática, hemoperitoneo y la peritonitis grasa son complicaciones frecuentes que requieren intervención quirúrgica de emergencia y que pueden traer consigo resultados desfavorables (5-7).

El estado general sistémico del paciente con pancreatitis aguda, alterado frecuentemente en los casos severos, es de vital importancia para predecir los desenlaces finales (1, 7, 8). Es así que los parámetros bioquímicos alterados, incluso antes que los parámetros clínicos, son buenos predictores de complicaciones y mortalidad en esta enfermedad.

Nuestra revisión narrativa se justifica por la frecuencia de presentación de casos de pancreatitis aguda y, la consecuente necesidad de marcadores predictivos de desenlaces fatales en este grupo de pacientes.

Para resolver esta necesidad, el equipo investigador tiene el objetivo de revisar los predictores bioquímicos más importantes publicados y actualizados. Se buscará también nuevos marcadores estudiados que se incorporan a los avances médicos.

El equipo investigador hizo una revisión de los artículos indizados en las bases de datos Pubmed, ScienceDirect, Scopus, Ovid y EBSCO usando la expresión de búsqueda: (“biomarkers”) AND (“acute pancreatitis”) AND (“mortality” OR “complications”).

Se seleccionaron artículos con antigüedad menor a diez años de publicación; los artículos seleccionados eran principalmente de pruebas diagnósticas. La revisión fue de forma detallada para identificar las complicaciones y mortalidad derivada de la pancreatitis aguda, y progresivamente se fue avanzando para tomar los predictores bioquímicos más relevantes para complicaciones y mortalidad.

## **OBJETIVOS**

### **General**

Identificar los predictores bioquímicos más importantes de mortalidad y complicaciones en Pancreatitis aguda

### **Específicos**

- Recopilar información sobre las complicaciones y la mortalidad en pancreatitis aguda.
- Identificar los predictores bioquímicos de mortalidad y complicaciones en pancreatitis aguda y ordenar según nivel de evidencia y efectividad.

## **GENERALIDADES DE LA PANCREATITIS AGUDA**

La pancreatitis aguda es la enfermedad inflamatoria del páncreas que según la estadística es más comúnmente causada por cálculos biliares o excesivo consumo de alcohol, (1, 2) aunque tiene etiologías variables con eventos fisiopatológicos propios en cada una que culminan en una común vía de activación de la cascada inflamatoria a nivel pancreático (3, 4).

Esta enfermedad, en la mayoría de pacientes, toma un curso leve, donde se evidencia una mejora clínica rápida con los cuidados y medidas generales. Lamentablemente para el curso grave de la enfermedad se han registrado valores del 20-30% de los pacientes que presentaron pancreatitis con pronósticos más sombríos que en el caso de la presentación leve (5).

Cuando se habla de pancreatitis grave debemos decir que es una enfermedad potencialmente mortal. Se ha registrado mortalidad hospitalaria de aproximadamente el 15% a pesar de las medidas tomadas de forma óptima y oportuna (1, 6). El resultado tan desequilibrado según sea el curso de la enfermedad han hecho necesarios la implementación de clasificaciones que ayuden a discriminar el curso de la pancreatitis desde el primer momento de la presentación y de la forma más inmediata posible (7).

La clasificación más utilizada es la de Atlanta, en su revisión del 2012 clasifica la gravedad como leve, moderadamente severa y severa según cumpla con sus criterios, adaptados en el Anexo 1 (8, 9).

Está claro que la forma leve no presenta signos de insuficiencia orgánica, tampoco desarrolla complicaciones agudas locales ni sistémicas, esta presentación generalmente se resuelve antes de la primera semana (1, 7). Tanto las presentaciones moderadas como graves tienden a mostrar, en el transcurso de la enfermedad, complicaciones o exacerbación que pueden variar desde las locales hasta las sistémicas y según el tiempo entre agudas y crónicas (10, 11).

Por tal motivo, y por la desigualdad de sus desenlaces finales, se han venido implementando factores predictores de la severidad (3), de complicaciones (6), de mortalidad (12) y de otros eventos adversos (13). Estos factores miden su eficacia según más precoces, más sensibles y específicos sean (14, 15).

## **COMPLICACIONES Y MORTALIDAD**

Las complicaciones propias de la pancreatitis aguda se pueden dividir en dos tipos generales, aquellas que afectan de forma local al propio páncreas, afectando en su alteración anatómica o funcional, y las complicaciones sistémicas que afectan otros órganos (5, 8, 10).

Sin lugar a duda las complicaciones pancreáticas se deben considerar las más frecuentes, aunque por lo general sean asintomáticas. Siguiendo a estas, las complicaciones sistémicas tienen distintos grados de compromiso que pueden progresar, según sea la gravedad, hasta llegar al desenlace fatal (14).

### **Complicaciones frecuentes**

Como se mencionó, las complicaciones locales son las más frecuentes de la pancreatitis aguda (14). Dentro de estas la necrosis y el pseudoquiste pancreático son los más importantes (8).

El pseudoquiste pancreático, corresponde a una cavidad llena de líquido peripancreático encapsulado por tejido fibroso, pero que al examen histológico se comprueba que carece de epitelio que recubra su superficie interna (16). Según lo revisado, el pseudoquiste pancreático evolutivamente está formado por colecciones de fluidos peripancreáticos presentes en toda pancreatitis aguda, que se consolida formando una pared fibrosa (9).

La necrosis pancreática ocurre cuando, estimulado por las cascadas inflamatorias, ciertas ramas arteriales sufren trombosis con la consecuente necrosis isquémica, es posible que arterias colaterales provoquen una hemorragia del páncreas, derivando en necrosis roja (17, 18). Los artículos revisados comparten que esta complicación, de no ser tratada de forma adecuado y oportuna, trae consigo otras consecuencias, y en general requiere una intervención quirúrgica conocida como necrosectomía (19 - 21).

El absceso pancreático es la colección de material purulento infectado dentro de una cavidad abscedada que se forma en los límites de la anatomía pancreática (22, 23). Es una complicación frecuente de la necrosis pancreática, generalmente por la infección por *Enterococcus faecalis*, hasta 22% de los casos

según lo reportado (17), que debe sospecharse en todo paciente con pancreatitis aguda en quien persista la fiebre a pesar del correcto tratamiento antibiótico y antipirético (24).

La importancia radica en las posibles complicaciones que apañe consigo un absceso además de la complejidad de su terapéutica que, dependiendo su extensión puede requerir tratamiento conservador, drenaje percutáneo o incluso llegar al tratamiento quirúrgico (23-26).

### **Alteraciones sistémicas en pancreatitis aguda**

A partir de la severidad moderada, las alteraciones sistémicas son perennes, básicamente definitorias del grado de severidad. Además de esto, existen complicaciones que escapan a la evolución natural de la severidad (8, 9).

La hiperglicemia es una complicación muy común en la pancreatitis, el mecanismo de producción se basa en la respuesta de fase aguda y en la disfunción endocrina del páncreas inflamado (27, 28). Un estudio revisado concluyó que la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral y la proteína quimiotáctica de monocitos 1, aumentadas en los casos de pancreatitis aguda, fueron asociados significativamente al trastorno de la glucemia ( $p < 0.001$ ) por alteración directa del péptido inhibitorio gástrico y péptido YY (27). Otros estudios buscaron la relación entre la crónica después de pancreatitis aguda, encontrando que el cortisol aumentado el que explica el 89% de cambios (28) y asociado a la interleucina 6 produce hiperglucemia crónica después de pancreatitis tanto en modelos no ajustados ( $p = 0,030$ ) como ajustados ( $p = 0,018$ ) (29).

Un trastorno electrolítico más significativo es la hipocalcemia principalmente por las consecuencias que pueden traer consigo, aunque es menos común. El trastorno se corrige en general con el tratamiento de la fase aguda (30). Un estudio encontró que la hipocalcemia es una complicación que además predice la insuficiencia orgánica persistente en la pancreatitis aguda ( $p = 0.002$ ), hallando como punto de corte calcio de 1.97 mmol/L (31). Por otro lado, la hipocalcemia sintomática ha sido hallada como predictor de mortalidad ( $p = 0.00$ ) y falla orgánica ( $p = 0.00$ ) en otro estudio revisado (32).

Producto de la respuesta desregulada del sistema inmune, la sepsis puede tener lugar, es una complicación que traería consigo un aumento considerable de la mortalidad especialmente cuando degenera en shock séptico (8, 33). Un estudio mostró que la sepsis fué factor predictor de complicaciones como infección postoperatoria, fistulas, y sangrado intraabdominal en pancreatitis aguda que requirió intervención quirúrgica ( $p < 0.05$ ) (34). Otro estudio encontró que la sepsis y el shock séptico aumentan la mortalidad en un 9.8% en pacientes con pancreatitis aguda (35).

Una complicación menos esperada son las manifestaciones de abstinencia alcohólica, ocurre puesto que muchos de los pacientes con pancreatitis aguda son de etiología alcohólica. Un estudio aplicado en Estados Unidos encontró que el efecto de fin de semana producía pancreatitis aguda con mayor riesgo de abstinencia alcohólica ( $p = 0,011$ ) (36).

Finalmente, las complicaciones sistémicas más importantes son aquellas que afectan directamente a falla de otros sistemas importantes, dentro de esto la falla renal y hepática por daño directo son considerables y aumentan de forma significativa la gravedad el caso. Más graves aún son las insuficiencia respiratoria y cardiovascular, con alto riesgo de muerte del paciente (37).

### **Daño renal en pancreatitis aguda**

En los casos de pancreatitis aguda, incluso en la leve, puede estar correlacionada a daño renal agudo producto de la reacción sistémica, de complicaciones o de la terapéutica aplicada (1, 38).

De forma intrínseca, cuando hay una pancreatitis aguda severa el daño multiorgánico compromete el sistema renal. El mecanismo más común por el cual se produce injuria renal es la pre-renal, puesto que la reacción sistémica provoca hipoperfusión renal (39). La terapia con fluidos es, por lo mismo, una piedra angular en el tratamiento de la pancreatitis aguda (40), aunque debe ser estricta y vigilada sin sobrepasarse, así un estudio reportó que la terapia con fluidos agresiva puede causar daño renal en lugar de prevenirlos ( $OR = 4.36$ ,  $1.52-13.62$ ;  $p = 0.001$ ) (41).

Algunos medicamentos usados para el tratamiento de la pancreatitis aguda pueden dañar directamente al riñón (42, 43). Los antiinflamatorios no esteroides (42) y los antibióticos (43) encabezan la lista de medicamentos nefrotóxicos usados en pancreatitis aguda.

Independientemente de la causa subyacente, la injuria renal aguda está asociada a mayor grado de complicaciones y mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda. Un estudio prospectivo hecho durante 10 años de ejecución en pacientes con pancreatitis concluyó que la mortalidad era de 3 veces mayor ( $p < 0.001$ ) en aquellos que desarrollaban injuria renal aguda (44). Por otra parte, un estudio aplicado en la unidad de cuidados intensivos encontró que los pacientes con injuria renal aguda experimentaron una mortalidad significativamente mayor (45). Otro estudio que también evaluó la mortalidad en pancreatitis, encontró que la tasa de mortalidad era superior en los pacientes que desarrollaron injuria renal aguda, esta vez aplicado en un centro de atención terciaria (46).

### **Daño hepático en pancreatitis aguda**

Aunque el daño hepático está bien documentado, en general el compromiso del mismo no llega a ser tan severo como para causar insuficiencia hepática aguda. Además de lo anterior mencionado, por la capacidad del hígado de recuperarse, las complicaciones de la pancreatitis aguda que provocan daño hepático no suelen dejar secuelas (1,8, 47).

El mecanismo de lesión hepática por pancreatitis aguda parte de la etiología en común, puesto que la enfermedad biliar (48) y el alcoholismo crónico (49) que son las principales causas de pancreatitis, causan también lesión hepática de forma directa (50).

Dentro de la respuesta aguda a partir de la inflamación del páncreas, el hígado se ve comprometido igualmente. Otro factor es compromiso sistémico en la pancreatitis aguda severa, el daño hepático está dentro de los órganos afectados como complicación (47, 51).

El perfil hepático puede estar alterado en un paciente con pancreatitis y no necesariamente representar complicación (1, 9). Sin embargo, las alteraciones abruptas o desproporcionadas, especialmente en grupos significativos, pueden ser buenos predictores de complicaciones y mortalidad (52).

### **Mortalidad en pancreatitis aguda**

La pancreatitis aguda presenta una mortalidad extremadamente variable según la severidad del caso. En un extremo tenemos a la pancreatitis leve es de buen pronóstico, sin complicaciones ni compromiso sistémico y por lo tanto la mortalidad es muy baja. En el otro extremo, la mortalidad en la pancreatitis aguda severa puede superar incluso el 45% según los estudios epidemiológicos revisados (12, 15).

Las complicaciones y el compromiso sistémico traen como consecuencia la falla de múltiples órganos, estado de choque y finalmente la muerte del paciente comprometido. Los factores predictores de mortalidad son importantes para actuar a tiempo en estos casos (44, 45).

### **PREDICTORES BIOQUÍMICOS**

Los valores de laboratorio en su mayoría son fáciles de obtener, en según la variable y el estudio, tiene distintos grados de predicción de mortalidad y complicaciones, como son la necrosis y el pseudoquiste pancreático.

### **Pseudoquiste pancreático**

El pseudoquiste pancreático generalmente es una complicación local crónica producto de una pancreatitis intersticial edematosa (8). Existen factores bioquímicos que pueden predecir el posterior desarrollo de pseudoquiste pancreático con diferentes niveles de evidencia, dentro de estos, el nivel de triglicéridos por encima de sus valores normales son los que cuentan con estudios de mayor evidencia y mayor peso de asociación (53-66).

El perfil lipídico es un estudio de laboratorio que es útil para descartar la hipertrigliceridemia como factor etiológico de la pancreatitis aguda (3, 62). Sin embargo, su utilidad no se ve limitada a ese fin, pues un estudio revisado concluyó que el nivel de triglicéridos superior a 200 mg/dl es factor predictor de formación de pseudoquiste pancreático (OR=5.835, IC:95%, 2.302–14.792), esto de forma independiente de la etiología de la pancreatitis aguda (53).

Por otro lado, en el perfil de coagulación también tiene utilidad en la predicción de resultados en pancreatitis aguda. Específicamente, los niveles de dímero D elevados, aunque de forma muy leve, está asociado a mayor presentación de pseudoquiste pancreático (53.3%) frente a pacientes con dímero D normal (46.7%) (54).

De forma más alejada, el perfil hepático también ha sido estudiado como factor predictor de severidad y complicaciones agudas sistémicas, especialmente las transaminasas, la bilirrubina directa e indirecta y la enzima lactato deshidrogenasa. Sin embargo, los estudios revisados no muestran asociación de predicción con el desarrollo de pseudoquiste pancreático (55-61).

Otros marcadores bioquímicos séricos como la urea y creatinina, así como factores inflamatorios, a pesar de ser adecuados factores predictores de severidad, no hay evidencia de que lo sean igualmente para el desarrollo de pseudoquiste pancreático (63-66).

### **Necrosis pancreática**

La necrosis pancreática es una complicación grave, generalmente quirúrgica, y que puede desarrollarse de forma temprana en los pacientes con pancreatitis aguda severa.

El perfil hepático es muy útil para predecir complicaciones sistémicas y diagnosticar severidad en pancreatitis aguda, e igualmente es útil para predecir necrosis pancreática. Según un estudio revisado, el incremento de las transaminasas, específicamente de la aspartato aminotransferasa, es un factor predictor significativo de necrosis pancreática ( $p=0.0343$ ) (57).

Para el caso del perfil lipídico, el nivel de triglicéridos es el factor más asociado a la necrosis pancreática. Así, un estudio revisado encontró que, en pacientes con pancreatitis aguda, la hipertrigliceridemia se asocia directamente y de forma independiente al aumento de incidencia de necrosis pancreática ( $p < 0.05$ ) (64). Otro estudio concluyó que el aumento del nivel de triglicéridos por encima de 200mg/dl es un factor predictor de necrosis pancreática (OR=5.247, IC:95%, 1.403–19.627), independientemente de la etiología (53).

Por otro lado, el dímero D también se ha asociado a mayores niveles de necrosis pancreática. Los niveles de dímero D por encima de 2.5 mg/L está asociado significativamente a mayor presentación de necrosis pancreática (72.4%) que aquellos pacientes que presentaron niveles inferiores (27.6%) (54).

Los exámenes séricos de urea y creatinina, sirven para identificar injuria renal. Cuando el riñón falla puede traer consigo disminución en la depuración de sustancias tóxicas para el organismo, y por lo mismo complica de forma importante el cuadro de pancreatitis aguda (38-46). Sin embargo, en los estudios revisados, si bien los valores aumentados de urea y la creatinina se han asociado, de forma independiente, a la severidad y a complicaciones sistémicas en pancreatitis aguda, no ha sido asociada de forma predictiva a la formación necrosis pancreática (60-63).

### **Predictores de bioquímicos de Mortalidad**

La mortalidad en la pancreatitis, especialmente en la pancreatitis severa, también puede predecirse según los resultados de diferentes pruebas bioquímicas (12), por su importancia en la salud pública, la mortalidad es más estudiada y a través del tiempo han ido apareciendo nuevos biomarcadores capaces de predecir este fatal desenlace (64-71).

Dentro de los parámetros bioquímicos, uno de los más sencillos, como es la glucosa, ha mostrado ser un factor predictor de mortalidad. En un estudio mostró que el aumento por encima del valor normal de glucosa es un factor predictor de mortalidad independiente en pancreatitis aguda ( $p < 0.05$ ) (60).

Los diferentes parámetros medidos en el perfil hepático, pueden ser factores de predictores de mortalidad según los distintos estudios encontrados. En un estudio encontrado, demostró que la bilirrubina era factor predictor de mortalidad, independiente y significativo ( $p < 0.05$ ). Por otro lado, las transaminasas, a pesar de ser factores predictores de severidad y complicaciones sistémicas, solo se asociaron a mortalidad de forma indirecta (55-61)

Un estudio revisado, donde se recolectan los marcadores renales en pancreatitis aguda se concluye que, la creatinina elevada es un marcador de gran importancia en el diagnóstico de injuria renal aguda y predictor de mortalidad en pancreatitis aguda (63). Mientras que otro estudio que apuntó a la misma entidad patológica, encontró a la urea elevada como factor predictor de mortalidad como variable independiente ( $p < 0.05$ ) (60).

Los parámetros del perfil lipídico también han sido asociados a mortalidad en pancreatitis. En un estudio se concluyó de forma significativa que el aumento del nivel de triglicéridos era factor predictor de mortalidad ( $p < 0.05$ ) (64). Otro estudio revisado encontró que el nivel elevado de colesterol total era un factor predictor de mortalidad en pancreatitis aguda, independientemente de la etiología ( $p < 0.05$ ) (60). Para finalizar, se revisó un meta-análisis donde concluyen que los niveles de triglicéridos elevados se relacionan a insuficiencia respiratoria (OR=2,88;  $p < 0.0001$ ), estado de choque (OR=3,78;  $p < 0.0001$ ) y la mortalidad (OR=1,90;  $p < 0.01$ ) de forma significativa en pancreatitis aguda (65).

En un estudio más reciente, usaron como punto de corte niveles de Dimero D mayor a 2.5 mg/L y encontraron que los pacientes con niveles por encima de este punto tenían mayor riesgo de mortalidad (79.2%) frente a los pacientes que no lo tenían (20.8%) (54).

En otro estudio más reciente, concluyeron que la angiopoyetina 2 era principalmente un factor predictor de severidad, y en menor medida, de mortalidad (68).

En otro estudio donde se evaluaron muchas variables pertenecientes al sistema fibrinolítico con el fin de predecir mortalidad y complicaciones en pancreatitis aguda, la antitrombina III fue buen marcador predictor para la mortalidad e insuficiencia orgánica (70).

Dentro de los parámetros hematológicos de reacción aguda tenemos un primer estudio se encontró que la leucocitosis era un factor predictor de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda (60). Otro estudio encontró que la leucocitosis, el índice neutrófilo/linfocito y la proteína C reactiva eran significativamente superiores en pacientes con pancreatitis severa y sirven como factores pronóstico tempranos de mortalidad (61). Por otro lado, un estudio encontró que el índice neutrófilo/linfocito y el nivel de proteína C reactiva eran marcadores que predijeron mortalidad en pancreatitis aguda. Además, que encontró que la relación neutrófilo/linfocito en combinación con la relación plaqueta/linfocito era mucho mejor predictor de mortalidad y complicaciones, similar a las puntuaciones de Ranson, Atlanta, y BISAP (71).

La pro-calcitonina es un marcador de inflamación aguda que ha sido relacionado a la gravedad en la pancreatitis aguda. El estudio más actualizado publicado de pro-calcitonina fue en el presente año 2020, y comparó a la pro-calcitonina con las otras puntuaciones de severidad, concluyó que este marcador era superior para el diagnóstico de gravedad y pronóstico de complicaciones (72). Otro estudio publicado igualmente este año donde también estudió los factores de inflamación encontraron que la pro-calcitonina, el índice neutrófilo/linfocito al ingreso y el nivel de proteína C reactiva a las 48 horas de admisión fueron los mejores predictores de mortalidad (AUROC=0.915 IC:95%, 0.790-1) (73). Finalmente, en un meta-análisis revisado, donde compararon las puntuaciones de severidad, encontraron que la escala BISAP y el índice neutrófilos/linfocitos son los más relevantes predictores de mortalidad (74).

## **NUEVOS PREDICTORES BIOQUÍMICOS**

La angiopoyetina 2 es un péptido autocrino producido por el endotelio vascular que ha sido asociado a resultados desfavorables en pacientes con pancreatitis aguda, en un estudio publicado en el 2016 estudió el uso de este marcador como predictor de complicaciones y encontraron que la angiopoyetina 2 elevada al ingreso hospitalario se asoció con mayor tasa de complicaciones en pancreatitis aguda (OR=7.2;  $p < 0.001$ ) (67). En otro estudio más reciente, concluyeron que la

angiopoyetina 2 era principalmente un factor predictor de severidad, y en menor medida, de complicaciones y mortalidad (68).

La antitrombina III es una proteína del sistema fibrinolítico que ha sido asociada a gravedad y complicaciones en pancreatitis aguda. Dentro de la revisión se encontró un estudio que la antitrombina III era un adecuado factor predictor de severidad en pacientes con pancreatitis aguda tanto biliar como alcohólica (69). En otro estudio donde se evaluaron muchas variables pertenecientes al sistema fibrinolítico con el fin de predecir mortalidad y complicaciones en pancreatitis aguda, la antitrombina III fue buen marcador predictor para la mortalidad e insuficiencia orgánica (70).

La activina A es una molécula mediadora de respuestas inflamatorias y sus niveles séricos han sido correlacionados con la severidad en pancreatitis aguda. La activina A es producida por células del páncreas y macrófagos. Un estudio concluyó que la activina A fue un adecuado factor predictor independientemente de gravedad en pancreatitis aguda (75).

La resolvina D1 es un lípido antiinflamatorio endógeno que en general protege de muchas enfermedades inflamatorias. Un estudio reportó que este se eleva en los casos de pancreatitis aguda, los casos que presentaron niveles bajos de se relacionaron a mayor severidad de la pancreatitis aguda. Esto apunta a un nuevo punto terapéutico (76).

La molécula de adhesión intracelular 1, de todas las moléculas de adhesión estudiadas como predictores de complicaciones y mortalidad, ha sido la que tuvo mayor grado de asociación. Un estudio reciente asoció el aumento de la expresión de esta molécula con la severidad y complicaciones por pancreatitis aguda, igualmente apunta a ser un nuevo punto terapéutico (77).

La pentraxina 3 es una nueva proteína de fase aguda que está siendo estudiada como factor predictor de complicaciones, gravedad y mortalidad por pancreatitis aguda. Sin embargo, en el último estudio revisado donde comparó este marcador con la proteína C reactiva confluieron que la pentraxina 3 es inferior como predictor de complicaciones y mortalidad (78).

Además de esto, un nuevo sistema de predictor de mortalidad a corto plazo por pancreatitis aguda ha sido desarrollado y validado usando como parámetros los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica, de trastornos de la coagulación, aumento de la creatinina y la hipocalcemia ionizada. Esta escala ha sido adecuadamente validada en perros, sin embargo, tiene alta expectativa de extrapolarse a humanos (79).

## CONCLUSIONES

- La pancreatitis aguda es una patología frecuente que tiene amplio margen en mortalidad y complicaciones según su gravedad.
- Las complicaciones locales y sistémicas de la pancreatitis aguda ocurren según la severidad de la pancreatitis aguda y pueden traer consigo otras complicaciones y aumentar la mortalidad.
- Dentro de los factores bioquímicos, las transaminasas y los triglicéridos significativamente elevados son adecuados factores predictores de complicaciones y mortalidad.
- La urea y creatinina, además de indicar injuria renal aguda, son buenos indicadores de severidad y mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda.
- Los marcadores inflamatorios son los mejores predictores de severidad y mortalidad en pancreatitis aguda, destacan principalmente la proteína C reactiva y el índice neutrófilo/linfocito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* diciembre de 2019; 14(1): 2-20.
2. Zhu C, Liu Y, Song Y, Wang Q, Liu Y, Yang S, et al. Deletion of macrophage migration inhibitory factor ameliorates inflammation in mice model severe acute pancreatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* mayo de 2020; 125: 1-8.
3. Hong W, Lin S, Zippi M, Geng W, Stock S, Zimmer V, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol, Blood Urea Nitrogen, and Serum Creatinine Can Predict Severe Acute Pancreatitis. *BioMed Research International.* 2017; 2017: 1-7.
4. Hong Y, Chen C, Guo W, Zhao L, Mei F, Xiang M, et al. Effects of Castanospermine on Inflammatory Response in a Rat Model of Experimental Severe Acute Pancreatitis. *Archives of Medical Research.* agosto de 2016; 47(6): 436-45.
5. Zhou H, Mei X, He X, Lan T, Guo S. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study. *Medicine.* abril de 2019; 98(16): 1-8.
6. Koutroumpakis E, Wu BU, Bakker OJ, Dudekula A, Singh VK, Besselink MG, et al. Admission Hematocrit and Rise in Blood Urea Nitrogen at 24 h Outperform other Laboratory Markers in Predicting Persistent Organ Failure and Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis: A Post Hoc Analysis of Three Large Prospective Databases. *American Journal of Gastroenterology.* diciembre de 2015; 110(12): 1707-16.
7. Valverde-López F, Matas-Cobos AM, Alegría-Motte C, Jiménez-Rosales R, Úbeda-Muñoz M, Redondo-Cerezo E. BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort: Prediction of severe acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* septiembre de 2017; 32(9): 1649-56.
8. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta

- classification and definitions by international consensus. *Gut*. enero de 2013; 62(1):102-11.
9. Colvin SD, Smith EN, Morgan DE, Porter KK. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. *Abdom Radiol (NY)*. 2020; 45(5): 1222-1231.
  10. Zhang X, Jin T, Shi N, Yao L, Yang X, Han C, et al. Mechanisms of Pancreatic Injury Induced by Basic Amino Acids Differ Between L-Arginine, L-Ornithine, and L-Histidine. *Front Physiol*. 15 de enero de 2019; 9: 1-15.
  11. Vargas LS, López RG, López AM, González JG. Asociación entre las variables utilizadas en escalas de severidad y las complicaciones de la pancreatitis aguda. 2012; 28(2): 97-102
  12. Jinno N, Hori Y, Naitoh I, Miyabe K, Yoshida M, Natsume M, et al. Predictive factors for the mortality of acute pancreatitis on admission. Patman S, editor. *PLoS ONE*. 22 de agosto de 2019; 14(8): 1-12.
  13. Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regnér S. IL-6 and CRP are superior in early differentiation between mild and non-mild acute pancreatitis. *Pancreatology*. julio de 2017; 17(4): 550-4.
  14. Coelho AMM, Machado MCC, Sampietre SN, da Silva FP, Cunha JEM, D'Albuquerque LAC. Local and systemic effects of aging on acute pancreatitis. *Pancreatology*. julio de 2019; 19(5): 638-45.
  15. Liu C-N, Chen S, Chen H, Yue L, Ling L-Q, Chen C-W, et al. Peak urea level, leukocyte count and use of invasive ventilation as risk factors of mortality in acute pancreatitis: A retrospective study. Rakonczay Z, editor. *PLoS ONE*. 10 de mayo de 2019; 14(5): 1-10.
  16. Rabie ME, El Hakeem I, Al Skaini MS, et al. Pancreatic pseudocyst or a cystic tumor of the pancreas?. *Chin J Cancer*. 2014; 33(2): 87-95.
  17. Mowbray NG, Ben-Ismaeil B, Hammoda M, Shingler G, Al-Sarireh B. The microbiology of infected pancreatic necrosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018; 17(5): 456-460.
  18. Giovannini M. Endoscopic Ultrasound-Guided Drainage of Pancreatic Fluid Collections. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018; 28(2): 157-169.

19. Hritz I, Fejes R, Székely A, et al. Endoscopic transluminal pancreatic necrosectomy using a self-expanding metal stent and high-flow water-jet system. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(23): 3685-3692.
20. Bello B, Matthews JB. Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(46): 6829-6835.
21. Kikuchi S, Watanabe Y, Sato K, Matsumoto H, Umakoshi K, Aibiki M. Minimally invasive necrosectomy using resectoscope for intractable necrotic abscess after severe acute pancreatitis: report of a case. *Surg Today.* 2015; 45(11): 1442-1445.
22. Sgaramella LI, Gurrado A, Pasculli A, Prete FP, Catena F, Testini M. Open necrosectomy is feasible as a last resort in selected cases with infected pancreatic necrosis: a case series and systematic literature review. *World J Emerg Surg.* 2020; 15(1): 44.
23. Lee JY, Kim TH, Chon HK. Isolated Pyogenic Pancreatic Abscess Successfully Treated via Endoscopic Ultrasound-guided Drainage. *Korean J Gastroenterol.* 2017; 69(5): 321-324.
24. Ishiwatari H, Hayashi T, Yoshida M, et al. A case of pancreatic abscess associated with colonic fistula successfully treated by endoscopic transgastric drainage using a metal stent. *Clin J Gastroenterol.* 2011; 4(5): 331-335.
25. Zerem E, Pavlović-Čalić N, Sušić A, Haračić B. Percutaneous management of pancreatic abscesses: long term results in a single center. *Eur J Intern Med.* 2011; 22(5): 50-54.
26. Jo HG, Amarbat B, Jeong JW, Song HY, Song SR, Kim TH. Could Transgastric Endoscopic Ultrasound-Guided Aspiration Alone Be Effective for the Treatment of Pancreatic Abscesses?. *Clin Endosc.* 2015; 48(4): 345-347.
27. Pendharkar SA, Singh RG, Chand SK, Cervantes A, Petrov MS. Pro-inflammatory cytokines after an episode of acute pancreatitis: associations with fasting gut hormone profile. *Inflamm Res.* 2018; 67(4): 339-350.
28. Bharmal SH, Pendharkar S, Singh RG, Cho J, Petrov MS. Glucose Counter-regulation After Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2019; 48(5): 670-681.

29. Gillies N, Pendharkar SA, Asrani VM, Mathew J, Windsor JA, Petrov MS. Interleukin-6 is associated with chronic hyperglycemia and insulin resistance in patients after acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2016;16(5):748-755.
30. Ahmed A, Azim A, Gurjar M, Baronia AK. Hypocalcemia in acute pancreatitis revisited. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(3):173-177.
31. Peng T, Peng X, Huang M, et al. Serum calcium as an indicator of persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med*. 2017; 35(7): 978-982.
32. Chhabra P, Rana SS, Sharma V, Sharma R, Bhasin DK. Hypocalcemic tetany: a simple bedside marker of poor outcome in acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol*. 2016; 29(2): 214-220.
33. Matsuda Y, Masuda Y, Shimoji K, et al. Severe Acute Pancreatitis in Autopsies Associated With Surgeries and Severe Inflammatory Diseases. *Pancreas*. 2019; 48(10): 1321-1328.
34. Wei AL, Guo Q, Wang MJ, Hu WM, Zhang ZD. Early complications after interventions in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(9): 2828-2836.
35. Doctor N, Philip S, Gandhi V, Hussain M, Barreto SG. Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(3): 366-371.
36. Sharma P, Aguilar R, Nader MA, et al. Weekend Effect in Acute Pancreatitis-Related Hospital Admissions in the United States: An Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Pancreas*. 2018; 47(4): 418-424.
37. Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Crit Care*. 2016; 20(Suppl 2): 94.
38. Naqvi R. Acute Kidney Injury in association with Acute Pancreatitis. *Pak J Med Sci*. 2018; 34(3): 606-609.
39. Nassar TI, Qunibi WY. AKI Associated with Acute Pancreatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14(7): 1106-1115.
40. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18092-18103.

41. Ye B, Mao W, Chen Y, et al. Aggressive Resuscitation Is Associated with the Development of Acute Kidney Injury in Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2019; 64(2): 544-552.
42. Jo S, Song S. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritides syndrome caused by pancreatic pseudocyst: A case report. *World J Clin Cases*. 2019; 7(18): 2808-2814.
43. Yoshioka W, Mori T, Nagahama K, Tamura T. Biopsy-proven drug-induced tubulointerstitial nephritis in a patient with acute kidney injury and alcoholic severe acute pancreatitis. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013: 1-4
44. Devani K, Charilaou P, Radadiya D, Brahmbhatt B, Young M, Reddy C. Acute pancreatitis: Trends in outcomes and the role of acute kidney injury in mortality- A propensity-matched analysis. *Pancreatology*. 2018; 18(8): 870-877.
45. Zhou J, Li Y, Tang Y, et al. Effect of acute kidney injury on mortality and hospital stay in patient with severe acute pancreatitis. *Nephrology (Carlton)*. 2015; 20(7): 485-491.
46. Kumar R, Pahwa N, Jain N. Acute kidney injury in severe acute pancreatitis: an experience from a tertiary care center. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(1):56-60.
47. Chen T, Ye X, Huang Z, et al. Fgl2 prothrombinase is involved in severe acute pancreatitis-associated liver injury. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59(116): 1225-1229.
48. Bougard M, Barbier L, Godart B, Le Bayon-Bréard AG, Marques F, Salamé E. Management of biliary acute pancreatitis. *J Visc Surg*. 2019; 156(2): 113-125.
49. Tan JH, Jin YC, Cao RC, Zhou L, Zhang GW. Risk factors for the concomitant occurrence of alcoholic chronic pancreatitis and alcoholic liver cirrhosis: a 10-years cohort study at a tertiary hospital in China. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 32(9): 1229-1234.
50. Kamal A, Akshintala VS, Kamal MM, et al. Does Etiology of Pancreatitis Matter? Differences in Outcomes Among Patients With Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, Acute Biliary, and Alcoholic Pancreatitis. *Pancreas*. 2019; 48(4): 574-578.

51. Yang R, Tenhunen J, Tonnessen TI. HMGB1 and Histones Play a Significant Role in Inducing Systemic Inflammation and Multiple Organ Dysfunctions in Severe Acute Pancreatitis. *Int J Inflam*. 2017; 2017: 1-6.
52. Li X, Cao Y, Liu Z, Chen H, Mao H. The Relationship between Liver Injury and Serum Levels of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Patients with Acute Pancreatitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019; 29(3): 287-289.
53. Zeng Y, Zhang W, Lu Y, Huang C, Wang X. Impact of hypertriglyceridemia on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Am J Med Sci*. 2014; 348(5): 399-402.
54. Wan J, Yang X, He W, et al. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19(1): 67.
55. Popa CC. Prognostic biological factors in severe acute pancreatitis. *J Med Life*. 2014; 7(4): 525-528.
56. Abaylı B, Gençdal G, Değirmenciöğlü Ş. Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio and Ranson score in acute pancreatitis. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32(6): 1-4.
57. Baj J, Radzikowska E, Maciejewski M, Dąbrowski A, Torres K. Prediction of acute pancreatitis in the earliest stages - role of biochemical parameters and histopathological changes. *Pol Przegl Chir*. 2017; 89(2): 31-38.
58. Güngör B, Çağlayan K, Polat C, Seren D, Erzurumlu K, Malazgirt Z. The predictivity of serum biochemical markers in acute biliary pancreatitis. *ISRN Gastroenterol*. 2011; 2011: 1-5.
59. Zhang L, Wang Y, Han J, Shen H, Zhao M, Cai S. Neutrophil-lymphocyte ratio, gamma-glutamyl transpeptidase, lipase, high-density lipoprotein as a panel of factors to predict acute pancreatitis in pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(26): 1-5.
60. Popa CC, Badiu DC, Rusu OC, Grigorean VT, Neagu SI, Strugaru CR. Mortality prognostic factors in acute pancreatitis. *J Med Life*. 2016; 9(4): 413-418.
61. Park HS, In SG, Yoon HJ, Lee WJ, Woo SH, Kim D. Predictive values of neutrophil-lymphocyte ratio as an early indicator for severe acute pancreatitis in the emergency department patients. *J Lab Physicians*. 2019; 11(3): 259-264.

62. Guo YY, Li HX, Zhang Y, He WH. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities. *Discov Med*. 2019 Feb;27(147):101-109.
63. Wajda J, Dumnicka P, Maraj M, Ceranowicz P, Kuźniewski M, Kuśnierz-Cabala B. Potential Prognostic Markers of Acute Kidney Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(15): 3714.
64. Cheng L, Luo Z, Xiang K, et al. Clinical significance of serum triglyceride elevation at early stage of acute biliary pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15:1-7.
65. Wang Q, Wang G, Qiu Z, He X, Liu C. Elevated Serum Triglycerides in the Prognostic Assessment of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Gastroenterol*. 2017; 51(7): 586-593.
66. Gupta S, Shekhawat VP, Kaushik GG. D-dimer, a Potential Marker for the Prediction of Severity of Acute Pancreatitis. *Clin Lab*. 2015; 61(9): 1187-1195.
67. Zhang YP, Liu C, Ye L, et al. Early Prediction of Persistent Organ Failure by Serum Angiotensin II in Patients with Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(12): 3584-3591.
68. Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Sporek M, et al. Serum Concentrations of Angiotensin II and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt-1) Are Associated with Coagulopathy among Patients with Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(4): 753.
69. Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. *J Int Med Res*. 2017; 45(1): 147-158.
70. Liu C, Zhou X, Ling L, Chen S, Zhou J. Prediction of mortality and organ failure based on coagulation and fibrinolysis markers in patients with acute pancreatitis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(21): 1-7.
71. Kaplan M, Ates I, Oztas E, et al. A New Marker to Determine Prognosis of Acute Pancreatitis: PLR and NLR Combination. *J Med Biochem*. 2018; 37(1): 21-30.

72. Venkatesh NR, Vijayakumar C, Balasubramaniyan G, et al. Comparison of Different Scoring Systems in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Prospective Observational Study. *Cureus*. 2020; 12(2): 1-14.
73. Gezer NS, Bengi G, Baran A, et al. Comparison of radiological scoring systems, clinical scores, neutrophil-lymphocyte ratio and serum C-reactive protein level for severity and mortality in acute pancreatitis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020; 66(6): 762-770.
74. Kong W, He Y, Bao H, Zhang W, Wang X. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2020; 2020: 1-9.
75. Thomas AL, Castellanos K, Mancinelli G, et al. Activin A Modulates Inflammation in Acute Pancreatitis and Strongly Predicts Severe Disease Independent of Body Mass Index. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020; 11(5): 1-8.
76. Liu Y, Zhou D, Long FW, et al. Resolvin D1 protects against inflammation in experimental acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 310(5): 303-309.
77. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015; 52(6): 273-283.
78. Staubli SM, Schäfer J, Rosenthal R, Zeindler J, Oertli D, Nebiker CA. The role of CRP and Pentraxin 3 in the prediction of systemic inflammatory response syndrome and death in acute pancreatitis. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 18340.
79. Fabrès V, Dossin O, Reif C, et al. Development and validation of a novel clinical scoring system for short-term prediction of death in dogs with acute pancreatitis. *J Vet Intern Med*. 2019; 33(2): 499-507.

## **ANEXO 1: Clasificación de Atlanta 2012 para los grados de severidad**

---

### **Pancreatitis aguda leve**

Sin insuficiencia orgánica

Sin complicaciones locales o sistémicas

---

### **Pancreatitis aguda moderadamente grave**

Insuficiencia orgánica que se resuelve dentro de 48 h (insuficiencia transitoria de órganos) y/o

Complicaciones locales o sistémicas sin insuficiencia persistente de órganos

---

### **Pancreatitis aguda grave**

Insuficiencia orgánica persistente (>48 h)

–Fallo de órgano único

–Insuficiencia orgánica múltiple

---

**Adaptado de:** Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. enero de 2013; 62(1):102-11.