

R. 14298
T. 1058

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA, BIOLOGÍA MOLECULAR y

QUÍMICA ORGÁNICA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
NEGOCIADO DE TESIS

Queda registrado este Título de Doctor al
folio..... 90 número..... 34 del libro
correspondiente. **19 MAR. 2001**
Sevilla,.....

El Jefe del Negociado

Herce Muñoz

**RELACIÓN ENTRE LOS ESCORES DE GRAVEDAD
CLÍNICOS Y LOS MARCADORES PRONÓSTICOS EN
LAS PANCREATITIS AGUDAS**

**TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR D^a ANTONIA M^a HERCE MUÑOZ
PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA EN FARMACIA**

2001

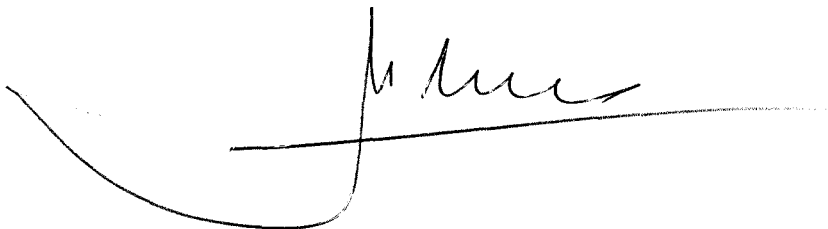
1821549x

DON MIGUEL MORELL OCAÑA, CATEDRÁTICO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA, BIOLOGÍA MOLECULAR y QUÍMICA ORGÁNICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, EN SU CALIDAD DE DIRECTOR:

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta, al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, Antonia M^a Herce Muñoz, Licenciada en Farmacia, sobre el trabajo que lleva el título **“RELACIÓN ENTRE LOS ESCORES DE GRAVEDAD CLÍNICOS Y LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS PRONÓSTICOS EN LAS PANCREATITIS AGUDAS”** ha sido realizada bajo mi dirección, encontrándola conforme para ser presentada y aspirar al **GRADO DE DOCTOR EN FARMACIA**.

Y para que conste en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a 9 de marzo de 2001.

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to Miguel Morell Ocaña, the director mentioned in the text. The signature is written over a horizontal line.A smaller handwritten signature in black ink, likely belonging to Antonia H. Herce Muñoz, the author of the thesis mentioned in the text.

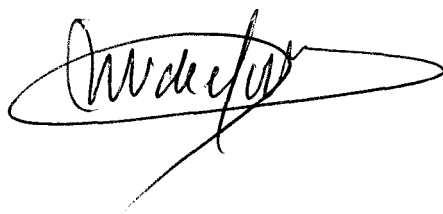
ANTONIA H. HERCE MUÑOZ

DOÑA M^a VICTORIA DE LA TORRE PRADOS, PROFESORA TITULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, EN SU CALIDAD DE DIRECTORA:

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta, al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, Antonia M^a Herce Muñoz, Licenciada en Farmacia, sobre el trabajo que lleva el título **“RELACIÓN ENTRE LOS ESCORES DE GRAVEDAD CLÍNICOS Y LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS PRONÓSTICOS EN LAS PANCREATITIS AGUDAS”** ha sido realizada bajo mi dirección, encontrándola conforme para ser presentada y aspirar al **GRADO DE DOCTOR EN FARMACIA**.

Y para que conste en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a 9 de marzo de 2001.

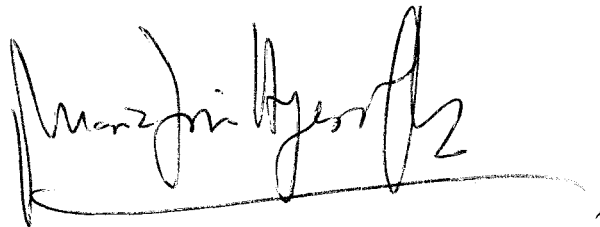
A handwritten signature in black ink, enclosed within a large, horizontal oval stroke. The signature appears to be 'Victoria de la Torre Prados'.

DOÑA M^a JESÚS AYUSO GONZÁLEZ, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, EN SU CALIDAD DE TUTORA:

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta, al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, Antonia M^a Herce Muñoz, Licenciada en Farmacia, sobre el trabajo que lleva el título **“RELACIÓN ENTRE LOS ESCORES DE GRAVEDAD CLÍNICOS Y LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS PRONÓSTICOS EN LAS PANCREATITIS AGUDAS”** ha sido realizada bajo mi supervisión, encontrándola conforme para ser presentada y aspirar al **GRADO DE DOCTOR EN FARMACIA.**

Y para que conste en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Sevilla a 12 de marzo de 2001.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'María Jesús Ayuso González', with a horizontal line underneath it.

A Paco.

A mis padres y hermanos.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar, quiero expresar mi más sincera gratitud al Dr. D. Miguel Morell Ocaña, Catedrático de Bioquímica Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, por haberme permitido realizar bajo su dirección el presente trabajo de investigación.

Del mismo modo quiero hacer constar mi gratitud a la Dra. D^a. M^a Victoria de la Torre Prados, Profesora Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga por ser mi guía en el aspecto clínico, por contagiarme con su entusiasmo por el presente trabajo, así como por todo el apoyo que me ha prestado durante estos años.

A la Dra. D^a. M^a Jesús Ayuso González, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla por permitirme dar con ella mis primeros pasos en el terreno de la investigación y por facilitarme los trámites necesarios para la obtención del título de Doctor.

A todos mis compañeros del Servicio de Bioquímica Clínica por su valiosa ayuda en la determinación de los marcadores bioquímicos. Mención especial merecen D^a. Ana Martínez Gosálvez, D^a. Socorro Martínez Espigares y no me olvido de la Dra. D^a. Carmen Ortiz García que siempre han estado dispuestas a ayudarme en todo y han sido las mejores compañeras que nadie pueda desear.

Al Servicio de Análisis Clínico del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, y especialmente a D^a. Ana Peña Agüera con cuya colaboración he contado en todo momento.

A todo el personal de Enfermería del Laboratorio, tanto por su ayuda en el procesamiento de las muestras como por los buenos momentos que hemos pasado juntos.

Quisiera de igual modo dejar constancia de mi gratitud a los Servicios de Urgencias y Medicina Intensiva del Hospital por su inestimable ayuda en la selección de los pacientes con Pancreatitis Aguda.

Al Departamento de Estadística de la Facultad de Medicina por sus valiosas aportaciones en el campo del procesamiento estadístico.

Con mi familia, especialmente con mis padres, tengo una gran deuda. Siempre han estado para mí cuando los he necesitado y me han apoyado en todo momento. Gracias.

A Paco, entrañable alentador en todo momento, por su paciencia y por la ilusión que siempre ha puesto por ayudarme en todo. Sin su apoyo el resultado de este trabajo hubiera sido muy distinto.

INTRODUCCIÓN	1
EL PÁNCREAS.	2
Páncreas exocrino.	3
Páncreas endocrino.	4
Composición de las enzimas pancreáticas.	4
PANCREATITIS.	7
CLASIFICACIÓN DE LAS PANCREATITIS.	9
CLASIFICACIÓN DE ATLANTA.	12
PANCREATITIS AGUDA.	14
ETIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS AGUDA.	14
FISIOPATOLOGÍA DE LA PANCREATITIS AGUDA.	17
Teorías sobre el origen de la PA.	19
DIAGNÓSTICO DE LA PANCREATITIS AGUDA.	26
1. Diagnóstico clínico.	27
2. Diagnóstico bioquímico.	29
3. Diagnóstico radiológico.	35
PRONÓSTICO DE LA PANCREATITIS AGUDA.	36
1. Criterios de Ranson.	37
2. Imrie.	38
3. APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).	39
APACHE II.	39
4. SAPS (Simplified Acute Physiology Score).	41
5. Criterios de Tran y Cuesta.	42
6. Criterios de Balthazar según hallazgos en la TAC.	43
7. Criterios de Glasgow.	44
8. Paracentesis y lavado peritoneal.	45
9. Marcadores bioquímicos.	45
MARCADORES BIOQUÍMICOS PRONÓSTICOS EN PANCREATITIS AGUDA.	46
Proteína C Reactiva (PCR).	46
Radicales libres de oxígeno (RLO).	46
Ribonucleasa y Desoxirribonucleasa pancreáticas.	47
Alfa-2-macroglobulina.	47
Alfa-1-antitripsina.	47
Sistema del complemento.	47
Elastasa.	48
Péptido activador del tripsinógeno.	48
Citoquinas.	49
TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS AGUDA.	54
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	59
MATERIAL Y MÉTODO	62
SUJETOS DE ESTUDIO.	63
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	64
ETAPAS DEL DESARROLLO DEL ESTUDIO.	64
PRIMERA ETAPA: INGRESO EN URGENCIAS.	64
SEGUNDA ETAPA.	65
Estancia en área hospitalaria de cuidados básicos.	65
Estancia en área hospitalaria de cuidados intensivos.	65
TERCERA ETAPA: ESTANCIA EN ÁREA HOSPITALARIA DE CUIDADOS BÁSICOS TRAS EL ALTA DE LA UCI.	66
CUARTA ETAPA: SEGUIMIENTO EN LOS PRIMEROS MESES Y AL AÑO.	66
VALORACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD.	66

CRITERIOS RADIOLÓGICOS DE ESTRATIFICACIÓN DE LAS PAG.	70
MÉTODO DE RECOGIDA DE MUESTRAS Y TRANSPORTE.	71
MÉTODO ANALÍTICO.	71
MÉTODO ESTADÍSTICO.	75
RESULTADOS	78
RELACIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DE EVALUACIÓN ESPECÍFICOS DE LOS ENFERMOS CON PANCREATITIS AGUDA (RANSON) CON LAS VARIABLES CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS.	79
RELACIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DE CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE GRAVEDAD GENERAL DEL ESTADO FISIOLÓGICO DEL PACIENTE (APACHE II) CON VARIABLES CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS.	85
RELACIÓN DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE FALLO MULTIORGÁNICO CON LAS VARIABLES CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS.	92
RELACIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DE EVALUACIÓN ESPECÍFICOS DE LOS ENFERMOS CON PANCREATITIS AGUDA (RANSON) CON LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS.	95
RELACIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DE CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE GRAVEDAD GENERAL DEL ESTADO FISIOLÓGICO DEL PACIENTE (APACHE II) CON MARCADORES BIOQUÍMICOS.	110
RELACION ENTRE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE FALLO MULTIORGÁNICO CON LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS.	133
FIGURAS.	142
DISCUSIÓN	195
DISCUSIÓN SOBRE LOS SISTEMAS DE EVALUACIÓN ESPECÍFICOS DE LOS ENFERMOS CON PANCREATITIS AGUDA (RANSON).	198
DISCUSIÓN SOBRE LOS SISTEMAS DE CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE GRAVEDAD GENERAL DEL ESTADO FISIOLÓGICO DEL PACIENTE. (APACHE III).	203
DISCUSIÓN SOBRE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE FALLO MULTIORGÁNICO (FMO).	210
CONCLUSIONES.	215
BIBLIOGRAFÍA	218

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN.

El término pancreatitis define un proceso inflamatorio que afecta al páncreas, caracterizado por la autodigestión de la glándula debido a la producción de sus propias enzimas digestivas.

EL PÁNCREAS.

El páncreas es una glándula alargada localizada a nivel retroperitoneal, que en el adulto pesa de 70 a 90 gramos y mide de 13 a 15 centímetros de longitud. Está localizada a nivel de la segunda vértebra lumbar y se extiende transversalmente desde la segunda porción del duodeno hasta el bazo. Esta situación explica que cualquier proceso inflamatorio del páncreas pueda repercutir sobre la vía biliar, reduciendo su calibre y provocando ictericia (Morgenroth K. y cols, 1991).

La glándula surge del duodeno en forma de una yema dorsal y otra ventral más pequeña. La fusión de ambas da lugar a la cabeza compuesta, y la evaginación dorsal es el origen primario del cuerpo y la cola. (Crawford, J. M. Y cols.) Se divide en tres partes: la cabeza, situada en la parte derecha en contacto con el marco duodenal descansando sobre la vena cava y la arteria y la vena renal derecha, el cuerpo, y la cola que se sitúa a la izquierda y llega hasta el hilio del bazo.

La glándula está atravesada por un sistema canalicular donde se vierten las secreciones producidas por la porción endocrina. Los conductillos del sistema de drenaje se anastomosan y, al fusionarse el conducto ventral con la parte distal del conducto dorsal, se forma el conducto pancreático definitivo (*conducto de Wirsung*). En ocasiones, la porción proximal del conducto dorsal persiste como *conducto accesorio de Santorini*. En dos tercios de los adultos el conducto pancreático principal no se abre directamente en el duodeno, sino en el colédoco, inmediatamente proximal

a la *ampolla de Vater*, de manera que se constituye una vía común para el drenaje pancreático y el biliar. (Crawford, J. M. y cols.)

La irrigación arterial está suministrada por dos ramas de la aorta: el tronco celíaco para la vascularización de la cabeza, y la arteria mesentérica superior para el cuerpo y la cola. La cabeza está irrigada por dos arterias pancreaticoduodenales, y el cuello y el cuerpo por las arterias pancreática superior y pancreaticoduodenales, la gastroepiploica derecha y pequeños vasos de las arterias hepática y esplénica. La cola es irrigada por la arteria gastroepiploica izquierda. El drenaje venoso está suministrado en la cabeza por las venas pancreaticoduodenal y gastroepiploica derecha hacia la mesentérica superior, y el de la cola y el cuerpo acaba en la mesentérica superior, el tronco gastrocólico o la vena esplénica.

Los estímulos nerviosos se reciben a través de los nervios esplácnicos si la inervación procede del simpático, y por el plexo celíaco si procede del nervio vago. (Navarro Colás, S. y Farré Viladrich, A.)

Desde el punto de vista histológico, el páncreas consta de dos componentes: la glándula exocrina y la endocrina.

Páncreas exocrino.

El páncreas exocrino está formado por numerosas glándulas pequeñas denominadas *acinos* que contienen células piramidales, dispuestas de forma radial en la circunferencia de la glándula. Las células de los acinos son muy basófilas debido a su abundante retículo endoplasmático rugoso, ubicado en la parte basal de la célula. El *aparato de Golgi* está bien desarrollado y forma parte de un complejo secretor que forma abundantes gránulos de *zimógeno* cuyo contenido son precursores de enzimas digestivas. Cada acino está en conexión con un canalículo y ambos forman la unidad funcional del páncreas exocrino.

Páncreas endocrino.

El páncreas endocrino está constituido por los *islotos de Langerhans* que están formados al menos por cuatro tipos de células, células α , β , δ y PP, de las cuales las más comunes son las células alfa y la beta. Las células alfa son las encargadas de segregar glucagón, las células beta segregar insulina, las células delta son las encargadas de segregar somatostatina y las células PP segregar polipéptido pancreático.

En cuanto a su función secretora, el páncreas secreta entre 1,5 y 3 litros diarios de un líquido alcalino que contiene enzimas y proenzimas (zimógenos). El jugo pancreático contiene enzimas que digieren las tres grandes variedades de alimentos: hidratos de carbono, grasas y proteínas. También contiene grandes cantidades de ión bicarbonato, que neutraliza el quimo ácido vaciado por el estómago hacia el duodeno. Su regulación corre a cargo, entre otras, de hormonas como la *secretina* y la *colecistocinina* (CCK), producidas por el duodeno. La primera es un polipéptido de 27 aminoácidos que se encuentra en las células S de la mucosa de la parte alta del intestino delgado en una forma inactiva llamada prosecretina. Se libera cuando el pH del contenido duodenal disminuye por debajo de 4,5 y estimula la secreción pancreática de grandes cantidades de líquido que contiene una alta concentración en bicarbonato pero baja en cloruros. La segunda es un polipéptido de 33 aminoácidos segregado ante la presencia de alimento en la parte alta del intestino delgado que induce la liberación de zimógenos por parte de las células acinares. Las grasas y alcohol son estimulantes muy activos de la producción de secretina.

Composición de las enzimas pancreáticas.

- **α -amilasa:** hidroliza enlaces α -(1-4) de la amilosa y amilopectina, liberando una mezcla de maltosa y maltotriosa libres.

- **Lipasa:** hidroliza los enlaces éster de los triacilglicéridos situados en la superficie de las emulsiones.
- **Colesterol esterasa:** cataliza la hidrólisis de los ésteres carboxílicos solubles en agua (lisolecitina) y de los insolubles (colesterol) cuando están dispersos en micelas de sales biliares. Muestra máxima actividad frente a los ésteres de colesterol y retinol.
- **Fosfolipasa A:** actúa sobre fosfoacilglicéridos originando lisofosfoacilglicéridos y ácidos grasos.
- **Tripsina:** endopeptidasa que actúa sobre moléculas polipeptídicas rompiendo los enlaces establecidos entre Arginina y Lisina.
- **Quimotripsina:** endopeptidasa que rompe el enlace peptídico establecido entre aminoácidos aromáticos o hidrofóbicos.
- **Elastasa:** endopeptidasa que hidroliza enlaces peptídicos presentes en la elastina.
- **Carboxipeptidasa:** libera aminoácidos del extremo carboxilo terminal.

El tripsinógeno se activa a tripsina por acción de la **enterocinasa** que es una glucoproteína que se encuentra en la mucosa duodenal. La tripsina es la enzima clave que cataliza la activación de las demás.

Parecen existir diversos mecanismos que evitan la autodigestión del páncreas:

- 1) Síntesis de proenzimas inactivas (excepto la amilasa y la lipasa).
- 2) Secuestro de su contenido enzimático en gránulos de zimógeno de las células acinares.

3) Necesidad de la activación del tripsinógeno por la enteropeptidasa duodenal (enterocinasa).

4) Presencia de inhibidores de tripsina en los acinos y las secreciones pancreáticas.

5) Activación por la tripsina de una o varias enzimas que degradan los otros zimógenos hasta productos inertes.

6) Degradación de los gránulos de zimógeno por las hidrolasas lisosomales cuando la secreción normal de los acinos está alterada o bloqueada.

7) Resistencia de las células acinares a la acción de la tripsina, quimotripsina y fosfolipasa A₂.

La regulación de la secreción pancreática está sometida a un doble control. La regulación neuronal se realiza a través del nervio vago y la regulación hormonal se realiza por la secretina y la colecistocinina; también intervienen la gastrina, el glucagón y el péptido intestinal vasoactivo.

Las afecciones más importantes del páncreas exocrino son la fibrosis quística, la pancreatitis aguda y crónica y los tumores. Debe subrayarse que, tanto por su morbilidad como por su mortalidad, la diabetes mellitus eclipsa a todas las demás enfermedades pancreáticas. Sin embargo, es necesario mantenerse vigilante y bien informado frente a los procesos patológicos del páncreas exocrino ya que, por la ubicación oculta del órgano y su gran reserva funcional, todos ellos son difíciles de diagnosticar y, por otra parte, adoptan formas tan diversas de presentación como un abdomen agudo catastrófico o el crecimiento silente de un carcinoma.

PANCREATITIS.

Se define como una enfermedad inflamatoria del páncreas que se desarrolla por autodigestión de la glándula por las enzimas producidas por ella misma. El término pancreatitis hace referencia a manifestaciones clínicas, funcionales y cambios histopatológicos. Estas tres facetas tienen relación primaria con el páncreas y secundaria con los tejidos y órganos adyacentes y distales del páncreas. (Morgenroth, K. y cols. 1991).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

Los conocimientos sobre las pancreatopatías inflamatorias se inician basándose en estudios patomórficos. En 1578, Albert, al analizar la autopsia de un paciente muerto tras sufrir dolores abdominales, pone de manifiesto la existencia en el páncreas de extensas lesiones hemorrágicas. En 1641, Tulpius descubre en un cadáver una colección purulenta pancreática. Otros autores como Harles, Doering, Percival, etc., también demostraron la existencia de lesiones inflamatorias en este órgano.

En 1850, Claude Bernard demuestra que la pancreatitis aguda puede deberse a afecciones biliares, logrando reproducir experimentalmente la misma tras inyectar bilis con aceite en el conducto pancreático del perro. Durante 50 años se debatiría este proceso etiológico.

En 1889, Lancereaux sugiere que el reflujo de la bilis constituye la causa de la enfermedad. Desde 1882 a 1889 Balsey y Langerhans observan que la esteatosis del páncreas se relaciona con la acción desarrollada "in situ" por el fermento lipasa.

En 1889, Fitz (Fitz, R. 1889) clasifica las pancreatitis agudas en hemorrágica, supurativas y gangrenosas, pero no tiene en cuenta las formas

leves. Friedreich en 1878 (Friedreich, N. 1878) demuestra por primera vez el papel del alcohol en la pancreatitis.

Es clásica la descripción autopsica realizada por Opie en 1902 de un paciente que falleció por pancreatitis aguda hemorrágica demostrando como ésta había sido secundaria a un cálculo impactado en la ampolla de Vater con el consecuente reflujo de bilis al conducto pancreático.

En fechas más recientes, a la luz de nuevos conocimientos sobre la naturaleza y función del páncreas, se inician otras clasificaciones que hacen referencia a las posibilidades evolutivas anatomopatológicas del proceso pancreático agudo.

A principios de siglo los trabajos de Mayo-Robson (Mayo-Robson, A. 1904) hacen referencia a la existencia de una inflamación crónica del páncreas considerándola primaria si sigue a una pancreatitis aguda y secundaria cuando es producida por alcoholismo, sífilis, cálculos, etc.

Pocos años más tarde, (Eve, F. 1915) la colelitiasis se asoció a la pancreatitis crónica.

Brocq y Miginiac en 1934 proponen la existencia de dos procesos pancreáticos agudos: las formas sépticas, para las variedades clínicas en las que es incuestionable la naturaleza infecciosa y las formas asépticas que se subdividen en edema pancreático, pancreatitis hemorrágica difusa, pancreatitis hemorrágica limitada o hematoma encapsulado, pancreatitis purulentas y pancreatopatías esteatonecroticas, en las cuales no es posible demostrar la etiología infecciosa.

CLASIFICACIÓN DE LAS PANCREATITIS.

El primer congreso internacional para la clasificación de las pancreatitis, basada en los aspectos clínicos, fue celebrado en Marsella, Francia en 1963. En este congreso se clasificaron las pancreatitis como enfermedades inflamatorias en las que se incluían dos categorías distintas: la pancreatitis aguda y la pancreatitis crónica. En la primera categoría el páncreas recobra su morfología y funcionalidad normal tras la privación del daño agudo, en la segunda las lesiones patológicas persisten y progresan incluso después de suprimir el agente etiológico causante del daño (Sarles H. 1965.) **Tabla I.**

Tabla I. Clasificación de pancreatitis de Marsella (1963).

Tipo	Características clínicas	Características morfológicas	Progresión de la enfermedad.
Pancreatitis aguda	Un único episodio	No definidas	Se recobran las características morfológicas y funcionales si la causa es suprimida.
Pancreatitis aguda recurrente	Episodios múltiples		
Pancreatitis crónica recurrente.	Episodios múltiples	Esclerosis irregular con destrucción y pérdida del parénquima	Las lesiones morfológicas y funcionales persisten incluso después de eliminar la causa
Pancreatitis crónica	No exacerbaciones agudas	Variaciones en el sistema ductal, calcificaciones, disminución en las células B de los islotes de Langerhans.	

Al cabo de veinte años surgirían suficientes objeciones a esta clasificación, ya que existían numerosas dificultades para delimitar cada grupo; así en 1983 se convoca en Cambridge un nuevo simposium en el que se vuelven a clasificar las pancreatitis eliminando las formas recurrentes de las mismas (Sarnet, M. y Cotton, P. B. 1984). En esta reunión se valora la etiología, histopatología, morfología, función exocrina, demografía y cirugía; se considera crucial la etiología en el pronóstico y se concede a la amilasa y a la lipasa un importante papel en el diagnóstico de los casos agudos.

Tabla II.

Tabla II. Clasificación de pancreatitis de Cambridge (1983)

Tipo	Características clínicas	Características morfológicas	Progresión de la enfermedad
Pancreatitis aguda	Dolor abdominal agudo, aumento de enzimas pancreáticas en sangre y/o en orina.	No definidas	Pueden existir recaídas
Pancreatitis crónica	Dolor abdominal persistente, pérdida permanente de la función, insuficiencia pancreática con esteatorrea y diabetes.	No claramente definida, se caracteriza por cambios morfológicos irreversibles	Muchos pacientes sufren exacerbaciones agudas del dolor

Se establecen por consenso las siguientes definiciones:

La **pancreatitis aguda** se caracteriza por dolor abdominal agudo acompañado de aumento de enzimas pancreáticas en sangre y/o en orina, que usualmente tiene un curso benigno aunque hay ataques graves que pueden conducir al shock con insuficiencia renal y respiratoria y precipitar hacia la muerte. Morfológicamente hay una gradación de lesiones desde formas leves con edema intersticial y necrosis grasa, a formas graves con extensa necrosis grasa peri e intrapancreática, necrosis parenquimatosa y

hemorrágica. Las lesiones pueden ser localizadas o difusas, con la función exocrina y endocrina alteradas durante un período variable de tiempo. Si se elimina la causa primaria y las complicaciones, se retornará a la normalidad clínica, morfológica y funcional. Sólo rara vez la pancreatitis evoluciona a crónica.

La **pancreatitis crónica** se define como una afección inflamatoria continuada del páncreas caracterizada por cambios morfológicos irreversibles y habitualmente acompañada de dolor abdominal recurrente o persistente, aunque puede presentarse sin dolor, y/o pérdida permanente de la función siendo evidente la insuficiencia pancreática con esteatorrea o diabetes. Morfológicamente se caracteriza por esclerosis irregular con destrucción y pérdida permanente del parénquima exocrino con una distribución focal, segmentaria o difusa. Hay presencia de células inflamatorias asociadas a edema y necrosis focal, quistes y pseudoquistes. Según el predominio de estas alteraciones hablaremos de pancreatitis crónica con necrosis focal, pancreatitis crónica con fibrosis segmentaria o difusa y pancreatitis crónica con o sin cálculos (ya que los cambios histológicos se asocian a dilatación de conductos con frecuentes estrechamientos, tapones protéicos y calcificaciones). Los islotes de Langerhans están relativamente conservados aunque los estudios ya clásicos de Kloppel en 1978 demuestran una reducción de las células β que es paralela a la disfunción exocrina y un incremento de células α productoras de glucagón.

Un año después en Marsella (1984) se celebra un nuevo congreso en el que se introduce un grupo dentro de las pancreatitis crónicas que es denominado Pancreatitis obstructiva crónica. (Singer, M. y cols. 1985). Esta forma se caracteriza por dilatación del sistema ductal proximal a la oclusión de uno de los conductos mayores.

En septiembre de 1992, un grupo de 40 expertos en pancreatitis aguda se reúne en Atlanta para establecer un sistema de clasificación de las

pancreatitis agudas y sus complicaciones; así se instauran los siguientes conceptos.

CLASIFICACIÓN DE ATLANTA.

1. Pancreatitis Aguda.

- Definición

Proceso inflamatorio agudo del páncreas con implicación de tejidos adyacentes u órganos distantes.

- Manifestaciones clínicas

Aparición brusca.

Dolor abdominal superior

Vómitos.

Fiebre.

Leucocitosis.

Elevación de enzimas pancreáticas en sangre y orina.

- Patología

Edema intersticial micro y macroscópico.

Necrosis grasa pancreática y peripancreática.

2. Pancreatitis aguda severa.

Fallo orgánico y/o complicaciones locales (necrosis, absceso o pseudoquiste)

- Manifestaciones clínicas.

Sonidos intestinales ausentes o hipoactivos.

Masa epigástrica presente en ocasiones.

Pueden aparecer los signos de Turner y Cullen.

Tres o más criterios de Ranson u ocho o más criterios APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).

- Patología

Necrosis pancreática.

3. Pancreatitis aguda moderada.

Mínima disfunción orgánica y recuperación normal.

Normalización de los signos físicos y los parámetros bioquímicos.

- Patología

Edema intersticial.

Constituye el grupo mayoritario de las pancreatitis aguda (75% de los casos).

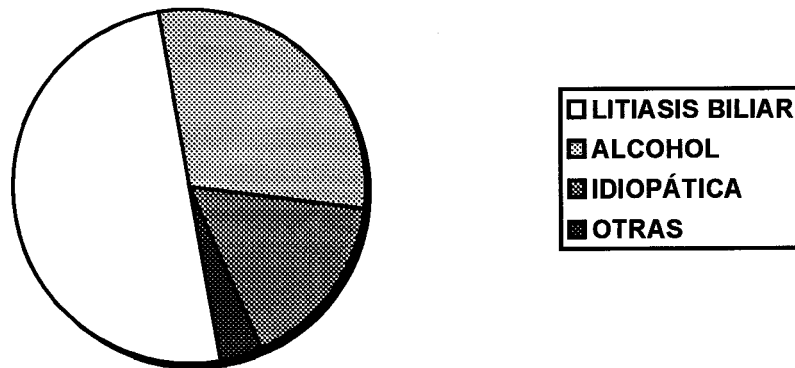
4. Pancreatitis necrotizante.

Se caracteriza por áreas locales o difusas de parénquima pancreático inviable, que se asocia con necrosis grasa peripancreática.

En los últimos 12 años se han continuado los avances que propician las distintas propuestas de clasificación. Toda clasificación refleja el estado de los conocimientos en el tiempo en que es promulgada y por tanto es efímera, teniendo valor hasta el momento en que es propuesta una nueva, unánimemente aceptada. (Sarnet, M. 1993).

PANCREATITIS AGUDA.

ETIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS AGUDA.



La litiasis biliar y el alcohol son responsables del 60 al 90 % de todos los casos de PA en los países industrializados. Un 10 % son debidas a otras múltiples causas y otro 10 a 15 % de las PA son consideradas idiopáticas (Arenas Miravé JI. 1996). Algunos trabajos recientes demuestran que en dos tercios de las PA idiopáticas existen microlitiasis y barro biliar. En España, la litiasis biliar es el factor etiológico más importante.

Para el desarrollo de una PA alcohólica son necesarios muchos años de abuso de alcohol, sin embargo sólo un 5 % de alcohólicos desarrollarán la enfermedad, por lo que otros factores deben influir en su etiopatogenia. En muchas ocasiones son brotes de PA sobre una pancreatitis crónica.

Más de 85 fármacos o tóxicos pueden causar una PA. Los mecanismos involucrados son los siguientes:

- Reacciones de hipersensibilidad: azatioprina, metronidazol, aminosalicilatos.
- A través de la acumulación del tóxico: pentamidina, ácido valproico y dideoxiinosina.

- Por sobredosis: paracetamol.

Se calcula que entre un 1 y un 7 de los pacientes a los que se les realiza una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica diagnóstica (CPRE) desarrolla una PA. La PA observada como complicación de la (CPRE) generalmente es debida al tipo de contraste, sobre todo cuando es iónico e hiperosmolar y a la presión de llenado de la vía pancreática.

El riesgo de pancreatitis aguda tras esfinteropapilotomía endoscópica oscila del 1,2 % al 2,7 % (Steinberg W y cols. 1994).

La cirugía realizada alrededor del páncreas puede dar lugar a PA postoperatoria. También, la cirugía renal o cardiovascular puede producirla, a pesar de no causar traumatismo pancreático. Por otro lado, hasta un 7 % de los pacientes que reciben un transplante, fundamentalmente cardíaco y renal, pueden desarrollar una PA.

Entre los factores involucrados en su etiología están la hipotensión, los inmunosupresores y las infecciones.

Entre las causas de PA secundaria a hipercalcemia están el hiperparatiroidismo primario, las intervenciones cardiopulmonares, los procesos neoplásicos (hematológicos o tumores sólidos con o sin metástasis óseas) y la intoxicación con vitamina D (Tadeo Ruíz G y cols. 1996).

Los niveles de triglicéridos superiores a 1,000 mg/dL favorecen el desarrollo de PA. Las hiperlipoproteinemias que más se asocian a PA son el tipo V, y en menos proporción el tipo I y IV. Por otro lado, existen también hipertrigliceridemias secundarias a diversas enfermedades (diabetes, hipotiroidismo, síndrome nefrótico) o drogas (alcohol, tiazidas, estrógenos, corticoides) que puedan dar lugar a PA. Los pacientes que con más frecuencia presentan esta causa de PA son pacientes con historia de

hipertrigliceridemia y diabetes mal controlada, o alcohólicos en los que se descubre durante el ingreso un aumento de triglicéridos.

Entre las causas anatómicas que pueden producir PA están los divertículos duodenales o periampolares, coledococelos y las estenosis pancreáticas o ampolares. El páncreas divisum es para unos autores una causa de pancreatitis, mientras que para otros, solamente se trataría de una variante anatómica, sin significación patológica (Arenas Miravé J I. 1996).

La pancreatitis puede ser la manifestación inicial de una vasculitis sistémica o puede suceder durante su evolución como ocurre en casos de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), esclerodermia u otras enfermedades del tejido conectivo.

La PA es una enfermedad poco común en los niños, cuando ésta ocurre en los dos primeros años de vida es habitualmente debida a anomalías congénitas del sistema biliopancreático o por traumatismos. En los niños mayores los factores etiológicos habitualmente reconocidos son los traumatismos y la presencia de cálculos, en su mayoría secundarios a desórdenes hematológicos, enfermedades sistémicas (infecciosas y metabólicas) o por fármacos. La causa más frecuente de pancreatitis aguda recidivante en los niños es la pancreatitis hereditaria. Evoluciona precozmente a pancreatitis crónica y parece transmitirse de forma autosómica dominante. Se caracteriza por la presencia de calcificaciones hasta en el 60% de los casos (Ramos Lora M. 1994). Otra enfermedad congénita como la fibrosis quística produce PA en el 0,5% de los casos. La atrofia del tejido pancreático hace que la pancreatitis sea una complicación rara en esta enfermedad al no existir tejido pancreático suficiente para generar una respuesta inflamatoria. Otra causa más rara de PA en los niños es el síndrome de Reye. En un 20% de los casos no es posible encontrar ninguna causa identificable (Ramos Lora M. 1994).

El embarazo también ha sido asociado con PA, sobre todo en el tercer trimestre y en las dos semanas postparto. La incidencia es de un caso por cada 1,000 a 3,500 partos. Más de las dos terceras partes son debidas a etiología biliar, y con menos frecuencia, al abuso de alcohol o fármacos. Generalmente el pronóstico para la madre es bueno, sin embargo se asocia a una mortalidad fetal entre un 10 y un 20% (Arenas Miravé J I. 1996).

Entre los agentes infecciosos están el Citomegalovirus, Virus Herpes Simple, Virus Varicela Zoster, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida sp.* y Micobacterias. Entre los parásitos que con más frecuencia producen PA está *Ascaris*, sobre todo en algunos países endémicos como la India donde es la segunda causa de PA.

Otras enfermedades relacionadas con la PA son el ulcus péptico y la enfermedad de Crohn.

FISIOPATOLOGÍA DE LA PANCREATITIS AGUDA.

La fisiopatología de la pancreatitis aguda (PA) es compleja. Más de 50 factores etiológicos diferentes, litiasis biliar e ingesta de alcohol los más frecuentes, dan lugar, por mecanismos en gran parte desconocidos, a la misma enfermedad. La explicación ideal debería incluir todas las etiologías de la enfermedad y explicar también, al menos en parte, la fisiopatología de la pancreatitis crónica. Las teorías vigentes son múltiples y no unánimemente aceptadas.

Se acepta que las lesiones histológicas que caracterizan a la PA, al menos en sus formas necrohemorrágicas, son el resultado de la activación, consecutiva y en forma de cascada, de todas las enzimas digestivas presentes en la glándula (Creutzfeldt W. 1987). Esto daría lugar a la autodigestión del parénquima pancreático con afectación por contigüidad del retroperitoneo y de otros órganos vecinos. Las repercusiones

sistémicas serían producidas por la liberación de gran número de enzimas activas y productos tóxicos al torrente sanguíneo.

En los efectos destructivos locales y en las alteraciones sistémicas pueden intervenir también alteraciones del sistema del complemento, fenómenos provocados por radicales libres, prostaglandinas y alteraciones del equilibrio proteasas-antiproteasas, entre otros factores cuya importancia relativa es difícil determinar.

El mecanismo desencadenante de la activación del tripsinógeno a tripsina es paso fundamental para explicar la activación de las restantes enzimas pancreáticas y el aspecto más desconocido. Hasta hace poco tiempo las posibilidades consideradas eran:

- a) Activación de la tripsina por la bilis.
- b) Difusión retrógrada del jugo pancreático en el parénquima y autoactivación de la tripsina.
- c) Activación de la tripsina por la enterocinasa duodenal.

En los últimos años se ha implicado, un mecanismo intracelular, mediado por lisosomas, que podría ser común para todas las etiologías de la enfermedad. Esta teoría modifica muchos de los antiguos conceptos y considera que las enzimas pancreáticas digestivas pueden activarse, de forma patológica, dentro de la propia célula acinar, por el efecto de las enzimas lisosomales.

Teorías sobre el origen de la PA.

Las teorías clásicas para explicar la fisiopatología de la PA son las siguientes:

Teoría del canal común.

El reflujo de bilis en el conducto pancreático ha sido considerado la posible causa desencadenante de la PA biliar desde la descripción, por Opie y Halsted en 1901, de una PA provocada por la obstrucción del confluente biliopancreático por un cálculo. En modelos experimentales, la inyección de sales biliares en el conducto puede desencadenar una PA con necrosis. El mecanismo de activación de la tripsina implicaría un efecto detergente de la bilis sobre la pared de los conductos; la formación de lisolecitina por el efecto de la fosfolipasa A2 sobre la lecitina aumentaría la toxicidad de la bilis. La tripsina liberada por estas lesiones iniciales desencadenaría la cascada enzimática por un proceso de autoactivación.

En el hombre, el reflujo sólo puede producirse si existe un segmento común entre el colédoco y el Wirsung que permita el paso de la bilis en dirección al conducto pancreático. Por ello, esta teoría ha sido denominada "teoría del canal común". Este canal se halla, en mayor o menor grado, en el 63 al 85% de los cadáveres estudiados por anatomistas. En estudios intraoperatorios, se observa reflujo de la sustancia de contraste de la colangiografía en el 67-79 % de los pacientes que han presentado una PA y sólo en un 18% de los pacientes sin antecedentes de PA.

En contra de la teoría, el hallazgo quirúrgico de un cálculo enclavado en la papila de Vater sólo se da en un 5% de los casos de PA biliar. Se ha propuesto, como explicación alternativa, que la obstrucción momentánea o el simple paso del cálculo dé lugar a edema con obstrucción de la papila desencadenando así el reflujo. El paso de los cálculos está claramente demostrado, pues se encuentran en las heces en más del 80% de los pacientes con PA biliar. (Acosta JM. 1980)

Existen también estudios experimentales que rebaten en parte el papel del reflujo biliar en la fisiopatología de la PA. La inyección de bilis en el conducto pancreático a presión fisiológica no provoca PA, que sí aparece cuando la inyección se realiza a alta presión o se inyecta directamente en el parénquima. Otro estudio ha sugerido que las sales biliares provocan un bloqueo secretor, similar al observado en otros modelos experimentales, en los que no existe reflujo.

Obstrucción del conducto pancreático.

La obstrucción simple del conducto pancreático podría explicar, además de la PA biliar, todas las otras causas obstructivas de PA. Apoya esta hipótesis la inducción experimental de PA mediante la obstrucción del conducto pancreático en ausencia de reflujo biliar y sin que éste agrave la PA inducida por la obstrucción.

Se había especulado que, en presencia de una obstrucción, la hipertensión en los conductos provocaría su rotura con una difusión retrógrada de jugo pancreático y la activación intraparenquimatosa pero extracelular de los zimógenos. Actualmente existen evidencias de que la obstrucción actúa, de forma similar a otros mecanismos, desencadenando alteraciones intracelulares que podrían concluir en la activación de las enzimas digestivas.

Reflujo duodenal

El reflujo de enterocinasa duodenal en el conducto pancreático podría activar la tripsina y explicar la autodigestión del páncreas en determinadas situaciones. La inducción de una PA en el animal de experimentación mediante la confección de un asa duodenal cerrada y su prevención con la ligadura del conducto pancreático sustentan esta teoría. En el hombre, podría existir este mecanismo en la PA secundaria a obstrucción duodenal y en el síndrome de asa aferente en pacientes gastrectomizados. En ambas situaciones, el aumento de presión podría explicar el reflujo del contenido

duodenal en el conducto pancreático. Los argumentos en contra de esta teoría son múltiples. En condiciones normales, la presión del esfínter de Oddi evita el paso de contenido duodenal al conducto pancreático. En el perro, el reflujo de contenido duodenal es posible, en determinadas condiciones, sin que ello dé lugar a una PA. En el hombre, la libre comunicación entre el duodeno y el conducto pancreático, después de una esfinterotomía quirúrgica o endoscópica, tampoco provoca la enfermedad.

La activación directa de la tripsina por la enterocinasa duodenal también ha sido discutida; la inyección de un inhibidor de la tripsina en el duodeno evita la aparición de PA en el modelo de asa ciega. Esto sugiere que las lesiones son provocadas por reflujo de jugo duodenal con enzimas ya activas.

En otro estudio, la enterocinasa, que provoca PA al ser inyectada en el conducto pancreático conjuntamente con sales biliares, no provoca PA al inyectarla sola, aun en presencia de obstrucción del conducto.

Por todo ello, cabe pensar que el reflujo duodenal puede actuar, de forma similar al reflujo biliar, dando lugar a lesiones de los conductos que, de forma indirecta, bloquean la secreción. De manera similar podrían explicarse los episodios de PA inmediatamente postesfinterotomía, que pueden relacionarse con hipertensión o efectos tóxicos del propio contraste, o bien con una excesiva manipulación de la papila con edema y posterior obstrucción.

Hiperestimulación pancreática

En modelos experimentales, la ligadura del conducto pancreático asociada a estimulación de la secreción da lugar a una PA edematosa. Se había especulado que el alcohol provocaría la PA al asociarse un efecto estimulador de la secreción con un espasmo del esfínter de Oddi.

La hiperestimulación pancreática puede intervenir en los episodios de PA que se observan, con relativa frecuencia, asociados a excesos de ingesta. Recientemente, en un experimento realizado en voluntarios y que por razones obvias no fue continuado, la hiperestimulación del páncreas con dosis supramáximas de colecistocinina dio lugar a dolor abdominal e hiperamilasemia. Igualmente, el veneno de escorpión, causa frecuente de PA en algunos países, provoca una importante estimulación de la secreción pancreática con efectos muy similares a los observados en los modelos experimentales de hiperestimulación con ceruleína.

El efecto de la intoxicación por insecticidas anticolinesterasa, causa de PA en el hombre, se produciría por el mismo mecanismo. En este caso, la hiperestimulación es provocada por el aumento de los niveles de acetilcolina al ser inhibida la colinesterasa.

Teoría lisosomal.

Estudios de microscopía electrónica permitieron observar un bloqueo de la exocitosis y una acumulación intracelular de los gránulos de zimógeno. Antes de la aparición de necrosis celular, los gránulos de zimógeno se fusionan con lisosomas, por un proceso de crinofagia, apareciendo gran número de vacuolas autofágicas en el citoplasma de la célula. Esto sucede sin que se modifiquen la absorción de aminoácidos, la síntesis de proteínas ni su transporte intracelular hasta los gránulos de zimógeno. El bloqueo de la exocitosis es provocado por la disminución de la síntesis de inositol-trifosfato y da lugar a una drástica disminución de la secreción pancreática y a un aumento del contenido de enzimas digestivas y lisosomales en el páncreas. Existe además una redistribución de la actividad de las enzimas lisosomales y éstas aparecen, de forma anómala, en los gránulos de zimógeno.

En la PA edematosa inducida por ceruleína, los hallazgos han sido similares. La presencia de ambos tipos de enzimas en la misma vacuola ha

sido demostrada mediante técnicas de inmunohistoquímica. Para explicar la colocalización de las enzimas, se ha sugerido la existencia de una alteración en la clasificación (*sorting*) de las enzimas en el aparato de Golgi.

La enzima lisosomal catepsina B1 es capaz de activar el tripsinógeno a tripsina en un medio ácido, propio de los lisosomas. La unión, en el mismo espacio intracelular, de los zimógenos con las enzimas lisosomales y concretamente con la catepsina B1 podría provocar la activación del tripsinógeno a tripsina, desencadenando así la cascada enzimática que lleva a la autodigestión del páncreas. Esta teoría contempla la existencia de dos mecanismos diferentes, *crinofagia* y *missorting*, a través de los cuales se produciría la unión de los dos tipos de enzimas en el mismo espacio intracelular.

Las primeras objeciones a esta teoría fueron la falta de relación entre los mecanismos desencadenantes de la PA humana y los mecanismos utilizados, para provocar la enfermedad, en los modelos experimentales.

En la PA humana, las evidencias de mecanismos similares a los demostrados en los modelos experimentales son abundantes aunque relativamente dispersas. La presencia de vacuolas autofágicas en las fases iniciales de la enfermedad es un hecho repetidamente observado. Recientemente, estudios inmunohistoquímicos han demostrado la presencia de actividad catepsina B1 en estas vacuolas. La imposibilidad de biopsiar el páncreas en las fases iniciales de la enfermedad ha impedido, hasta el momento, obtener otras evidencias directas en la enfermedad humana. Evidencias indirectas son la existencia de episodios de PA provocados por los mismos mecanismos que provocan la PA en los modelos experimentales. El mecanismo de hiperestimulación, aplicado en los múltiples modelos de PA inducida por ceruleína en el perro, la rata y el ratón, es superponible a la hiperestimulación que provoca PA en el hombre mediante dosis supramáximas de CCK, intoxicación por insecticidas anticolinesterasa o por veneno de escorpión.

En la fisiopatología de la PA de origen alcohólico y de la pancreatitis crónica existen también evidencias de una posible implicación de los lisosomas y las enzimas lisosomales (Singh H. 1991). El alcohol aumenta la fragilidad de los lisosomas. Su consumo crónico aumenta el contenido de proteínas y enzimas digestivas en el páncreas; aumenta también la actividad de las enzimas lisosomales tanto en los propios lisosomas como en los gránulos de zimógeno, y se ha especulado que una degradación lisosomal aumentada de los zimógenos podría explicar la acumulación de proteínas parcialmente degradadas en el jugo pancreático de los pacientes con pancreatitis crónica.

En conclusión, los avances de los últimos años en el conocimiento de la fisiopatología de la PA han sido notables aunque aún nos hallamos relativamente lejos de la explicación definitiva. Las evidencias de la participación de los lisosomas son importantes; también son indiscutibles muchos de los aspectos implicados en las teorías clásicas.

El bloqueo de la secreción pancreática podría ser el mecanismo inicial común en todas las etiologías de la PA. Este bloqueo podría ser secundario a una obstrucción mecánica (cálculo biliar o ligadura experimental), al efecto nocivo de sustancias en el conducto pancreático (reflujo biliar, inyección de contraste con excesiva presión, inyección experimental de sales biliares), o relacionarse con un bloqueo intracelular de la exocitosis. El bloqueo de la secreción, en presencia de una síntesis de enzimas mantenida, da lugar a un aumento del contenido de zimógenos en el páncreas que concluye en su activación intracelular. En los mecanismos intracelulares que preceden a la activación enzimática participan los lisosomas; la formación de vacuolas autofágicas y la presencia de enzimas lisosomales en contacto con las enzimas digestivas existen en los modelos experimentales y en la PA humana. Este fenómeno se relaciona con un aumento de la fragilidad de los lisosomas y precede a la aparición de edema y necrosis. La activación

directa de las enzimas digestivas por las enzimas lisosomales es una posibilidad atrayente aunque no demostrada de forma concluyente.

Otros factores podrían estar implicados, entre ellos la situación de los agentes inhibidores presentes en la célula (equilibrio proteasas-antiproteasas), los radicales libres, o la existencia de alteraciones vasculares con isquemia del páncreas. (Guillaumes S. y cols. 1996)

Las alteraciones circulatorias asociadas a la PA son causa de la producción de radicales libres de oxígeno (RLO) por la célula acinar que, además de resultar dañada, exporta estos radicales a distancia donde prosiguen su efecto nocivo. El mecanismo por el que los órganos sometidos a isquemia producen RLO tiene como base la pérdida de eficacia del sistema de bombeo del calcio lo que genera elevación de este ión en el citosol y, como consecuencia, la activación de enzimas proteolíticas Ca-dependientes que producen modificaciones en la xantina-deshidrogenasa (XD). La XD se transforma irreversiblemente en xantina-oxidasa (XO), enzima que genera radical superóxido y peróxido de hidrógeno cuando actúa sobre la hipoxantina en presencia de oxígeno. Los RLO producen efectos en cadena que comienzan con la peroxidación de los lípidos de membrana y terminan formando endoperóxidos, malon-aldehidos, alcanos y, sobre todo, activación de polimorfonucleares (PMN) que son los principales mediadores del daño pulmonar y, a más largo plazo, del fallo multisistémico (Martínez Rodríguez E. 1992). Además de los RLO liberados en el páncreas, se produce una liberación masiva a nivel del endotelio vascular y de los polimorfonucleares (PMN).

A partir de la activación de las proteasas, se inicia un proceso de activación de diferentes cascadas.

La tripsina activa la fosfolipasa A2 desencadenándose la cascada del ácido araquidónico con formación de leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos; como resultado final se produce un aumento de la

permeabilidad capilar y agregación de leucocitos y plaquetas, activándose el sistema de la coagulación.

La kalicreína activa la cascada de las quininas que, además de su efecto vasoactivo con hipotensión arterial, estimulan la liberación de catecolaminas en la médula suprarrenal.

El sistema complemento se activa por las quininas y por la tripsina además de por proteasas leucocitarias. Su activación da lugar a anafilotoxinas (C3a y C5a) y produce citolisis.

Se produce un fracaso circulatorio periférico al que contribuyen un componente hipovolémico, un componente vasogénico, neurogénico y cardiogénico.

Aparecen desequilibrios en el medio interno y alteraciones renales con pérdida de líquidos y electrolitos, y elevación de las cifras de potasio debido a la necrosis masiva.

Se produce hiperglucemia debido a un desajuste en la secreción de insulina, aumento de la de glucagón y descarga de cortisol y catecolaminas.

El descenso de albúmina intravascular causa una caída del calcio plasmático total y la fijación del Ca^{2+} por los ácidos grasos liberados por la lipasa contribuyen a la reducción del mismo.

DIAGNÓSTICO DE LA PANCREATITIS AGUDA.

La determinación en suero del aumento de enzimas pancreáticas es el método estándar para el diagnóstico de la PA en pacientes con dolor abdominal, siendo de gran ayuda los procedimientos de imagen (Malfertheiner P. 1994). Un aspecto fundamental en el diagnóstico es identificar el factor etiológico; esto puede tener implicaciones terapéuticas

inmediatas en casos de PA biliar en la que puede ser urgente una ERCP para prevenir el desarrollo de mayores complicaciones sistémicas.

El diagnóstico se establece por tres vías: clínica, bioquímica y radiológica.

1. Diagnóstico clínico.

Clínicamente, la pancreatitis aguda se caracteriza por dolor abdominal agudo acompañado por el aumento de las enzimas pancreáticas en suero u orina, o ambas.

El síntoma guía de la pancreatitis aguda es el dolor abdominal severo, que puede localizarse en epigastrio, hipocondrio derecho o izquierdo, que con frecuencia tiende a extenderse a todo el abdomen. En un 50 % de los pacientes, éste se irradia a espalda. Clásicamente, el dolor pancreático se diferencia del dolor de tipo cólico biliar, en función de su duración y progresión en las primeras horas. Este último tiende a remitir gradualmente a la hora o dos horas de iniciarse. En la pancreatitis crónica, el dolor es a menudo importante y tiende a permanecer de forma prolongada, aunque es menos intenso que en la pancreatitis aguda. Además, dicho dolor en ocasiones aparece una media hora después de las comidas, simulando un angor intestinal.

Náuseas y vómitos, fiebre, meteorismo, reducción del peristaltismo intestinal aparecen en más de la mitad de ocasiones de pancreatitis aguda, siendo entre ellos los vómitos, el signo más frecuente.

Se puede observar formación de equimosis en la pared abdominal, o alrededor del ombligo (signo de Cullen), bajo el ligamento inguinal (signo de Fox), o en los flancos (signo de GreyTurner).

Las complicaciones sistémicas ocurren solo en un 5-10% de las pancreatitis edematosas, mientras que tienen lugar en el 40-60% de los pacientes con pancreatitis necrótica estéril y en el 100% de aquellos que

tienen necrosis pancreática infectada (Malfertheiner P. 1994). Son aquellas alteraciones o insuficiencia de uno ó más órganos que aparecen en la fase precoz de las PA graves, es decir sobre los primeros 15 días de la fase aguda de la enfermedad (Maraví Poma, E. y cols. 1998). Son:

- Insuficiencia respiratoria aguda: $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, o una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$.
- Insuficiencia renal aguda: creatinina sérica $> 2 \text{ mg/dL}$ tras una adecuada rehidratación, oliguria $< 30 \text{ ml}$ en tres horas ó 700 ml en 24 horas.
- Shock: presión arterial sistólica $< 80 \text{ mmHg}$ que necesita de aminos precursoras.
- Disfunción multiorgánica: presencia de signos de sepsis asociados a insuficiencia de dos o más órganos. Tiene que ser persistente más de tres días bajo tratamiento.
- Sepsis extrapancreática: pulmonar, urinaria o intravascular.
- Coagulación intravascular diseminada (CID): disminución de TP + trombopenia ($< 100,000 / \text{mm}^3$) + hipofibrinogenemia ($< 100 \text{ mg/dL}$) + elevación de dímero D ($> 250 \text{ u}$).
- Hiperglucemia: glucemia $> 120 \text{ mg/dL}$.
- Hipocalcemia: calcemia $< 8 \text{ mg/dL}$.
- Hemorragia gastrointestinal: pérdidas de sangre $> 250 \text{ ml}$ en una vez ó $> 500 \text{ ml} / 24 \text{ horas}$.
- Encefalopatía pancreática: disminución de la conciencia, trastornos en el comportamiento, EEG inespecífico, TAC craneal normal y LCR con disociación albúmino-citológica.

Las complicaciones locales suelen presentarse a partir de la segunda semana de evolución y en relación con formas graves de PA. Son las siguientes:

- Colecciones agudas de líquido pancreático y peripancreático: aparecen en o cerca del páncreas y carecen de una pared biológica.
- Necrosis pancreática infectada: zona de tejido pancreático inviable que puede ser difusa o focal y se asocia a necrosis grasa peripancreática y complicada por pus.
- Absceso pancreático: colección de pus en las proximidades del páncreas que contiene un líquido purulento sin necrosis o mínima necrosis.
- Pseudoquiste pancreático: colección de jugo pancreático rodeado por una pared no epitelizada formada por tejido fibroso o de granulación.
- Pseudoquiste pancreático infectado: las bacterias se localizan en su interior por contaminación.
- Ascitits pancreática.
- Fístula pancreático-pleural.
- Obstrucción duodenal.
- Trombosis de la vena esplénica.
- Obstrucción biliar.
- Pseudoaneurisma.
- Hemorragia.

2. Diagnóstico bioquímico.

La confirmación de la PA se basa en la determinación de enzimas pancreáticas en suero (Malfertheiner P. 1994).

a. Amilasa sérica total.

La determinación de la amilasa sérica total sigue siendo, para la mayoría de estudios realizados, la base fundamental del diagnóstico de la pancreatitis aguda, dado que dicha enzima representa de forma aislada la más sensible y la más fácil de determinar (Moossa AR. 1984).

La amilasa es una enzima con un peso molecular de alrededor de 50,000 Daltons. Fue descrita por primera vez por Magendie.

Los valores de referencia de nuestro laboratorio son: < 220 U/L para el suero y < 966 U/L para la orina.

Se considera que la amilasa plasmática se eleva durante las primeras 24 horas del comienzo de la pancreatitis aguda, inicialmente a causa del drenaje venoso del páncreas y de los tejidos peripancreáticos. Más tarde, a través del drenaje linfático, hacia el conducto torácico.

El retorno a valores normales tras el episodio de pancreatitis aguda se establece entre las 48 horas y 5 días. En ocasiones la normalización se puede realizar con mucha rapidez, lo que indica una resolución precoz de la enfermedad, o menos frecuentemente, una destrucción masiva del páncreas con cese de la producción de amilasa.

Cerca de un tercio de los casos de hiperamilasemia y dolor abdominal no se deben a una pancreatitis aguda, lo que proporciona una especificidad diagnóstica aproximada de un 70 % (Moossa AR. 1984).

La hiperamilasemia puede deberse al aumento de su producción y vertido en sangre, o a una disminución de su catabolismo, como sucede en la insuficiencia renal y hepática.

b. Isoenzimas de la amilasa.

Las técnicas electroforéticas permiten distinguir dos tipos principales de isoenzimas humanas: el tipo pancreático (tipo p) y el tipo salivar (tipo s). Los niveles sanguíneos de sus respectivas fracciones varían entre individuos. Sin embargo, la amilasa pancreática constituye cerca del 40% de la amilasa sérica normal y es bastante específica del páncreas. Se han aislado 3 tipos diferentes de isoenzimas de la amilasa p por medio de la electroforesis, observándose que la fracción p-3 es la más específica de la pancreatitis aguda. Por el contrario, la amilasa salival es totalmente inespecífica y se encuentra en pulmón, glándulas salivares, trompas de Falopio, glándulas lacrimales y líquidos orgánicos como el sudor o la leche humana.

La mayor ventaja en la determinación de las isoenzimas de la amilasa reside en el aumento de su especificidad, permitiendo diferenciar entre las isoenzimas de la amilasa pancreática de la extrapancreática y de esta manera disminuir este tercio de pacientes que cursan con hiperamilasemia extrapancreática.

El mayor impedimento sobre la determinación de las isoenzimas de la amilasa es el tiempo requerido para obtenerlas, por lo que no resulta una prueba posible de realizar en situación de urgencias.

La macroamilasemia puede causar elevación de la amilasa en suero. Ocurre en el 1% de las personas sanas y en el 2,5% de los pacientes con hiperamilasemia (Arenas Miravé JI. 1996). Se debe a la polimerización de la amilasa con un polisacárido o a la formación de un complejo inmunoglobulina-amilasa. Se caracteriza por niveles elevados de amilasa plasmática sin aumento de la amilasuria.

c. Amilasuria.

La determinación de la amilasa en orina se ha considerado a menudo como una valoración con mayor precisión que la amilasa sérica. Como

inconvenientes a la hiperamilasuria, de elevación ligeramente posterior a la amilasa, le son aplicables las mismas limitaciones en cuanto a especificidad y sensibilidad. El aclaramiento de la amilasa o la tasa de excreción urinaria de dicha enzima, está sujeto a los errores inherentes de la dificultad para recoger la orina. Además, la amilasa se encuentra en estado inestable en la orina y los resultados obtenidos en muestras de orina almacenada son de una variabilidad impredecible.

d. Cociente de aclaramiento amilasa/creatinina.

La ventaja inmediata de la determinación del cociente de aclaramiento amilasa/creatinina, sobre la determinación del aclaramiento de la amilasa, es que no necesita realizar una cuidadosa recogida de orina.

El cociente normal es del 2 %. Un aumento superior al 6 % se ha propuesto como valor diagnóstico de pancreatitis aguda.

e. Lipasa.

Es una enzima que cataliza la hidrólisis de los triglicéridos.

Es más específica que la amilasa, aunque también está presente en la lengua, hígado, duodeno, colon, estómago, corazón e intestino delgado.

Los valores de referencia de nuestro laboratorio son: 30-190 U/L.

La lipasa permanece generalmente más tiempo elevada que la amilasa tras comenzar un episodio de PA.

La lipasa a nivel renal se reabsorbe por completo tras ser filtrada en el glomérulo, no encontrándose habitualmente en la orina; aunque en algunos casos de disfunción tubular se ha observado una importante liposuria.

Parece ser complementaria de la amilasa debido a que aumenta más que la amilasa en la pancreatitis aguda de origen alcohólico, en comparación con la biliar, permanece elevada durante un período mayor

que puede alcanzar hasta las dos semanas y se ha observado que dos tercios de los pacientes con pancreatitis aguda normoamilasémicas pueden ser diagnosticados por la elevación de la lipasa sérica.

f. Tripsina.

Es más específica del páncreas que la amilasa, sin embargo su disponibilidad es limitada.

La concentración sérica normal de la tripsina inmunorreactiva se encuentra entre 20 µg/mL y 400 µg/mL. Estos niveles pueden llegar a ser 40 veces mayores en la pancreatitis aguda, apareciendo una cantidad similar en el exudado peritoneal. Se han detectado niveles bajos de tripsina inmunorreactiva en la pancreatitis crónica, cáncer de páncreas, fibrosis quística y diabetes mellitus. La elevación de la tripsina inmunorreactiva tiene una especificidad para la pancreatitis aguda de alrededor el 90%. Se han hallado falsos positivos en colédocolitis, insuficiencia renal y cáncer de páncreas.

La sensibilidad diagnóstica de estos métodos debe estar alrededor del 100%, aunque varía según el aclaramiento enzimático. El aclaramiento de la amilasa es más rápido que el de la lipasa y la tripsina y éste más que el aclaramiento de elastasa. Esto quiere decir que si se produce un retraso entre el comienzo de los síntomas y la admisión en el hospital, los niveles de amilasa en suero e incluso los niveles de lipasa y tripsina pueden ser normales o ligeramente elevados y sólo la determinación de la elastasa podría ser útil para confirmar el diagnóstico de la PA.

La principal limitación que presenta la amilasa es su especificidad. Hay muchas causas de hiperamilasemia que cursan con dolor abdominal:

Colecistitis.

Úlcera péptica penetrante.

Pseudoquistes.

Cáncer de páncreas.

Post-ERCP.

Cirrosis.

La amilasa y la lipasa son las enzimas pancreática con mayor disponibilidad diagnóstica, mientras que las determinaciones de tripsina y la elastasa pancreática son más complejas y requieren mucho mas tiempo.

Los datos de laboratorio pueden servir como soporte para el diagnóstico etiológico de la PA. En los pacientes con PA de origen alcohólico encontramos más elevada la relación lipasa / amilasa que en aquellos con PA de origen biliar. La GOT está elevada (> 60 U / L) en un 84% de las PA asociadas a cálculo biliar y sólo en un 13% de las pancreatitis alcohólicas y un aumento de la bilirrubina por encima de 3 mg/dL tiene una sensibilidad del 80% para la PA biliar.

g. Elastasa.

La elastasa-1 es también una enzima proteolítica con una acción elastolítica específica y capacidad para hidrolizar la hemoglobina, la caseína, la fibrina y la albúmina.

La elastasa-1 plasmática detectada inmunoquímicamente corresponde al complejo formado por la elastasa-1 y el inhibidor de la α -1-proteinasa, dado que la elastasa-1 no se encuentra circulando de forma libre y el complejo elastasa - α -2-macroglobulina tiene una inmunorreactividad menor del 2 %. Por ello, sólo hasta la introducción de los métodos de radioinmunoensayo no se han podido estudiar los niveles de elastasa-1 circulantes.

3. Diagnóstico radiológico.

El eje central del enfoque radiológico del estudio del paciente con PA radica en la utilización de la Tomografía Computerizada (TC).

La principal contribución de la Ultrasonografía (US) y la Tomografía Computerizada (TC) al diagnóstico de la PA es para ver la etiología y las complicaciones, así como para diferenciar entre episodios agudos y crónicos. Las ventajas de la US son su fácil manejo, bajo coste, se puede realizar en la cabecera del enfermo y hay ausencia de riesgo para el paciente. Sin embargo hasta un 40% de los pacientes no pueden ser evaluados por el enmascaramiento del gas intestinal en los episodios severos.

La TC proporciona una alta visión anatomotopográfica de la glándula haciendo posible el establecimiento del diagnóstico de la PA y sus complicaciones con un alto nivel de confianza. Es el diagnóstico de elección para la necrosis pancreática no invasiva con una exactitud de más del 90% cuando hay más del 30% de necrosis glandular (Baron HT. 1999). La TC con contraste tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de la PA, por lo que incluso puede realizar el diagnóstico en aquellos pacientes con clínica atípica (Arenas Miravé JI. 1996). Es útil sobretodo para detectar complicaciones, valorar el grado de necrosis y de inflamación peripancreática, y en los diagnósticos dudosos de PA. También está indicado cuando presenta 3 ó más criterios de Ranson o Glasgow y en aquellos pacientes que no mejoran en 48-72 horas a pesar de un tratamiento adecuado.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) no está indicada de forma sistemática para el estudio. Está indicada en los siguientes casos:

- Evaluación preoperatoria de pacientes con probable pancreatitis traumática para comprobar si el conducto pancreático está roto.
- Para descartar un cáncer de páncreas en pacientes con PA idiopática una vez que el ataque ha cedido.
- Pacientes con PA severa de origen biliar en las primeras 24-48 horas acompañada de esfinterotomía endoscópica.

El sondaje duodenal es una técnica fácil con pocas complicaciones, muy útil en la PA idiopática. Permite realizar el diagnóstico de microlitiasis en más de la mitad de estos enfermos y establecer la indicación de una colecistectomía.

La manometría del esfínter de Oddi puede dar información de PA no filiadas sobre la presencia de una disfunción del esfínter de Oddi.

PRONÓSTICO DE LA PANCREATITIS AGUDA.

El pronóstico de la PA se ha establecido en base a criterios clínicos, radiológicos, quirúrgicos y bioquímicos. El sistema de evaluación pronóstica ideal debiera ser barato, sencillo, rápido, sensible y específico (Paredes Cotoré JP y cols. 1995).

En la evaluación temprana de la PA los sistemas de criterios múltiples son los más utilizados, aumentando con ellos el número de casos graves correctamente clasificados frente a una sola evaluación clínica, al aumentarse la objetividad.

1. Criterios de Ranson.

Recoge los datos clínicos y analíticos al ingreso y a las 48 horas, obteniendo una buena correlación con el desarrollo de una PA grave. Inicialmente fueron creados para valorar la PA de origen alcohólico y posteriormente se adaptaron también a la etiología biliar. Permite relacionar el número de parámetros positivos con la mortalidad de la PA. La mortalidad es del 1% cuando hay menos de tres parámetros positivos, el 16% cuando son 3-4 los factores positivos, 40% con 5-6 factores positivos y del 100% si los parámetros positivos son más de 7.

En el estudio realizado por Paredes Cotoré JP y cols. con 113 enfermos diagnosticados de PA entre 1987 y 1992, tanto en la PA en general como en la biliar, el sistema Ranson presentó una sensibilidad de 79 y 78% respectivamente. En lo que se refiere al subgrupo de PA biliar, el Ranson modificado mejora el sistema original en eficiencia diagnóstica y en especificidad.

AL INGRESO	PA NO BILIAR	PA BILIAR
Edad	>55 años	>70 años
Leucocitosis	> 16,000 / mm ³	> 18,000 / mm ³
Glucemia (mg/dL)	> 200	>220
LDH sérica (U/L)	> 350	> 400
GOT (AST) U/L	> 250	> 250
PRIMERAS 48 H	Caída Hcto > 10%	
	Incremento N uréico > 5%	
	PaO ₂ < 60 mm Hg	
	Calcio Sérico < 8 mg/dL	
Exceso de Bases	< -4 mEq/L	< -5 mEq/L
Secuestro de líquido	> 6 L	> 5 L

2. Imrie.

Una modificación del sistema de Ranson fue propuesta por Imrie y cols. en 1978. En ella se reduce el número de criterios pronósticos de Ranson a 8, que fueron:

- Edad > 55 años.
- Leucocitos > 15000/mm³.
- Glucemia > 180 mg/dL.

- Nitrógeno ureico >45 mg/dL.
- PaO₂ > 60 mm Hg.
- Calcio sérico < 8 mg/dL.
- Albúmina > 3,2 g/dL.
- LDH sérica > 600 U/L.

Este método tiene una sensibilidad del 63% y una especificidad del 84% (Ranson JH. NY. 1994). El valor predictivo positivo es del 52%, comparable al del Ranson que es del 51%. (Eckhauser FE y cols. NY. 1994).

3. APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).

Es un sistema de evaluación en el que se miden constantes vitales como la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura. También se miden parámetros bioquímicos como urea y electrolitos, y parámetros relacionados con la función renal y pulmonar.

Presenta una sensibilidad del 75% y una especificidad del 92% con un valor predictivo positivo del 71% (Eckhauser FE y cols. NY. 1994).

APACHE II.

A. Valoración fisiológica.

El índice de gravedad está basado en el peor de los valores de cada variable fisiológica durante un determinado tiempo de estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En nuestro caso se determina el APACHE II en las primeras 24 horas, a las 48 horas y a las 72 horas de estancia en la UCI.

Las variables son las siguientes:

- Temperatura rectal.
- Tensión arterial sistólica.
- Tensión arterial diastólica.
- Frecuencia cardiaca.
- Frecuencia respiratoria.
- Presión arterial de oxígeno (PO₂).
- pH arterial.
- Sodio.
- Potasio.
- Creatinina.
- Hematocrito.
- Leucocitos.

B. Edad.

- Si ≤ 44 años, 0 puntos.
- Si 45-54 años, 2 puntos.
- Si 55-64 años, 3 puntos.
- Si 65-74 años, 5 puntos.
- Si ≥ 75 años, 6 puntos.

C. Enfermedad crónica severa.

Si el paciente tiene historia de insuficiencia grave de un órgano o sistema o está inmunodeprimido se puntúa de la siguiente manera:

- En el caso de pacientes no quirúrgicos o que han sufrido cirugía urgente: 5 puntos.
- Pacientes con cirugía electiva: 2 puntos.

La insuficiencia orgánica o el estado de inmunosupresión deben de existir antes del ingreso hospitalario y cumplir los siguientes criterios:

Hígado: Cirrosis diagnosticada por biopsia y documentada por hipertensión portal; episodios de hemorragia digestiva alta atribuidos a hipertensión portal; episodios previos de insuficiencia hepática / encefalopatía / coma.

Cardiovascular: Clase IV de la New York Heart Association.

Respiratorio: Enfermedad crónica obstructiva-restrictiva o vascular que produzca restricción severa al ejercicio, por ejemplo incapacidad para subir escaleras o hacer labores domésticas; o documentada hipoxia crónica, hipercapnia, hipertensión pulmonar severa (> 40 mmHg) o dependencia de un respirador.

Renal: En programa de diálisis crónica.

Inmunodepresión: Pacientes que han recibido fármacos que suprimen la resistencia a la infección, quimioterapia, radiación, dosis altas de esteroides de forma crónica o aguda, o pacientes con leucemia, linfoma o SIDA.

El **APACHE II** se calcula sumando **A + B + C**.

El mayor inconveniente del APACHE es su complejidad por lo que es difícil su realización fuera de las unidades de cuidados intensivos.

Las ventajas que ofrece respecto a los criterios de Ranson son que es útil para discriminar entre casos leves y graves a las pocas horas del ingreso hospitalario. Es rápido y fácil de determinar, y puede repetirse secuencialmente para ver la evolución de la enfermedad.

4. SAPS (Simplified Acute Physiology Score).

Es un sistema de evaluación basado en una simplificación del sistema APACHE II.

5. Criterios de Tran y Cuesta.

Tiene buena correlación entre el número de sistemas orgánicos que fallan y la mortalidad y gravedad de los pacientes. Otra ventaja que presenta es la posibilidad de realizarlo de forma repetida a lo largo de la evolución.

Son los siguientes:

- Cardiovascular: Presión arterial media ≤ 50 mmHg o necesidad de carga de volumen o de fármacos vasoactivos para mantener la Pas > 100 mmHg o frecuencia cardiaca ≤ 50 latidos/minuto o taquicardia/fibrilación ventricular o paro cardiaco o IAM.
- Pulmonar: Frecuencia respiratoria ≤ 5 /minuto o ≥ 50 /minuto o ventilación mecánica por tres o más días o fracción de oxígeno inspirado (FiO₂) $> 0,4$ y presión positiva al final de la espiración > 5 mmHg.
- Renal: Creatinina en suero $> \text{ó} = 3,5$ mg/dL o diálisis o ultrafiltración.
- Neurológico: Escala de coma de Glasgow ≤ 6 .
- Hematológico: Hematocrito $\leq 20\%$ o recuento de leucocitos $\leq 300/\text{mm}^3$ o recuento de plaquetas $\leq 50000/\text{mm}^3$ o coagulación intravascular diseminada.
- Hepático: Bilirrubina total ≥ 3 mg/dL en ausencia de hemólisis o GOT > 100 U/L.
- Gastrointestinal: Úlceras por estrés que necesitan transfusión de más de dos unidades de sangre por 24 horas o colecistitis

acalculosa o enterocolitis necrosante o perforación intestinal (Arenas Miravé JI. 1996).

6. Criterios de Balthazar según hallazgos en la TAC.

Balthazar establece un índice de severidad basado en el grado de inflamación y de necrosis pancreática. Se establecen 5 grados:

- Grado A: Páncreas de apariencia normal.
- Grado B: Hipertrofia focal o difusa del páncreas
- Grado C: Inflamación del páncreas y de la grasa peripancreática.
- Grado D: Una colección líquida o flemón.
- Grado E: Dos o más colecciones líquidas.

Estos grados obtienen puntuaciones del 1 al 5 para los grados del A al E, así pacientes con un índice menor de 4 presentan una mortalidad de un 3% y de complicaciones en un 8%, mientras que los pacientes entre 4 y 5 presentan una mortalidad del 15% y un 45% de riesgo de infección.

Grados de necrosis pancreática.

- Ausencia de necrosis: Puntuación 0.
- Necrosis del 30% del páncreas: Puntuación 2.
- Necrosis del 30-50%: Puntuación 4.
- Necrosis de más del 50% del páncreas: Puntuación 5.

La TC tras administración oral e intravenosa de un medio de contraste tiene una sensibilidad del 80-95% en la detección de la necrosis pancreática y una especificidad que varía entre 50-100%. Pueden aparecer falsos positivos en pancreatitis crónica con áreas de fibrosis y falsos negativos

cuando se aplica en estadios tempranos del proceso, ya que la necrosis suele aparecer sobre las 72 horas de la enfermedad.

7. Criterios de Glasgow.

Leucocitosis $>15000/\text{mm}^3$.

Glucemia $>180 \text{ mg/dL}$.

Nitrógeno ureico $>45 \text{ mg/dL}$.

$\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$.

Calcio sérico $< 8 \text{ mg/dL}$.

Albúmina $> 3,2 \text{ g/L}$.

LDH sérica $> 600 \text{ U/L}$.

GOT y / o GPT $> 200 \text{ U/L}$.

Los defectos que muestran estos sistemas de criterios múltiples son los siguientes:

- Tardan 48 horas en ser terminados, por lo tanto algunos enfermos pierden el beneficio de recibir un tratamiento más agresivo.
- Los sistemas Ranson e Imrie no pueden repetirse secuencialmente para seguir la evolución de la enfermedad.
- Tienen un elevado porcentaje de resultados falsos positivos.
- Son sistemas complejos de realizar por lo que su utilidad se ve limitada a la práctica clínica diaria.
- No es fácil obtener todos los datos del protocolo por lo que suelen quedar incompletos y ser fuente de error.

8. Paracentesis y lavado peritoneal.

En 1977 se demostró la relación existente entre los hallazgos obtenidos por lavado peritoneal y el pronóstico de la PA. Señales de severidad son: aspiración de más de 20 ml de fluido peritoneal libre y aspiración de fluido peritoneal libre de color oscuro. (Ranson JH. 1994)

9. Marcadores bioquímicos.

Los marcadores bioquímicos vienen desempeñando un importante papel en la evaluación diagnóstico-pronóstica de la PA, tanto por su disponibilidad como por su aplicabilidad a la monitorización rutinaria, estrecha y continuada de los pacientes.

Ofrecen la alternativa de ser parámetros fácilmente cuantificables, siendo el reflejo de la intensidad del proceso inflamatorio, fundamentalmente los reactantes de fase aguda.

Se pueden determinar las sustancias que se liberan o se forman de manera secundaria al desarrollo de necrosis y/o hemorragias del tejido acinar pancreático, y además se cuantifican sustancias que están involucradas en la fisiopatología de las complicaciones de la PA.

MARCADORES BIOQUÍMICOS PRONÓSTICOS EN PANCREATITIS AGUDA.

Proteína C Reactiva (PCR).

Es una glucoproteína no presente normalmente en el suero y constituye uno de los reactantes de fase aguda inespecíficos que aparecen en infecciones y agresiones hísticas con inflamación.

Fue descubierto por interacción del suero de los pacientes que se habían recuperado de infecciones neumocócicas con el polisacárido C de esa bacteria. Se formaban floculados visibles que permitieron el estudio y la purificación de esta proteína en la década de 1940. El gen para la PCR ha sido descubierto en el cromosoma humano 1.

Mayer y cols. observaron una elevación continuada de la PCR durante más de la primera semana de enfermedad en los casos complicados por sepsis o pseudoquiste. Posteriormente Büchler y cols. encontraron una gran diferencia entre los niveles de PCR de los pacientes con necrosis pancreática y de los que presentaban PA edematosa.

Es un marcador tardío, pero si permanece elevado por encima de 11 mg/dL durante 5 días indica un mal pronóstico, complicaciones por sepsis o pseudoquiste.

Los niveles de PCR se elevan transcurridas las primeras 24 horas de evolución de la enfermedad, incrementándose de forma lineal hasta las 48-72 horas, para después disminuir paulativamente.

Radicales libres de oxígeno (RLO).

El daño en las células acinares provoca la liberación de RLO y de enzimas pancreáticas que actúan estimulando a los neutrófilos y macrófagos para la producción de más RLO, proteasas y citocinas.

Ribonucleasa y Desoxirribonucleasa pancreáticas.

La ribonucleasa es una enzima intracelular que se libera sólo y paralelamente a la muerte celular, por lo que la elevación de su actividad sérica puede ser de utilidad en la detección de la necrosis pancreática. La desventaja es que carece de especificidad y que presenta importantes problemas metodológicos.

Alfa-2-macroglobulina.

En sangre las proteasas pancreáticas son inhibidas por las antiproteasas circulantes como la α -2-macroglobulina. Es una de las proteínas no inmunoglobulinas más grandes del plasma, con un peso molecular de 725000 daltons. La pérdida en orina es por tanto evitada por su gran tamaño, por lo que alcanza niveles séricos equivalentes o superiores a la albúmina en el síndrome nefrótico.

Los niveles en suero de esta enzima disminuyen en los episodios de PA, pero más acentuadamente en los casos severos: por debajo de 15 mg/dl en las primeras 24 horas o de 25 mg/dl en las 48 horas es un índice de severidad de las PA.

Alfa-1-antitripsina.

Es el componente principal de las α ₁-globulinas que tiene la capacidad de combinarse con la tripsina e inactivarla.

Es un inhibidor de la actividad proteásica menos potente que la α -2-macroglobulina y se comporta como reactante de fase aguda positivo, presentando un comportamiento evolutivo de sus niveles séricos similar al de la PCR.

Sistema del complemento.

Como consecuencia del desequilibrio en el balance proteasa-antiproteasa peritoneal se produce la activación del sistema complemento,

ya que existe una clara evidencia de que las enzimas proteolíticas son capaces de escindir C1, C3 y C5 produciendo fragmentos biológicamente activos. En la PA los niveles séricos de C3 sufren una caída inicial mucho más acusada y mantenida en los casos severos (predominio del consumo), para posteriormente iniciarse un importante ascenso, que también termina siendo más marcado en los casos graves.

Elastasa.

La elastasa de los PMN es la enzima más destructiva, ya que produce lesión de la lámina elástica de los pequeños vasos de forma difusa, causando hemorragia y trombosis con las importantes consecuencias que ello conlleva en los distintos órganos y sistemas afectados. También puede degradar la elastina pulmonar. Además, junto con el resto de las proteasas neutrofílicas (catepsina G y D, colagenasa y gelatinasa) puede activar las cascadas de la quinina, complemento, coagulación, fibrinólisis y del ácido araquidónico llevando al paciente a una situación de fallo multiorgánico.

La concentración en plasma de elastasa PMN se eleva en las primeras horas del comienzo de los síntomas, siendo mayor aún en casos de PA severa. La relación entre la concentración en plasma de esta enzima y la severidad de la PA tiene un valor predictivo positivo del 90% y un valor predictivo negativo del 98%. Tiene una alta precisión para la detección temprana de la necrosis pancreática.

Péptido activador del tripsinógeno.

El péptido activador del tripsinógeno (TAP) se genera por una activación anormal del tripsinógeno intrapancreático, es liberado a la cavidad peritoneal y pasa a circulación, es aclarado por el riñón y excretado en la orina. Una alta concentración de TAP en orina se observa en pacientes con PA severa.

Citoquinas.

Existen evidencias recientes de que las citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-6 y el FNT- α pueden propagar la disfunción orgánica.

Las citoquinas son una familia de moléculas que operan dentro de una compleja red y que median procesos de inmunidad e inflamación.

Debido a la acción de un antígeno sobre las células del sistema inmune, son segregadas una serie de moléculas de naturaleza glicoprotéica que actúan como señal entre diferentes poblaciones de leucocitos. Estas moléculas originariamente fueron denominadas linfocinas o monocinas según fueran producidas por linfocitos o por monocitos (Dumonde DC. y cols), actualmente se acepta el nombre de *citoquinas* sin hacer distinción entre las células del sistema inmune sobre las que actúan. Hoy se sabe que también son producidas por otro tipo de células como los astrocitos, células endoteliales, queratinocitos y fibroblastos.

Las citoquinas son producidas durante las fases efectoras de la inmunidad natural y específica, siendo su secreción un proceso breve y autolimitado. Esto es debido a que no se almacenan como moléculas preformadas y a que su síntesis se inicia cada vez por una nueva transcripción de los genes que las codifican. La activación transcripcional suele ser transitoria y los ARNm que median su producción suelen ser inestables.

Con frecuencia influyen tanto en la síntesis como en la acción de otras citoquinas, pudiendo antagonizar sus acciones o bien produciendo acciones aditivas o sinérgicas. Son glicoproteínas cuyo mecanismo de acción implica la unión a receptores específicos que se encuentran en la superficie de la célula diana, teniendo efectos autocrinos, paracrinos o endocrinos.

Efectos generales de las citoquinas.

Son moléculas reguladoras de las células del sistema inmune, pero también ejercen numerosos efectos sobre una gran variedad de procesos fisiológicos. Sus acciones tienen lugar a muy bajas concentraciones debido a que los receptores de las citoquinas muestran elevada afinidad por sus ligandos, con constantes de disociación entre 10^{-10} y 10^{-12} M.

Los resultados de la acción de las citoquinas pueden ser indirectos, a través de otras citoquinas cuya síntesis estimulan al actuar sobre sus células dianas, o bien pueden tener como mecanismo de acción la expresión de receptores para citoquinas como es el caso de la inducción de receptores para IL-2 en las células T por la IL-1. La unión de las citoquinas con sus receptores en la superficie de las células está íntimamente relacionada con la respuesta biológica.

Muchas citoquinas tienen efectos pleiotrópicos actuando sobre diferentes células dianas y tejidos.

Tienen a menudo múltiples efectos diferentes sobre la misma célula diana; estos efectos pueden ser simultáneos o pueden ocurrir en franjas de tiempo diferentes.

Influyen en la síntesis de otras citoquinas conduciendo a cascadas en las que la segunda y tercera citoquina puede modular los efectos biológicos de la primera.

Citoquinas proinflamatorias.

Son la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α).

Son producidas de forma coordinada por los monocitos-macrófagos en respuesta a numerosos estímulos, y también son producidas por otro tipo de células como las células endoteliales y los fibroblastos y, en el caso de la IL-6 por los linfocitos T tras su activación por el antígeno.

FNT- α .

El FNT- α se identificó inicialmente como un mediador de necrosis tumoral presente en el suero de animales tratados con lipopolisacárido (LPS). A bajas concentraciones el LPS estimula las funciones de los fagocitos mononucleares y actúa como activador policlonal de las células B, sin embargo, concentraciones altas de LPS producen lesión tisular, coagulación intravascular diseminada (CID) y shock provocando a menudo la muerte del individuo.

La principal fuente celular de FNT es el fagocito mononuclear activado por el LPS, aunque los linfocitos T activados por el antígeno, las células NK activadas y los mastocitos activados también pueden secretarlo.

Se sintetiza como una proteína transmembrana no glucosilada, siendo la forma secretada un homotrímero. Su acción se ejerce por unión del trímero a los receptores de la superficie celular.

Las acciones biológicas del FNT dependen de la concentración del mismo en el medio. Las principales a concentraciones bajas son:

Induce la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales.

Estimula la capacidad bactericida leucocitaria.

Estimula a los fagocitos mononucleares y a otros tipos de células a producir citoquinas como la IL-1, IL-6, el propio FNT y las quimioquinas.

Tiene efecto protector frente a los virus aumentando la expresión de moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CHM), potenciando la lisis de las células infectadas por los virus por los linfocitos T citolíticos.

A concentraciones elevadas el FNT puede actuar como una hormona. Las acciones sistémicas principales son las siguientes:

Es un pirógeno endógeno que actúa a nivel hipotalámico para producir fiebre.

Estimula la secreción de IL-1 e IL-6 a la circulación.

Actúa sobre los hepatocitos para aumentar la síntesis de proteínas séricas como la proteína A sérica del amiloide. La producción de estas proteínas constituye la respuesta aguda a los estímulos inflamatorios. Se elevan los niveles de PCR con poder opsonizante, la α -2-macroglobulina, otras proteasas, el fibrinógeno y la proteína A del amiloide sérico. Disminuyen la albúmina y la transferrina.

Activa la cascada de la coagulación alterando el equilibrio entre actividades procoagulantes y anticoagulantes del endotelio vascular.

Suprime la división de la célula madre de la médula ósea.

Produce caquexia, estado caracterizado por desgaste de las células musculares y grasas.

A concentraciones extremadamente altas:

El FNT reduce el riego sanguíneo tisular al deprimir la contractilidad miocárdica. Este mecanismo implica la inducción de la enzima óxido nítrico sintetasa en los miocitos cardiacos, enzima que convierte la arginina en citrulina y NO. El NO inhibe la contractilidad miocárdica.

Reduce más aún la presión arterial y el riego sanguíneo tisular por la relajación del tono muscular liso vascular.

Produce trombosis intravascular.

Produce una caída de la glucemia a valores incompatibles con la vida debido a la utilización excesiva de glucosa por el músculo y a la incapacidad del hígado por reemplazarla.

IL-1.

La principal función de la IL-1 es la mediación de la respuesta inflamatoria del huésped en la inmunidad natural.

La producción de IL-1 por los fagocitos mononucleares puede estimularse por el LPS, por citoquinas derivadas de los macrófagos como el FNT o la propia IL-1 y mediante el contacto con linfocitos T CD4+.

Los efectos biológicos de la IL-1 son similares a los del FNT, sin embargo existen diferencias importantes entre estas citoquinas:

No produce lesión tisular por sí misma.

No produce lesiones hemorrágicas en los tumores.

La mayor parte de las líneas de células tumorales no son lisadas directamente por la IL-1 in vitro.

No comparte con el FNT la capacidad de aumentar la expresión de moléculas del CHM.

Potencia, en lugar de suprimir, la acción de los factores estimulantes de colonias (CSF) sobre las células de la médula ósea.

IL-6.

Es sintetizada por los fagocitos mononucleares, las células endoteliales, los fibroblastos y otras células en respuesta a la IL-1, y en menor grado, al FNT. También puede ser sintetizada por algunos linfocitos T activados.

Las acciones de la IL-6 son:

Estimulación de la síntesis por los hepatocitos de varias proteínas plasmáticas como el fibrinógeno que contribuyen a la respuesta de fase aguda.

Actuación como factor de proliferación sobre los linfocitos B activados en fases avanzadas de su diferenciación.

Sirve como cofactor a otras citoquinas para la proliferación precoz de células madre hematopoyéticas en la médula ósea.

Quimioquinas.

Son un conjunto de citoquinas quimiotácticas que tienen un papel crítico como iniciadoras y promotoras de las reacciones inflamatorias. Son producidas por una gran variedad de células en respuesta a estímulos exógenos (endotoxina o virus) o endógenos como las citoquinas IL-1 y FNT- α . Entre ellas destaca la **IL-8**.

La IL-8 es producida por monocitos-macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales y linfocitos T, y es un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos, basófilos y una pequeña población de linfocitos T CD4+ y CD8+. En los neutrófilos causa su activación y aumenta la expresión de integrinas, lo que determina su adhesión al endotelio facilitando su diapédesis y extravasación.

TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS AGUDA.

Más de tres cuartas partes de los pacientes con PA evolucionan bien con medidas generales, por lo que el tratamiento debe ir dirigido especialmente para aquellos pacientes donde los factores pronósticos nos indiquen una evolución desfavorable. El tratamiento se basa en medidas generales, en la vigilancia y tratamiento de las complicaciones locales y sistémicas, y en la identificación de causas tratables para evitar nuevos episodios.

Los pacientes con PA severa o aquellos con alto riesgo de desarrollar complicaciones deben ingresar en una unidad de cuidados médicos intensivos.

Entre las medidas generales están la dieta absoluta, sueroterapia y analgesia por vía intravenosa. La alimentación oral se iniciará de forma gradual, desde líquidos hasta una dieta normal, cuando el paciente no presente síntomas, los valores de amilasa sean inferiores a dos veces el valor normal y el peristaltismo se normalice.

El dolor se puede controlar con derivados pirazolónicos 2 g cada 6-8 horas por vía intravenosa o con meperidina 75-125 mg cada 4-6 horas intravenoso, intramuscular ó subcutáneo. Se evitará la morfina por tener acción espasmódica sobre el esfínter de Oddi.

Es importante la reposición del volumen y electrolitos para asegurar un buen estado hemodinámico (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, diuresis, presión venosa central, etc). Se deberá valorar de forma periódica los iones en sangre (sodio, potasio, calcio, magnesio) y el equilibrio ácido-base para su restitución. Se iniciará tratamiento con insulina cuando las cifras de glucemia sean superiores a 300 mg/dL.

El «reposo» del páncreas mediante aspiración por sonda nasogástrica que actuaría reduciendo las secreciones pancreáticas es discutido. Varios estudios controlados sobre el uso de la sonda nasogástrica en la PA indican que no mejora la evolución de la pancreatitis, no disminuye la estancia hospitalaria, ni disminuyen el dolor, y que por lo tanto, no debe ser recomendada de forma rutinaria. La sonda nasogástrica estará indicada en caso de náuseas y vómitos o en pacientes con íleo.

La nutrición parenteral total (NPT) generalmente se inicia en los pacientes con una pancreatitis aguda severa o en aquellos en los que se prevé que no iniciarán una dieta oral durante un tiempo prolongado.

No existen trabajos controlados sobre la eficacia de antiH2 o de inhibidores de la bomba de protones para la prevención de hemorragias por lesiones en la mucosa gástrica.

Es discutido actualmente el empleo de lavados peritoneales, de antibióticos profilácticos o el lavado quirúrgico de la zona en pacientes con PA sin evidencia de infección.

La realización de lavados peritoneales o quirúrgicos se basa en la disminución de la carga microbiana presente en el espacio peritoneal y en el aclaramiento de toxinas y sustancias irritantes derivadas de la inflamación presentes en el espacio peritoneal.

El empleo sistemático de antibióticos profilácticos en las PA severas es difícil recomendarlo ya que existen pocos estudios que demuestren un aumento de la supervivencia (Sainio V. Y cols. 1990), y por contra, favorecen la selección de microorganismos altamente resistentes que en última instancia son los responsables de la morbi-mortalidad de estos pacientes. Sin embargo, algunos autores recomiendan su uso de forma profiláctica en las PA severas con necrosis confirmada por TAC debido a que en algunos estudios disminuye la sepsis e incluso se intuye un descenso en la mortalidad (Balthazar E.J. 1989).

El tratamiento antibiótico está indicado cuando existe infección de la necrosis pancreática o cuando existe una fuerte sospecha no confirmada. El tratamiento antimicrobiano debe hacerse en función del resultado del cultivo del tejido necrótico, pero mientras no se dispone del mismo debe incluir cobertura frente a gramnegativos, grampositivos y anaerobios. Se elegirán aquellos antimicrobianos que alcancen concentraciones altas en tejido pancreático y peripancreático. Entre los tratamientos adecuados están imipenem / cilastina, meropenem, amoxicilina / clavulámico, piperacilina / tazobactan o una combinación de quinolonas o cefalosporinas de tercera generación con metronidazol o clindamicina (Buchler M. Y cols. 1992).

Sobre la hipótesis de que la secreción de enzimas pancreáticas sirve para mantener y aumentar la autodigestión, numerosas sustancias se han utilizado a nivel experimental y/o clínico con el objeto de interferir este proceso. Entre los fármacos utilizados están: la somatostatina, fluoracilo, glucagón, anti-H2, atropina, octeotrido y calcitonina. Su efecto terapéutico en algunos casos es discutido debido al pequeño número de pacientes o al utilizar únicamente PA leve.

Otros agentes que inhiben las proteasas pancreáticas como la aprotinina o el gabexato-mesilato deberían reducir la severidad de la pancreatitis.

Basados en la disminución de antioxidantes en los pacientes con PA, algunos grupos proponen el empleo de suplementos de vitamina E y selenio en pacientes con pancreatitis hereditaria para prevenir en este grupo el desarrollo de PA.

En caso de PA grave por litiasis biliar se debe realizar CPRE más esfinterotomía en las primeras 24-48 horas, ya que se consigue disminuir la morbi-mortalidad en estos pacientes, incluso en embarazadas.

La intervención quirúrgica precoz estaría indicada en pacientes con necrosis pancreática fulminante, shock séptico e infecciones locales (absceso, necrosis infectada). El objetivo terapéutico es el desbridamiento y limpieza de los tejidos necrosados con drenaje abierto, repetidos a intervalos variables y acompañados de lavados continuos de la cavidad retroperitoneal. La otra posibilidad quirúrgica es la misma que la anterior, pero colocando tubos de drenaje con la pared abdominal cerrada y con lavados locales.

El drenaje percutáneo de los abscesos es eficaz en menos del 50% de los casos debido a la dificultad para drenar todas las colecciones necróticas y purulentas.

Una vez resuelta la PA y sus complicaciones es importante corregir los factores etiológicos, siempre y cuando sea posible. Así, en la PA biliar se realizará colecistectomía. Se suprimirá la ingesta de alcohol en las PA alcohólica, se retirarán los fármacos o tóxicos implicados, se corregirán la causas metabólicas como la hipertrigliceridemia o hipercalcemia, etc.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

La pancreatitis aguda es una enfermedad cuya gravedad es muy variable. El 80% de los episodios son leves, recuperándose el enfermo con un sencillo tratamiento no quirúrgico, pero en un 20% de los casos, la PA es grave y la mortalidad alcanza el 50%.

La identificación precoz de los casos de PA grave tiene una gran utilidad por varias razones:

- Instaurar una estrecha vigilancia de los enfermos en una Unidad de Cuidados Intensivos.
- Aplicar tratamientos que puedan ser agresivos y costosos, y que no estén justificados en los casos leves.
- Estratificación de pacientes en subgrupos homogéneos.

Los marcadores bioquímicos desempeñan un importante papel en la evaluación pronóstica de la enfermedad, tanto por su disponibilidad como por su aplicabilidad a la monitorización rutinaria, estrecha y continuada de los pacientes.

Son reflejo de la intensidad del proceso inflamatorio.

Algunos de ellos se liberan o se forman de manera secundaria al desarrollo de necrosis y/o hemorragia del tejido acinar pancreático.

Es posible la cuantificación de los niveles circulantes de una determinada sustancia que está implicada en la fisiopatología de las complicaciones de la PA (Carballo Álvarez F. 1991).

Los objetivos que pretendemos alcanzar con la presente tesis son los siguientes:

1. Determinar aquellos marcadores bioquímicos que sean de utilidad para el pronóstico de la pancreatitis aguda grave.
2. Monitorizar de forma continuada los episodios de pancreatitis aguda grave durante las primeras 72 horas.
3. Relacionar los sistemas de cuantificación del grado de gravedad general del estado fisiológico del paciente con los marcadores bioquímicos.
4. Relacionar los sistemas de evaluación específicos de los enfermos con pancreatitis aguda con los marcadores bioquímicos.
5. Relacionar los sistemas de puntuación de fallo multiorgánico con los marcadores bioquímicos.

MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL Y MÉTODO.

SUJETOS DE ESTUDIO.

Se incluyen en el estudio todos aquellos pacientes ingresados en el área de Urgencias del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga), durante un periodo de tiempo comprendido entre Noviembre de 1997 y Octubre de 1998, diagnosticados de Pancreatitis Aguda.

El tamaño de la muestra se corresponde con la incidencia de la enfermedad en nuestro medio de 100 casos por año en Urgencias, de los cuales 40 casos ingresan en la Unidad de Medicina Intensiva (UCI). Teniendo en cuenta el porcentaje de Pancreatitis Agudas Graves (PAG) (20%), el número de las mismas es de 31 casos/ 11 meses, en un área sanitaria de 350,000 habitantes.

El número de controles sanos estuvo constituido por 10 personas cuyas muestras fueron recogidas del Banco de Sangre.

En nuestra serie el grupo de Pancreatitis Aguda tuvo una distribución por sexo del 58,06% para mujeres y del 41,94% para hombres. En cuanto a la edad el rango estuvo comprendido entre los 27 y los 82 años, con una media de $62,8 \pm 2,06$. Respecto a la etiología la prevalencia fue de un 90,3% para las de origen biliar y de un 9,7% para las de origen etílico.

La estancia media en el Hospital fue de $27,93 \pm 4,64$ días (rango desde 5 a 87 días), mientras que la estancia media en UVI fue de $8,22 \pm 1,63$ días (rango desde 0 a 35 días).

La media de horas transcurridas desde el inicio del dolor hasta el ingreso de los pacientes en el Hospital fue de $15,7 \pm 3,2$ horas (rango desde 1 hasta 72 horas).

El 77,42% de los sujetos presentó una puntuación de Ranson modificado superior o igual a 3 puntos.

La mortalidad total intrahospitalaria registrada fue de un 16,13%.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Cumplir los criterios de diagnóstico clínico de "Pancreatitis Aguda" según lo establecido en el Simposium Internacional de Pancreatitis Aguda celebrado en Atlanta en 1992 (Bradley E. 1992) en el que se define la enfermedad aguda pancreática como "un proceso inflamatorio del páncreas con posibilidad de afectación de tejidos regionales o de sistemas u órganos remotos, con un comienzo habitualmente rápido en forma de dolor abdominal superior, acompañado a menudo de vómitos, fiebre, taquicardia, leucocitosis y elevación de enzimas pancreáticas en sangre y / u orina y con hallazgos patomórficos que van desde el edema intersticial y la necrosis pancreática y peripancreática y hemorrágica".

Valores de Amilasa por encima del doble del valor normal (valor de referencia de nuestro laboratorio 220 U/L).

Adultos con más de 18 años sin enfermedad concomitante con incapacidad funcional.

ETAPAS DEL DESARROLLO DEL ESTUDIO.

PRIMERA ETAPA: INGRESO EN URGENCIAS.

Diagnóstico de Pancreatitis Aguda e identificación de la etiología mediante criterios clínicos, analíticos y de radiodiagnóstico (Ecografía abdominal).

Valoración pronóstica: Ranson, APACHE II y TAC.

Decisión de ingreso del paciente en área hospitalaria de cuidados básicos o críticos.

Libro de registro de cada caso de pancreatitis: Edad, Sexo, Etiología, Grado de gravedad.

SEGUNDA ETAPA.

Estancia en área hospitalaria de cuidados básicos.

Valoración pronóstica de Ranson de 24 y 48 horas y APACHE II a las 24, 48 y 72 horas del inicio del cuadro.

Valoración pronóstica de otros índices analíticos pronósticos.

Vigilar la función hemodinámica, renal, presencia de infección, función respiratoria y estado nutricional.

Tratamiento básico: reposo digestivo si ileo abdominal, fluidoterapia, control del dolor, soporte nutricional enteral preferentemente si inicio de movimientos intestinales y fisioterapia respiratoria.

ERCP diferida en PA idiopáticas, en las biliares en pacientes con edad avanzada o riesgo quirúrgico o en alcohólicas recidivantes.

Decisión de cirugía si la etiología es biliar pasada las dos primeras semanas.

Estancia en área hospitalaria de cuidados intensivos.

Valoración pronóstica de Ranson 24 y 48 horas y APACHE II a las 24, 48 y 72 horas del inicio del cuadro.

Valorar la función hemodinámica, renal, presencia de infección, función respiratoria y estado nutricional.

Valorar la situación catabólica y de estrés, inmunidad celular y humoral.

Tratamiento básico.

Control del dolor con analgesia peridural si procede.

Plantear drenaje del conducto torácico en las primeras 24-48 horas en pacientes obesos.

Plantear antibioterapia si existen criterios de colecistitis asociada.

ERCP en PA biliar severa, en la PA idiopática severa o en la biliar o idiopática que no mejoran durante su evolución.

Cirugía biliar si tras ERCP el paciente está inestable.

Cirugía en la no biliar si tiene evolución tórpida o complicada para el tratamiento de áreas pancreáticas infectadas.

TERCERA ETAPA: ESTANCIA EN ÁREA HOSPITALARIA DE CUIDADOS BÁSICOS TRAS EL ALTA DE LA UCI.

CUARTA ETAPA: SEGUIMIENTO EN LOS PRIMEROS MESES Y AL AÑO.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD.

Esta valoración se basa en los criterios establecidos en el Simposium Internacional de Pancreatitis Aguda celebrado en Atlanta en Septiembre de 1992. Se delimitan dos estadios de gravedad: Pancreatitis Aguda Grave y Pancreatitis Aguda Leve-Moderada.

Pancreatitis Aguda Grave: se asocia con enfermedad de otro órgano y/o complicación local tal como la presencia de necrosis, absceso o pseudoquiste. La manifestación clínica lleva consigo dolor abdominal, distensión, hipomotilidad intestinal o ausencia de motilidad, pudiendo existir masa epigástrica. Se contabilizan tres o más criterios de Ranson u 8 ó más puntos en la clasificación APACHE II.

En nuestro estudio calculamos los criterios de RANSON en las primeras 24 y 48 horas, y hallamos el APACHE II a las 24, 48 y 72 horas a todos los pacientes.

Criterios de RANSON.

AL INGRESO	PA NO BILIAR	PA BILIAR
Edad	>55 años	>70 años
Leucocitosis	> 16,000 / mm ³	> 18,000 / mm ³
Glucemia (mg/dL)	> 200	>220
LDH sérica (U/L)	> 350	> 400
GOT (AST) U/L	> 250	> 250
PRIMERAS 48 H	Caída Hcto > 10%	
	Incremento N uréico > 5%	
	PaO ₂ < 60 mm Hg	
	Calcio Sérico < 8 mg/dL	
Exceso de Bases	< -4 mEq/L	< -5 mEq/L
Secuestro de líquido	> 6 L	> 5 L

APACHE II.

D. Valoración fisiológica.

El índice de gravedad está basado en el peor de los valores de cada variable fisiológica durante un determinado tiempo de estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En nuestro caso se

determina el APACHE II en las primeras 24 horas, a las 48 horas y a las 72 horas de estancia en la UCI.

Las variables son las siguientes:

- ✓ Temperatura rectal.
- ✓ Tensión arterial sistólica.
- ✓ Tensión arterial diastólica.
- ✓ Frecuencia cardíaca.
- ✓ Frecuencia respiratoria.
- ✓ Presión arterial de oxígeno (PO₂).
- ✓ pH arterial.
- ✓ Sodio.
- ✓ Potasio.
- ✓ Creatinina.
- ✓ Hematocrito.
- ✓ Leucocitos.

E. Edad.

- ✓ Si ≤ 44 años, 0 puntos.
- ✓ Si 45-54 años, 2 puntos.
- ✓ Si 55-64 años, 3 puntos.
- ✓ Si 65-74 años, 5 puntos.
- ✓ Si ≥ 75 años, 6 puntos.

F. Enfermedad crónica severa.

Si el paciente tiene historia de insuficiencia grave de un órgano o sistema o está inmunodeprimido se puntúa de la siguiente manera:

- En el caso de pacientes no quirúrgicos o que han sufrido cirugía urgente: 5 puntos.
- Pacientes con cirugía electiva: 2 puntos.

La insuficiencia orgánica o el estado de inmunosupresión deben de existir antes del ingreso hospitalario y cumplir los siguientes criterios:

Hígado: Cirrosis diagnosticada por biopsia y documentada por hipertensión portal; episodios de hemorragia digestiva alta atribuidos a hipertensión portal; episodios previos de insuficiencia hepática/encefalopatía/coma.

Cardiovascular: Clase IV de la New York Heart Association.

Respiratorio: Enfermedad crónica obstructiva-restrictiva o vascular que produzca restricción severa al ejercicio, por ejemplo incapacidad para subir escaleras o hacer labores domésticas; o documentada hipoxia crónica, hipercapnia, hipertensión pulmonar severa (> 40 mmHg) o dependencia de un respirador.

Renal: En programa de diálisis crónica.

Inmunodepresión: Pacientes que han recibido fármacos que suprimen la resistencia a la infección, quimioterapia, radiación, dosis altas de esteroides de forma crónica o aguda, o pacientes con leucemia, linfoma o SIDA.

El **APACHE II** se calcula sumando **A + B + C**.

FALLO MULTIORGÁNICO (FMO).

El fallo multiorgánico se define por la existencia de Shock (presión sistólica inferior a 90 mm Hg), Insuficiencia renal (con niveles de creatinina de 2 mg/dL ó 177 μ moles/L), Insuficiencia respiratoria (PO₂ de 60 mm Hg o inferior), Hemorragia intestinal (más de 500 ml/24 h). Aparecen complicaciones sistémicas como la CID (plaquetas < 100000/mm³, fibrinógeno inferior a 1g/l, productos de degradación del fibrinógeno superiores a 80 μ g/mL) o Disturbio metabólico severo (descenso del calcio a 7,5 mg/dL) (Marshall, J. C., Cook, D. J. y cols. 1995).

Las complicaciones locales a nivel de la glándula consisten en la presencia de necrosis, pseudoquistes o abscesos. La necrosis puede ser focal o difusa y son áreas de parénquima pancreático no viables. El

pseudoquiste es una colección de fluidos pancreáticos rodeados por una pared de tejido de granulación o fibrótico. El absceso es una colección purulenta que suele encontrarse en las proximidades del páncreas.

Pancreatitis Aguda Leve-Moderada: en ella encontramos una mínima disfunción orgánica y una eventual recuperación. Aparece edema intersticial y pueden existir pequeñas áreas de necrosis parenquimatosa.

CRITERIOS RADIOLÓGICOS DE ESTRATIFICACIÓN DE LAS PAG.

El eje central del enfoque radiológico del estudio del paciente con PA radica en la utilización de la Tomografía Computerizada (TC).

La valoración clínica de la gravedad por métodos de imagen se establece según la clasificación de Balthazar, existiendo cinco grados de afectación por TAC según el grado de extensión del proceso.

- Grado A: Páncreas de apariencia normal. No necrosis.
- Grado B: Hipertrofia focal o difusa del páncreas. No necrosis.
- Grado C: Inflamación del páncreas y de la grasa peripancreática. Necrosis < 25%.
- Grado D: Una colección líquida o flemón. Necrosis 25 - 50%.
- Grado E: Dos o más colecciones líquidas. Necrosis > 50%.

La TAC se realiza a todos los enfermos del grupo de estudio con criterios pronósticos de gravedad según la clasificación de RANSON.

MÉTODO DE RECOGIDA DE MUESTRAS Y TRANSPORTE.

La extracción de muestras de sangre venosa se realiza a los pacientes en la consulta de urgencias, utilizándose para la recogida dos tubos con separador de suero para las determinaciones bioquímicas y dos tubos con AEDT-K₃, uno para el estudio hematológico y el segundo para la determinación cuantitativa de Elastasa. Tras comprobar la retracción del coágulo, los tubos para las determinaciones bioquímicas se centrifugan a 3000 rpm durante 10 minutos, obteniéndose el suero/plasma que se alícuota y se guarda en cámara frigorífica a -20°C hasta la posterior realización de las determinaciones específicas.

Los parámetros de urgencias se realizan en el mismo momento de recogida de muestras.

Las determinaciones hematológicas se hacen de forma inmediata a la extracción de sangre.

MÉTODO ANALÍTICO.

Las determinaciones analíticas de urgencias se realizan en el analizador COBAS INTEGRA 700 (ROCHE), determinándose glucemia, función hepática, renal, amilasa, LDH, proteínas totales, calcio y electrolitos.

Los hemogramas se determinan en contador hematológico (ROCHE).

1. Elastasa.

Se utiliza un inmunoensayo homogéneo sobre partículas de látex para la determinación cuantitativa de Elastasa-PMN en plasma, Ecoline® (MERCK). El ensayo se realiza en el analizador automático COBAS MIRA (ROCHE).

El fundamento de la técnica: la presencia del complejo Elastasa- α_1 proteinasa inhibidor en la muestra a examinar, interacciona con las

partículas de látex, recubiertas de anticuerpos anti-Elastasa, produciéndose la aglutinación de las mismas.

El aumento en la turbidez se mide fotométricamente. La turbidez producida es proporcional a la concentración de Elastasa.

Intervalo de referencia: 29-86 µg/L a +37°C.

2. Interleuquina-6 (IL-6).

Se determina mediante enzimo-inmunoanálisis quimioluminiscente en el analizador automático INMULITE (DPC-DIPESA).

Fundamento de la técnica: existe una fase sólida constituida por bolas de poliestireno recubiertas por anticuerpos anti-IL-6. Esta fase sólida se incuba con la muestra del paciente y un segundo anticuerpo monoclonal conjugado con Fosfatasa alcalina dirigido contra otro epítipo distinto del primero, ésto da lugar a la formación de un complejo tipo sándwich. A continuación, se añade el sustrato quimioluminiscente, que en este caso se trata del éster fosfato de Adamantil-dioxetano, que se hidrolizará conduciendo a un intermediario inestable que produce emisión de luz. La cantidad de luz producida es proporcional a la concentración de IL-6 en la muestra.

Intervalo de referencia: no detectable a 11,3 pg/ml.

3. Interleuquina-8 (IL-8).

Se utiliza para su determinación el mismo método que para la determinación de IL-6.

Intervalo de referencia: no detectable a 62 pg/ml.

4. Factor de Necrosis Tumoral (FNT- α).

Mismo método que el anterior.

Intervalo de referencia: no detectable a 8,1 pg/ml.

5. Proteína C Reactiva (PCR).

Se analiza en el sistema inmunoquímico IMMAGE™ de Beckman.

Fundamento de la técnica: El análisis mide la velocidad de incremento de la dispersión de la luz producida por las partículas suspendidas en la solución, resultantes de los complejos formados durante una reacción antígeno-anticuerpo.

Intervalo de referencia: < 0,8 mg/dL.

6. Factores de Complemento C3 y C4.

Se analiza mediante método nefelométrico en el equipo BN II (Behring).

Fundamento de la técnica: Los factores del complemento contenidos en el suero humano forman con anticuerpos específicos, por medio de una reacción inmunoquímica, inmunocomplejos que pueden dispersar un rayo de luz incidente. La intensidad de luz dispersada es proporcional a la concentración del correspondiente factor de complemento en la muestra. La valoración se efectúa por comparación con un estándar de concentración conocida.

Intervalo de referencia: C3 90 – 180 mg/dL.

C4 10 – 40 mg/dL.

7. Albúmina.

La albúmina es la proteína plasmática presente en mayor cantidad y corresponde normalmente a más de la mitad del contenido total de proteínas del suero. La albúmina se forma principalmente en el hígado y sirve como proteína de transporte y de fijación de calcio, ácidos grasos, bilirrubina, hormonas, vitaminas, elementos trazas y medicamentos.

Concentraciones bajas de albúmina en suero se presentan como consecuencia de una síntesis defectuosa del hígado o de pérdidas cuantiosas de proteínas. La concentración de albúmina en suero tiene un significado pronóstico para la mortalidad de los pacientes de edad avanzada que se encuentran hospitalizados.

Se utiliza para su determinación el mismo método que para la determinación de C3 y C4.

Intervalo de referencia: 3500 – 5200 mg/dL.

8. Prealbúmina.

Mismo método que el anterior.

Intervalo de referencia: 20 – 40 mg/dL.

9. α_1 –Antitripsina.

Mismo método que el anterior.

Intervalo de referencia: 90 –200 mg/dL.

10. Haptoglobina.

La Haptoglobina es una proteína que se une a la hemoglobina que queda libre después de la lisis de los eritrocitos. Una mayor liberación de hemoglobina mediante la hemólisis intravascular produce una disminución de la concentración de haptoglobina que puede llevar hasta su consumo total en hemólisis graves.

Mismo método que el anterior.

Intervalo de referencia: 30 – 200 mg/dL.

11. Ceruloplasmina.

Mismo método que el anterior.

Intervalo de referencia: 20 – 60 mg/dL.

MÉTODO ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico de la información se ha realizado en primer lugar un análisis descriptivo con la intención de obtener una idea global sobre los datos de la muestra, obteniendo las medidas de centralización media y mediana y desviación típica para las variables cuantitativas y las distribuciones de frecuencia para las de tipo cualitativo.

En el análisis inferencial para identificar las características relacionadas con el Ranson, el Apache y el Fallo Multiorgánico, dependiendo del tipo de variable, hemos hecho uso de los siguientes tests:

- ✓ **Variables cuantitativas:** t-student o Análisis de Varianza cuando podía asumirse la distribución Normal y Mann Withney o Kruskal Wallis en otros casos.
- ✓ **Variables cualitativas:** Test chi-cuadrado. Se han tenido en cuenta las condiciones de validez del test.

Se considera que existe significación estadística cuando el error alfa sea menor de 0,05.

Para el estudio estadístico se realizan varios grupos de pacientes:

I. Ranson 24 horas.

Pacientes con 2 o menos criterios de Ranson.

Pacientes que tienen de 3 a 5 criterios.

II. Ranson 48 horas.

Pacientes con 4 o menos criterios de Ranson.

Pacientes con 5 a 11 criterios.

III. APACHE.

Pacientes con 7 o menos puntuación.

Pacientes con una puntuación de APACHE de 8 a 40.

IV. Fallo Multiorgánico (FMO).

Pacientes con 2 o menos puntuación de FMO.

Pacientes con 2 o más puntuación de FMO.

V. TAC.

Los criterios del TAC se agrupan de la siguiente forma:

- Grupo 1: Puntuaciones de TAC 1 y 2.
- Grupo 2: Puntuaciones de TAC 3 y 4.
- Grupo 3: Puntuaciones de TAC 5.

VI. Resultado.

Los pacientes se dividen en dos grupos según el resultado final:

Pacientes que fallecen.

Pacientes que son dados de alta.

RESULTADOS

RESULTADOS.

En nuestra serie el grupo de Pancreatitis Aguda tuvo una distribución por sexo del 58,06% para mujeres y del 41,94% para hombres. Ver Figura 1.

En cuanto a la edad el rango estuvo comprendido entre los 27 y los 82 años, con una media de $62,8 \pm 2,06$.

Respecto a la etiología la prevalencia fue de un 90,3% para las PA de origen biliar y de un 9,7% para las PA de origen etílico. Ver Figura 2.

La estancia media en el Hospital fue de $27,93 \pm 4,64$ días (rango desde 5 a 87 días), mientras que la estancia media en UVI fue de $8,22 \pm 1,63$ días (rango desde 0 a 35 días).

La media de horas transcurridas desde el inicio del dolor hasta el ingreso de los pacientes en el Hospital fue de $15,7 \pm 3,2$ horas (rango desde 1 hasta 72 horas).

El 77,42% de los sujetos presentó una puntuación de Ranson modificado superior o igual a 3 puntos.

La mortalidad total intrahospitalaria registrada fue de un 16,13%.

RELACIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DE EVALUACIÓN ESPECÍFICOS DE LOS ENFERMOS CON PANCREATITIS AGUDA (RANSON) CON LAS VARIABLES CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 horas con las variables cualitativas se expresan en la Tabla I.

Tabla I. Ranson 24 h. y Variables Cualitativas.

RANSON 24 H.	SEXO		OPERACIÓN		COMPLICACIONES		ETIOLOGÍA		RESULTADOS		TAC		
	Hombre %	Mujer %	Si %	No %	Si %	No %	Biliar %	Etílica %	Muerte %	Alta %	Grupo 1 %	Grupo 2 %	Grupo 3 %
≤ 2. N=7	14,3	85,7	71,4	28,6	28,6	71,4	85,7	14,3	0	100	57,1	28,6	14,3
>2. N=23	47,8	52,2	69,6	30,4	65,2	34,8	91,3	8,7	21,7	78,3	26,1	26,1	47,8
p***	0,113; $\pi=2,5$		0,925. NS		0,087; $\pi=2,935$		0,666. NS		0,177; $\pi=1,8$		0,215; $\pi=3,075$		

p*** (Prueba de chi-cuadrado de Pearson).

Ver Figura 2.

1. Ranson de 24 horas y Sexo.

El 14,3% de los pacientes con un índice de Ranson menor o igual que 2 fueron hombres, mientras que el 85,7% fueron mujeres.

El 47,8% de los pacientes con un índice de Ranson de 3 a 5 fueron hombres, siendo el 52,2% de los mismos mujeres.

Esta asociación no es estadísticamente significativa ($p=0,113$; $\pi=2,15$) aunque la tendencia es que en el grupo de pacientes con Ranson > 2 haya un mayor porcentaje de hombres que de mujeres (91,7% vs. 66,9%).

2. Ranson de 24 horas y Complicaciones.

El 28,6% de los pacientes con 2 o menos criterios de Ranson presentaba complicaciones frente al 71,4% de los mismos que no las presentaban.

El 65,2% de los pacientes con índice de Ranson de 3 a 5 presentaba complicaciones frente a un 34,8% que no las presentaba.

Esta relación se acerca a la significancia estadística ($p=0,087$; $\pi=2,935$).

Ver Figura 3.

3. Ranson de 24 horas y Resultado.

El 100% de los pacientes con índice de Ranson ≤ 2 reciben el alta domiciliaria, mientras que en los pacientes con índice de Ranson > 2 un 78,3% recibió el alta y un 21,7% falleció.

Esta asociación no es estadísticamente significativa ($p=0,177$; $\pi=1,8$) debido al reducido número de pacientes, pero se pone de manifiesto que los pacientes con Ranson de 24 h. con menos de tres criterios tienen mejor pronóstico que aquellos con más de tres criterios. Ver Figura 3.

4. Ranson de 24 horas y TAC.

Los pacientes con Ranson de 24 h. ≤ 2 se agruparon de la siguiente forma según el grado de TAC: 57,1% en el grupo 1 (TAC con grado A y B), 28,6% en el grupo 2 (TAC con grados C y D) y 14,3% en el grupo 3 (TAC con grado E).

Los pacientes con Ranson de 24 h. > 2 se agruparon de la siguiente forma: 26,1% en el grupo 1, 26,1% en el grupo 2 y 47,8% en el grupo 3.

Esta relación se acerca a la significancia estadística ($p=0,215$; $\pi=3,075$). Ver Figura 4.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 48 horas con las variables cualitativas se expresan en la Tabla II.

Tabla II. Ranson 48 h. y Variables Cualitativas.

Ranson 48 H.	SEXO		OPERACIÓN		COMPLICACIONES		ETIOLOGÍA		RESULTADOS		TAC		
	Hombre %	Mujer %	Si %	No %	Si %	No %	Biliar %	Etilica %	Muerte %	Alta %	Grupo 1 %	Grupo 2 %	Grupo 3 %
≤ 4 . N=9	22,2	77,8	66,7	33,3	22,2	77,8	88,9	11,1	0	100	77,8	22,2	0
>4 . N=21	47,6	52,4	71,4	28,6	71,4	28,6	90,5	9,5	23,8	76,2	14,3	28,6	57,1
p^{***}	0,193; $\pi=1,693$		0,794. NS		0,013		0,894. NS		0,109. $\pi=2,5$		0,002		

p^{***} (Prueba de chi-cuadrado de Pearson).

Ver Figura 5.

1. Ranson de 48 horas y Sexo.

El 22,2% de los pacientes con un índice de Ranson menor o igual de 4 fueron hombres, mientras que el 77,8% eran mujeres.

El 47,6% de los pacientes con un índice de Ranson de 5 a 11 fueron hombres, siendo el 52,4% mujeres ($p=0,193$; $\pi=1,693$). Esta relación no es estadísticamente significativa aunque la tendencia es a encontrar mayor porcentaje de varones que de mujeres en el grupo de Ranson de 48 h. > 3 .

2. Ranson de 48 horas y Complicaciones.

Los pacientes con un índice de Ranson a las 48 horas ≤ 4 presentaron complicaciones en un 22,2% de los casos, frente a un 77,8% que no las presentaron. Sin embargo, en aquellos pacientes con índice de Ranson de 5 a 11 la relación se invierte; el 71,4% de los pacientes presentó complicaciones frente a un 28,6% que no las presentó ($p=0,013$).

3. Ranson de 48 horas y TAC.

El 77,8% de los pacientes con índice de Ranson de 48 horas ≤ 4 , se encontraba situado en el grupo 1 de TAC (TAC de grados A y B), mientras que el 22,2% de los pacientes estaba en el grupo 2 (TAC de grados C y D).

El 14,3% de los pacientes con índice de Ranson de 5 a 11 se encuentra en el grupo 1, el 28,6% en el grupo 2 y el 57,1% de los mismos en el grupo 3 (TAC de grado E).

Esta asociación es estadísticamente significativa ($p=0,002$). Ver Figura 6.

4. Ranson de 48 horas y Resultado.

El 100% de los pacientes con índice de Ranson ≤ 4 reciben el alta domiciliaria, mientras que en los pacientes con índice de Ranson > 4 un 76,2% recibió el alta y un 23,8% falleció ($p=0,177$; $\pi=2,571$). Esta asociación se acerca a la significancia estadística.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las variables cuantitativas se expresan en las Tablas III y IV respectivamente.

Tabla III. Ranson de 24 h. y Variables Cuantitativas.

RANSON 24 H	EDAD. (Años)			DIAS ESTANCIA UCI			DIAS ESTANCIA HOSPITAL			INICIO DOLOR- INGRESO. (Horas)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=7	48,0	15,98	51	16,0	16,8	10	22,7	15,3	20	18,7	24,4	9
> 2 . N=23	67,3	8,6	66	9,6	7,9	6,5	36,9	40,5	18	15,4	16,3	12
p*	0,004			0,606. NS			0,701. NS			0,811. NS		
p**	0,018			0,579. NS								

p* Prueba de Mann-Whitney.

p** Prueba T.

Tabla IV. Ranson de 48 h. y Variables Cuantitativas.

RANSON 48 H	EDAD. (Años)			DIAS ESTANCIA UCI			DIAS ESTANCIA HOSPITAL			INICIO DOLOR- INGRESO. (Horas)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4 . N=9	54,2	19,5	54	5,0	3,37	3,5	18,9	5,9	20	17,2	21,7	9
> 4 . N=21	66,4	7,7	66	11,4	9,5	7	39,8	42,2	18	15,7	16,8	12
p*	0,056. Z=-1,9			0,096. Z=-1,7			0,594. NS			0,859. NS		
p**	0,102. t=-1,8			0,205. t=-2,4								

p* Prueba de Mann-Whitney.

p** Prueba T.

1. Ranson de 24 horas y Edad.

La edad media de los pacientes con Ranson ≤ 2 fue de 48,0 años, mientras que la de los pacientes con Ranson > 2 fue de 67,26 años ($p=0,018$)**, ($p=0,004$)*.

2. Ranson de 48 horas y Edad.

La edad media de los pacientes con Ranson ≤ 4 fue de 54,2 años, mientras que la de los pacientes con Ranson > 4 fue de 66,4 años ($p=0,056$; $Z=-1,9$), ($p=0,102$; $t=-1,8$).

3. Ranson de 48 horas y Días de estancia en UCI.

La media de los días de estancia en UCI de los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 fue de 5,0 días. Los pacientes con Ranson > 4 tuvieron una estancia media de 11,38 días ($p=0,096$; $Z=-1,7$), ($p=0,205$; $t=-2,4$).

4. Ranson de 48 horas y Puntuación de Fallo Multiorgánico.

La puntuación de FMO para los pacientes con Ranson ≤ 4 fue de 0,50, mientras que la de los pacientes con Ranson > 4 fue de 5,95 ($p=0,000$)**.

RELACIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DE CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE GRAVEDAD GENERAL DEL ESTADO FISIOLÓGICO DEL PACIENTE (APACHE II) CON VARIABLES CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS.

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II con las variables cualitativas se muestran en las Tablas V, VI y VII.

Tabla V. APACHE II 24 h. y Variables Cualitativas.

APACHE 24 H.	SEXO		OPERACIÓN		COMPLICACIONES		ETIOLOGÍA		RESULTADOS		TAC		
	Hombre %	Mujer %	Si %	No %	Si %	No %	Biliar %	Ética %	Muerte %	Alta %	Grupo 1 %	Grupo 2 %	Grupo 3 %
≤ 7. N=7	14,3	85,7	85,7	14,3	0	100	85,7	14,3	0	100	85,7	14,3	0
> 7. N=23	47,8	52,2	65,2	34,8	73,9	26,1	91,3	8,7	21,7	78,3	17,4	30,4	52,2
p***	0,113; π=2,516		0,300. NS		0,001.		0,666. NS		0,177. π=1,8		0,003		

p*** Prueba de chi-cuadrado de Pearson.

Ver Figura 7.

1. APACHE II de 24 horas y Sexo.

El 14,3% de los pacientes estudiados con APACHE II ≤ 7 fueron hombres, mientras que el 85,7% fueron mujeres. Cuando el APACHE II fue > 7 , el 47,8% eran hombres y el 52,2% mujeres.

Esta relación no es estadísticamente significativa ($p=0,113$; $\pi=2,516$) por el reducido número de casos, aunque se observa mayor porcentaje de hombres que de mujeres en el grupo de pacientes con APACHE II de 24 h. > 7 (91,7% vs. 66,7%).

2. APACHE II de 24 horas y Complicaciones.

Cuando el APACHE II fue ≤ 7 , ninguno de los pacientes de estudio presentó complicaciones, mientras que cuando el APACHE II de 24 horas fue > 7 , el 73,9% de ellos tuvo complicaciones y sólo el 26,1 de los

pacientes no las presentó. Esta asociación fue estadísticamente significativa ($p=0,001$).

3. APACHE II de 24 horas y TAC.

El 85,7% de los pacientes con APACHE II ≤ 7 , se encuentra situado en el grupo 1 de TAC (TAC de grados A y B), mientras que el 14,3% de los pacientes estaba en el grupo 2 (TAC de grados C y D).

El 17,4% de los pacientes con APACHE II > 7 se encuentra en el grupo 1, el 30,4% en el grupo 2 y el 52,2% de los mismos en el grupo 3 (TAC de grado E).

Esta asociación es estadísticamente significativa ($p=0,003$). Ver Figura 8.

4. APACHE II de 24 horas y Resultado.

El 100% de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 recibieron el alta domiciliaria, mientras que en los pacientes con APACHE II > 7 un 21,7% falleció y un 78,3% recibieron el alta. Esta relación es clínicamente significativa aunque no estadísticamente ($p=0,177$; $\pi=1,826$).

Tabla VI. APACHE II 48 h. y Variables Cualitativas.

APACHE 48 H.	SEXO		OPERACIÓN		COMPLICACIONES		ETIOLOGÍA		RESULTADOS		TAC		
	Hombre %	Mujer %	Si %	No %	Si %	No %	Biliar %	Etílica %	Muerte %	Alta %	Grupo 1 %	Grupo 2 %	Grupo 3 %
≤ 7 . N=11	27,3	72,7	63,6	36,4	18,2	81,8	90,9	9,1	0	100	72,7	18,2	9,1
> 7 . N=19	47,4	52,6	73,7	26,3	78,9	21,1	89,5	10,5	26,3	73,7	10,5	31,6	57,9
p***	0,279. $\pi=1,2$		0,563. NS		0,001		0,900. NS		0,062.		0,002		

p*** Prueba de chi-cuadrado de Pearson.

Ver Figura 9.

1. APACHE II de 48 horas y Sexo.

El 27,3% de los pacientes con APACHE II ≤ 7 fueron hombres, mientras que el 72,7% fueron mujeres. Cuando el APACHE II fue > 7 , el 47,4% eran hombres y el 52,6% mujeres.

Esta asociación es clínicamente significativa ($p=0,279$; $\pi=1,172$), observándose un mayor porcentaje de hombres que de mujeres en el grupo de pacientes con APACHE II de 48 h. > 7 (75% vs. 55,6%).

2. APACHE II de 48 horas y Complicaciones.

El 18,2% de los pacientes estudiados con APACHE II ≤ 7 presentaban complicaciones, mientras que el 81,8% no las presentaba. Sin embargo, cuando el APACHE II era > 7 la relación se invertía. El 78,9% tenía complicaciones y un 21,1% no las presentaba. Esta asociación es estadísticamente significativa ($p=0,001$).

3. APACHE II de 48 horas y TAC.

El 72,7% de los pacientes con APACHE II ≤ 7 , se encuentra situado en el grupo 1 de TAC (grados A y B), mientras que el 18,2% de los pacientes estaba en el grupo 2 (TAC de grados C y D) y el 9,1% en el grupo 3 (TAC de grado E).

El 10,5% de los pacientes con APACHE II > 7 se encuentra en el grupo 1, el 31,6% en el grupo 2 y el 57,9% de los mismos en el grupo 3. Esta asociación es estadísticamente significativa ($p=0,002$). Ver Figura 10.

4. APACHE II de 48 horas y Resultado.

El 100% de los pacientes con APACHE II ≤ 7 recibieron el alta domiciliaria, mientras que en los pacientes con APACHE II de 8 a 40 un 26,3% falleció y un 73,7% tuvo el alta ($p=0,062$).

Tabla VII. APACHE II 72 h. y Variables Cualitativas.

APACHE 72 H.	SEXO		OPERACIÓN		COMPLICACIONES		ETIOLOGÍA		RESULTADOS		TAC		
	Hombre %	Mujer %	Si %	No %	Si %	No %	Biliar %	Ética %	Muerte %	Alta %	Grupo 1 %	Grupo 2 %	Grupo 3 %
≤7. N=13	23,1	76,9	69,2	30,8	30,8	69,2	92,3	7,7	0	100	61,5	23,1	15,4
>7. N=17	52,9	47,1	70,6	29,4	76,5	23,5	88,2	11,8	29,4	70,6	11,8	29,4	58,8
P***	0,098. $\pi=2,7$		0,936. NS		0,012		0,713. NS		0,032		0,011		

p*** Prueba de chi-cuadrado de Pearson.

Ver Figura 11.

1. APACHE II de 72 horas y Sexo.

El 23,1% de los pacientes con APACHE II ≤ 7 fueron hombres, mientras que el 76,9% fueron mujeres. Cuando el APACHE II fue > 7 , el 52,9% eran hombres y el 47,1% mujeres.

Esta relación se acerca a la significancia estadística ($p=0,098$; $\pi=2,738$)***, observándose un mayor porcentaje de hombres que de mujeres en los pacientes con APACHE II de 72 h. > 7 (75% vs. 44,4%).

2. APACHE II de 72 horas y Complicaciones.

Cuando el APACHE II es ≤ 7 , el 30,8% de los pacientes de estudio presentó complicaciones frente a un 69,2% que no las presentó, mientras que cuando el APACHE II de 72 horas era > 7 , el 76,5% de ellos tuvo complicaciones y sólo el 23,5% de los pacientes no las presentó. Esta asociación es estadísticamente significativa ($p=0,012$).

3. APACHE II de 48 horas y TAC.

El 61,5% de los pacientes con APACHE II ≤ 7 , se encuentra situado en el grupo 1 de TAC, mientras que el 23,1% de los pacientes estaba en el grupo 2 y el 15,4% en el grupo 3.

El 11,8% de los pacientes con APACHE II > 7 se encuentra en el grupo 1, el 29,4% en el grupo 2 y el 58,8% de los mismos en el grupo 3. Esta asociación es estadísticamente significativa ($p=0,011$). Ver Figura 12.

4. APACHE II de 72 horas y Resultado.

El 100% de los pacientes con APACHE II ≤ 7 tuvieron el alta domiciliaria, mientras que en los pacientes con APACHE II de 8 a 40 un 29,4% falleció y un 70,6% tuvieron el alta. Esta relación es estadísticamente significativa ($p=0,032$).

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II con las variables cuantitativas se muestran en las Tablas VIII, IX y X.

Tabla VIII.

APACHE 24 H	EDAD. (Años)			DIAS ESTANCIA UCI			DIAS ESTANCIA HOSPITAL			INICIO DOLOR- INGRESO. (Horas)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 N=7	51,0	20,1	51,0	8,0	2,8	8,0	20,6	8,18	21,0	19,6	24,0	11,0
> 7 N=23	66,4	8,1	66,0	10,6	9,5	7,0	37,5	40,8	18,0	15,1	16,4	12,0
p*	0,054. Z=-1,9			0,807. NS			0,924. NS			0,631. NS		
p**	0,092. t=-1,9			0,711. NS								

p* Prueba de Mann-Whitney.

p** Prueba T.

1. APACHE II de 24 horas y Edad.

La edad media de los pacientes con APACHE II ≤ 7 fue de 51,0 años, mientras que la de los pacientes con APACHE II > 7 fue de 66,35 años ($p=0,092$; $t=-1,9$), ($p=0,054$; $Z=-1,9$).

2. APACHE II de 24 horas y Puntuación de Fallo Multiorgánico.

La puntuación de FMO para los pacientes con APACHE II ≤ 7 fue de 0,33, mientras que la puntuación de los pacientes con APACHE II > 7 fue de 5,48 ($p=0,000$)**.

Tabla IX.

APACHE 48 H	EDAD. (Años)			DIAS ESTANCIA UCI			DIAS ESTANCIA HOSPITAL			INICIO DOLOR- INGRESO. (Horas)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 N=11	55,9	17,3	59,0	5,5	2,7	5,0	18,7	7,4	20,0	21,5	25,9	11,0
> 7 N=19	66,7	8,6	66,0	11,9	9,9	7,0	42,2	43,6	18,0	13,1	11,3	12,0
p*	0,085. Z=-1,7			0,138. Z=-1,5			0,420. NS			0,553. NS		
p**	0,075. t=-2,5			0,019								

p* Prueba de Mann-Whitney.

p** Prueba T.

1. APACHE II de 48 horas y Edad.

La edad media de los pacientes con APACHE II ≤ 7 fue de 55,9 años, mientras que la de los pacientes con APACHE II > 7 fue de 66,7 años ($p=0,075$; $t=-2,5$), ($p=0,085$; $Z=-1,7$).

2. APACHE II de 48 horas y Días de estancia en UCI.

La media de los días de estancia en UCI de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 fue de 5,50 días. Los pacientes con APACHE II > 7 tuvieron una estancia media de 11,89 días ($p=0,019$)**.

3. APACHE II de 48 horas y Puntuación de Fallo Multiorgánico.

La puntuación de FMO para los pacientes con APACHE II ≤ 7 fue de 1,30, la puntuación de los pacientes con APACHE II > 7 fue de 6,12 ($p=0,005$)**.

Tabla X.

APACHE 72 H	EDAD. (Años)			DIAS ESTANCIA UCI			DIAS ESTANCIA HOSPITAL			INICIO DOLOR- INGRESO. (Horas)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 N=13	56,8	16,0	59,0	8,75	9,3	6,0	24,7	19,6	21,0	20,3	24,4	11,0
> 7 N=17	67,4	8,9	67,0	11,1	9,2	7,0	40,4	44,9	18,0	13,0	11,0	12,0
p*	0,048			0,406.NS			0,934. NS			0,650. NS		
p**	0,029			0,555. NS								

p* Prueba de Mann-Whitney.

p** Prueba T.

1. APACHE II de 72 horas y Edad.

La edad media de los pacientes con APACHE II ≤ 7 fue de 56,77 años, mientras que la de los pacientes con APACHE II > 7 fue de 67,35 años ($p=0,029$)**, ($p=0,048$)*.

2. APACHE II de 72 horas y Puntuación de Fallo Multiorgánico.

La puntuación de FMO para los pacientes con APACHE II ≤ 7 es de 1,75 \pm 0,93, la puntuación de los pacientes con APACHE II > 7 es de 6,40 \pm 1,41 ($p=0,011$)**.

RELACIÓN DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE FALLO MULTIORGÁNICO CON LAS VARIABLES CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS.

Los resultados obtenidos al relacionar los sistemas de puntuación de fallo multiorgánico con las variables cualitativas se muestran en la Tabla XI.

Tabla XI.

FMO	SEXO		OPERACIÓN		COMPLICACIONES		ETIOLOGÍA		RESULTADOS		TAC		
	Hombre %	Mujer %	Si %	No %	Si %	No %	Biliar %	Ética %	Muerte %	Alta %	Grupo 1 %	Grupo 2 %	Grupo 3 %
≤2. N=13	20,0	80,0	66,7	33,3	33,3	66,7	93,3	6,7	0	100	53,3	40,0	6,7
>2. N=17	66,7	33,3	66,7	33,3	91,7	8,3	83,3	16,7	33,3	66,7	8,3	8,3	83,3
P ^{***}	0,014		1,000		0,002		0,411		0,015		0,000		

p*** Prueba de chi-cuadrado de Pearson.

Ver Figura 13.

1. Fallo multiorgánico y Sexo.

El 20% de los pacientes con puntuación de fallo multiorgánico ≤ 2 fueron hombres, mientras que el 80% eran mujeres. Cuando el fallo multiorgánico es mayor de 2, el 66,7% son hombres y el 33,3% son mujeres. Esta relación es estadísticamente significativa ($p=0,014$).

2. Fallo multiorgánico y Complicaciones.

El 33,3% de los pacientes con fallo multiorgánico ≤ 2 presentó complicaciones, mientras que el 66,7% no las presentó. Cuando el fallo multiorgánico es mayor de 2, el 91,7% tenía complicaciones y el 8,3% no, invirtiéndose el resultado. Esta relación es estadísticamente significativa ($p=0,002$).

3. Fallo multiorgánico y TAC.

El 53,3% de los pacientes con $FMO \leq 2$, se encuentra situado en el grupo 1 de TAC, mientras que el 40,0% de los pacientes está en el grupo 2 y el 6,7% en el grupo 3.

El 8,3% de los pacientes con $FMO > 2$ se encuentra en el grupo 1, el 8,3% en el grupo 2 y el 83,3% de los mismos en el grupo 3. Esta asociación es estadísticamente significativa ($p=0,000$). Ver Figura 14.

4. Fallo multiorgánico y Resultado.

El 100% de los pacientes con $FMO \leq 2$ tienen el alta domiciliaria, mientras que en los pacientes con $FMO > 2$ un 33,3% falleció y un 66,7% tiene el alta. Esta relación es estadísticamente significativa ($p=0,015$).

Los resultados obtenidos al relacionar los sistemas de puntuación de fallo multiorgánico con las variables cuantitativas se muestran en la Tabla XII.

Tabla XII.

FMO	EDAD. (Años)			DIAS ESTANCIA UCI			DIAS ESTANCIA HOSPITAL			INICIO DOLOR-INGRESO.(Horas)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=15	63,1	15,0	62,0	5,3	2,1	5,0	19,5	6,8	18,0	10,1	8,1	8,0
> 2 . N=12	63,8	6,6	65,0	16,2	10,3	13,0	54,8	51,1	40,0	19,2	20,8	26,3
P*	0,829			0,000			0,347			0,373		
P**	0,876			0,004								

p* Prueba de Mann-Whitney.

p** Prueba T.

1. Fallo Multiorgánico y Días de estancia en UCI.

La estancia en UCI de los pacientes con $FMO \leq 2$ fue de 5,27 días, mientras que la estancia de los pacientes con $FMO > 2$ fue de 16,17 ($p=0,000$)*, ($p=0,004$ **).

RELACIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DE EVALUACIÓN ESPECÍFICOS DE LOS ENFERMOS CON PANCREATITIS AGUDA (RANSON) CON LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las concentraciones de Elastasa se expresan en las Tablas XIII y XIV respectivamente.

Tabla XIII.

RANSON 24 H	ELASTASA 0-12 H. ($\mu\text{g/L}$)			ELASTASA 12-30 H. ($\mu\text{g/L}$)			ELASTASA 30-48 H. ($\mu\text{g/L}$)			ELASTASA >48 H. ($\mu\text{g/L}$)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=7	160,2	43,1	175	205,4	26,9	203	184,3	26,7	179	147,6	23,7	143
> 2 . N=23	148,5	60,4	160	218,4	27,7	226	196,9	33,0	208	168,0	48,5	167
p*	0,914. NS			0,326. NS			0,316. NS			0,303. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XIV.

RANSON 48 H	ELASTASA 0-12 H. ($\mu\text{g/L}$)			ELASTASA 12-30 H. ($\mu\text{g/L}$)			ELASTASA 30-48 H. ($\mu\text{g/L}$)			ELASTASA >48 H. ($\mu\text{g/L}$)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4 . N=9	150,0	46,4	154	202,9	30,2	203	171,6	35,2	169	139,1	26,5	132
> 4 . N=21	155,3	59,4	181	221,4	24,4	226	203,5	25,5	214	172,4	46,8	172
p*	0,762. NS			0,121. Z=-1,587			0,034. Z=-2,126			0,047. Z=-1,969		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Ranson de 24 horas y Concentración de Elastasa.

No se encontró relación significativa entre el Ranson de 24 horas y la concentración de Elastasa en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

2. Ranson de 48 horas y Concentración de Elastasa.

La concentración de Elastasa, medida entre las 30-48 horas, de los pacientes con un Ranson de 48 horas ≤ 4 fue de 171,6 $\mu\text{g/L}$, mientras que en aquellos pacientes con un Ranson > 4 fue de 203,5 $\mu\text{g/L}$. ($p=0,034$; $Z=-2,126$).

La concentración de Elastasa, medida a más de 48 horas, de los pacientes con un Ranson de 48 horas ≤ 4 fue de 139,1 $\mu\text{g/L}$, mientras que en aquellos pacientes con un Ranson > 4 fue de 172,4 $\mu\text{g/L}$. ($p=0,047$; $Z=-1,969$). Ver Figura 16.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las concentraciones de IL-6 se expresan en las Tablas XV y XVI respectivamente.

Tabla XV.

RANSO N 24 H	IL-6 0-12 H. (pg/mL)			IL-6 12-30 H.(pg/mL)			IL-6 30-48 H.(pg/mL)			IL-6 >48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=7	119,0	156,3	36	119,1	158,0	27	250,2	330,3	121	71,2	59,7	52
>2 . N=23	120,7	79,0	128	142,2	169,3	62	324,9	361,7	202	210,7	220,6	107
p*	0,792. NS			0,534. NS			0,569. NS			0,216. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XVI.

RANSON N 48 H	IL-6 0-12 H. (pg/mL)			IL-6 12-30 H.(pg/mL)			IL-6 30-48 H.(pg/mL)			IL-6 >48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4. N=9	46,2	74,9	11	51,0	74,5	22	168,4	274,5	49	39,1	35,9	32
>4. N=21	181,3	106,4	156	186,2	182,1	120	373,7	369,0	261	238,7	218,1	171
p*	0,052. Z=-2,008			0,015			0,041			0,003		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Ranson de 24 horas y Concentración de Interleuquina 6 (IL-6).

No se encontró relación significativa entre el Ranson de 24 horas y la concentración de IL-6 en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

2. Ranson de 48 horas y Concentración de Interleuquina 6 (IL-6).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de IL-6 de 0-12 horas de 46,2 pg/mL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 181,3 pg/mL. (p= 0,052).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de IL-6 de 12-30 horas de 51,0 pg/mL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 186,2 pg/mL. (p= 0,015).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de IL-6 de 30-48 horas de 168,4 pg/mL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 373,7 pg/mL. (p= 0,041).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de IL-6 de > 48 horas de 39,1 pg/mL, mientras que en los

pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 238,7 pg/mL. ($p=0,003$). Ver Figura 17.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las concentraciones de IL-8 se expresan en las Tablas XVII y XVIII respectivamente.

Tabla XVII.

RANSO N 24 H	IL-8 0-12 H.(pg/mL)			IL-8 12- 30H.(pg/mL)			IL-8 30- 48H.(pg/mL)			IL-8 >48 H.(pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2. N=7	65,4	54,6	74	21,7	23,7	10,5	10,5	3,1	10,5	20,8	15,4	15,5
> 2. N=23	70,5	69,4	61,5	57,4	53,8	38,5	51,5	42,8	46	34,1	26,0	22,5
p*	1,000. NS			0,022			0,005			0,316. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XVIII.

RANSO N 48 H	IL-8 0-12 H.(pg/mL)			IL-8 12- 30H.(pg/mL)			IL-8 30- 48H.(pg/mL)			IL-8 >48 H.(pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4. N=9	68,8	55,8	80	15,6	9,8	11	13,6	7,1	12	30,0	30,9	16,5
> 4. N=21	67,7	68,7	58,8	65,0	54,3	54,0	56,4	43,7	51,0	32,7	23,7	22,5
p*	0,662. NS			0,001			0,002			0,533. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Ranson de 24 horas y Concentración de Interleuquina 8 (IL-8).

Los pacientes con Ranson de 24 horas ≤ 2 presentaron una concentración de IL-8 de 12-30 horas de 21,7 pg/mL, mientras que en los pacientes con Ranson > 2 la concentración fue de 57,4 pg/mL. ($p=0,022$).

Los pacientes con Ranson de 24 horas ≤ 2 presentaron una concentración de IL-8 de 30-48 horas de 10,5 pg/mL, mientras que en los pacientes con Ranson > 2 la concentración fue de 51,5 pg/mL. ($p=0,005$). Ver Figura 18.

2. Ranson de 48 horas y Concentración de Interleuquina 8 (IL-8).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de IL-8 de 12-30 horas de 15,6 pg/mL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 65,0 pg/mL. ($p=0,001$).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de IL-8 de 30-48 horas de 13,6 pg/ml, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 56,4 pg/ml. ($p=0,002$). Ver Figura 19.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las concentraciones de FNT- α se expresan en las Tablas XIX y XX respectivamente.

Tabla XIX.

RANSON 24 H	FNT- α 0-12 H. (pg/mL)			FNT- α 12-30 H. (pg/mL)			FNT- α 30-48 H. (pg/mL)			FNT- α >48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=7	11,6	6,02	10	13,71	6,5	14,0	9,40	2,3	9,0	9,4	2,4	8,0
> 2 . N=23	15,5	10,8	13,5	14,9	7,1	14,0	21,6	24,3	15,0	20,0	12,2	16,0
p*	0,537. NS			0,615. NS			0,015			0,015		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XX.

RANSON 48 H	FNT- α 0-12 H. (pg/mL)			FNT- α 12-30 H. (pg/mL)			FNT- α 30-48 H. (pg/mL)			FNT- α >48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4 . N=9	12,8	6,2	11,0	13,9	5,7	14	9,9	2,2	9,5	8,8	1,7	7,8
> 4 . N=21	14,5	11,0	11,0	15,0	7,5	12,5	23,4	25,9	15,0	20,7	12,1	16,5
p*	1,000. NS			0,846. NS			0,003			0,001		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Ranson de 24 horas y Concentración de Factor de Necrosis Tumoral- α (FNT- α).

Los pacientes con Ranson de 24 horas ≤ 2 presentaron una concentración de FNT- α de 30-48 horas de 9,4 pg/mL, mientras que en los pacientes con Ranson > 2 la concentración es de 21,6 pg/mL ($p=0,015$). Las mismas concentraciones se obtienen cuando se analizan las muestras en el periodo de más de 48 horas. Ver Figura 20.

2. Ranson de 48 horas y Concentración de Factor de Necrosis Tumoral- α (FNT- α).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentan una concentración de FNT- α de 30-48 horas de 9,9 pg/mL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración es de 23,4 pg/mL. ($p=0,003$).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentan una concentración de FNT- α de más de 48 horas de 8,8 pg/mL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración es de 20,7 pg/mL. ($p=0,001$). Ver Figura 21.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las concentraciones de PCR se expresan en las Tablas XXI y XXII respectivamente.

Tabla XXI.

RANSON 24 H	PCR 0-12 H. (mg/dL)			PCR 12-30 H. (mg/dL)			PCR 30-48 H. (mg/dL)			PCR >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2. N=7	10,25	14,1	4,5	9,7	12,5	6,0	13,7	13,1	8,0	15,5	12,4	13,5
> 2. N=23	8,8	11,6	5,5	10,9	9,3	7,5	24,3	12,3	26	25,6	12,8	25,5
p*	0,914. NS			0,423. NS			0,075. Z=-1,810			0,130. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XXII.

RANSON 48 H	PCR 0-12 H. (mg/dL)			PCR 12-30 H. (mg/dL)			PCR 30-48 H. (mg/dL)			PCR >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4. N=9	2,7	2,8	1,5	4,7	3,3	4,0	7,8	6,5	6,0	12,5	10,7	7,0
> 4. N=21	13,8	13,8	7,0	13,9	11,1	10,0	27,9	10,0	28,0	27,5	11,8	29,0
p*	0,067. Z=-1,846			0,010			0,000			0,006		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Ranson de 24 horas y Concentración de Proteína C Reactiva (PCR).

Los pacientes con Ranson de 24 horas ≤ 2 presentaron una concentración de PCR de 30-48 horas de 13,7 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 2 la concentración fue de 24,3 mg/dL. (p= 0,075; Z=-1,810)*.

2. Ranson de 48 horas y Concentración de Proteína C Reactiva (PCR).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de PCR de 0-12 horas de 2,7 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de $13,83 \pm 13,82$ mg/dL. ($p= 0,067$; $Z=-1,846$).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de PCR de 12-30 horas de 4,7 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 13,9 mg/dL. ($p= 0,010$).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de PCR de 30-48 horas de 7,8 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 27,9 mg/dL. ($p= 0,000$).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de PCR de más de 48 horas de 12,5 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 27,5 mg/dL. ($p= 0,006$). Ver Figura 22.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las concentraciones de C3 se expresan en las Tablas XXIII y XXIV respectivamente.

Tabla XXIII.

Ranson 24 H	C3 0-12 H. (mg/dL)			C3 12-30 H. (mg/dL)			C3 30-48 H. (mg/dL)			C3 >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2. N=7	137,3	21,5	147,5	108,2	19,6	102	128,8	22,0	124,5	132,3	22,4	130,0
>2. N=23	144,2	41,1	149,0	144,1	45,9	135,0	135,7	49,3	125,0	134,4	40,2	125,0
p*	0,476. NS			0,044			0,842. NS			0,969. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XXIV.

Ranson 48 H	C3 0-12 H. (mg/dL)			C3 12-30 H. (mg/dL)			C3 30-48 H. (mg/dL)			C3 >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4.N=9	161,8	27,5	148,5	132,8	44,1	111,0	155,0	64,4	137	160,2	58,8	144,0
>4.N=21	127,8	31,4	127,0	135,7	44,5	132,0	125,5	31,0	124,0	126,7	27,0	124,5
p*	0,352. NS			0,728. NS			0,333. NS			0,325. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Ranson y Concentración de C3 Complemento.

Los pacientes con Ranson de 24 horas ≤ 2 presentaron una concentración de C3 de 12-30 horas de 108,2 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 2 la concentración es de 144,1 mg/dL. ($p=0,044$). Ver Figura 23.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las concentraciones de C4 se expresan en las Tablas XXV y XXVI respectivamente.

Tabla XXV.

	C4 0-12 H. (mg/dL)			C4 12-30 H. (mg/dL)			C4 30-48 H. (mg/dL)			C4 >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2. N=7	26,5	8,4	27,0	22,9	5,4	20,5	23,8	6,1	21,0	25,5	6,0	25,5
> 2. N=23	25,0	6,7	24,0	31,9	15,3	27	30,6	11,3	29,0	35,6	17,8	29,0
p*	0,610. NS			0,177. NS			0,085. NS			0,218. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XXVI.

	C4 0-12 H. (mg/dL)			C4 12-30 H. (mg/dL)			C4 30-48 H. (mg/dL)			C4 >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4. N=9	29,5	8,4	33,0	27,0	12,1	24,5	27,0	10,2	22,5	38,8	31,9	29,0
> 4. N=21	23,0	5,1	21,5	30,9	15,1	27,0	30,0	10,9	29,0	32,5	10,6	29,0
p*	0,171. NS			0,428. NS			0,238. NS			0,587. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Ranson y Concentración de C4 Complemento.

No se encontró relación significativa entre el Ranson y la concentración de C4 en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado. Ver Figura 23.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las concentraciones de Albúmina se expresan en las Tablas XXVII y XXVIII respectivamente.

Tabla XXVII.

	ALBÚMINA 0-12 H. (mg/dL)			ALBÚMINA 12-30 H. (mg/dL)			ALBÚMINA 30-48 H. (mg/dL)			ALBÚMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2. N=7	3602,5	883,5	3590	3198,3	644,2	3330	3241,7	391,3	3385	2922,0	680,9	3160
>2. N=23	3240,0	423,7	3220	3417,1	414,0	3430	2930,5	545,8	2810	2957,5	712	2815
p*	0,610. NS			0,516. NS			0,049. Z=-1,954			0,575. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XXVIII

RANSON 48 H	ALBÚMINA 0-12 H. (mg/dL)			ALBÚMINA 12-30 H. (mg/dL)			ALBÚMINA 30-48 H. (mg/dL)			ALBÚMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4. N=9	3927,5	555,1	3870	3442,5	322,6	3410	3391,3	265,2	3385	3163,3	275,4	3150
>4. N=21	3023,3	365,5	2925	3316,0	548,9	3430	2834,7	523,9	2720	2883,2	772,9	2770
p*	0,038			0,728. NS			0,001			0,059. Z=-1,909		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Ranson de 24 horas y Concentración de Albúmina.

Los pacientes con Ranson de 24 horas ≤ 2 presentan una concentración de Albúmina de 30-48 horas de 3241,7 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 2 la concentración fue de 2930,5 mg/dL. ($p=0,049$; $Z=-1,954$). Ver Figura 24

2. Ranson de 48 horas y Concentración de Albúmina.

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentan una concentración de Albúmina de 0-12 horas de 3927,5 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 3023,3 mg/dL. ($p=0,038$).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentan una concentración de Albúmina de 30-48 horas de 3391,3 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 2834,7 mg/dL. ($p=0,001$).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentan una concentración de Albúmina de más de 48 horas de 3163,3 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 2883,2 mg/dL. ($p=0,059$; $Z=-1,909$). Ver Figura 25.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las concentraciones de Prealbúmina se expresan en las Tablas XXIX y XXX respectivamente.

Tabla XXIX.

RANSON 24 H	PREALBÚMINA 0-12 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA 12-30 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA 30-48 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2. N=7	19,3	6,8	19,5	21,2	15,7	16,5	18,7	11,2	16,5	16,6	12,1	13,0
> 2. N=23	17,2	4,9	16,0	18,5	7,0	17,0	13,4	6,1	12,0	11,3	7,2	10,0
p*	0,610. NS			0,865. NS			0,175. NS			0,297. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XXX.

RANSON 48 H	PREALBÚMINA 0-12 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA 12-30 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA 30-48 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4. N=9	23,0	4,6	24,0	21,6	12,7	17,0	18,8	9,3	17,5	17,3	9,9	14,5
> 4. N=21	14,7	2,9	15,0	17,9	7,8	17,0	12,8	6,2	12,0	10,8	7,4	8,5
p*	0,019			0,466. NS			0,016			0,022		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Ranson de 24 horas y Concentración de Prealbúmina.

No se encontró relación significativa entre el Ranson de 24 horas y la concentración de Prealbúmina en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

2. Ranson de 48 horas y Concentración de Prealbúmina.

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de Prealbúmina de 0-12 horas de 23,0 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 14,7 mg/dL. (p= 0,019).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de Prealbúmina de 30-48 horas de 18,8 mg/dL, mientras

que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 12,8 mg/dL. ($p= 0,016$).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de Prealbúmina de más de 48 horas de 17,3 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración fue de 10,8 mg/dL. ($p= 0,022$). Ver Figura 26.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las concentraciones de α -1-antitripsina se expresan en las Tablas XXXI y XXXII respectivamente.

Tabla XXXI.

RANSON 24 H	α -1- ANTITRIPSINA 0-12 H. (mg/dL)			α -1- ANTITRIPSINA 12-30 H. (mg/dL)			α -1- ANTITRIPSINA 30-48 H. (mg/dL)			α -1- ANTITRIPSINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=7	182,8	54,8	168,0	176,8	60,4	163,0	211,8	44,5	194,5	255,6	95,7	229,0
>2 . N=23	170,7	42,9	172,0	199,2	44,7	190,0	233,2	69,1	198,0	255,4	69,0	246,0
p*	0,914. NS			0,227. NS			0,670. NS			0,836. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XXXII.

RANSON 48 H	α -1- ANTITRIPSINA 0-12 H. (mg/dL)			α -1- ANTITRIPSINA 12-30 H. (mg/dL)			α -1- ANTITRIPSINA 30-48 H. (mg/dL)			α -1- ANTITRIPSINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4 . N=9	163,8	23,2	168,0	161,5	31,6	162,0	200,1	43,4	185,5	212,7	48,9	213,0
>4 . N=21	183,3	56,6	174,0	210,4	48,5	213,0	240,4	68,7	220,0	269,7	75,1	25,9
p*	0,762. NS			0,013			0,095. Z=-1,674			0,119. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Ranson de 24 horas y Concentración de α -1-antitripsina (AAT).

No se encontró relación significativa entre el Ranson de 24 horas y la concentración de AAT en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

2. Ranson de 48 horas y Concentración de α -1-antitripsina (AAT).

Los pacientes con Ranson de 48 horas ≤ 4 presentaron una concentración de AAT de 12-30 horas de 161,5 mg/dL, mientras que en los pacientes con Ranson > 4 la concentración es de 210,4 mg/dL. ($p=0,013$).

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las concentraciones de Haptoglobina se expresan en las Tablas XXXIII y XXXIV respectivamente.

Tabla XXXIII.

RANSO N 24 H	HAPTOGLOBINA 0-12 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA 12-30 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA 30-48 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=7	130,5	89,3	147,5	130,3	73,6	136,0	164,8	77,8	192,5	186,2	98,3	220,0
>2 . N=23	148,5	40,7	143,0	154,8	94,3	133,0	157,5	106,4	132,0	206,0	120,7	182,0
p*	1,000. NS			0,708. NS			0,589. NS			0,921. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XXXIV.

RANSO N 48 H	HAPTOGLOBINA 0-12 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA 12-30 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA 30-48 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4 . N=9	181,3	42,8	190,5	176,9	81,7	162,0	216,6	111,9	192,5	240,5	92,7	224,0
>4 . N=21	114,7	58,1	126,5	133,2	90,7	125,0	134,9	85,5	129,0	189,8	119,6	177,0
p*	0,114. NS			0,265. NS			0,075. Z=-1,806			0,400. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Ranson y Concentración de Haptoglobina.

No se encontró relación significativa entre el Ranson y la concentración de Haptoglobina en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

Los resultados obtenidos al relacionar el índice de Ranson de 24 y 48 horas con las concentraciones de Ceruloplasmina se expresan en las Tablas XXXV y XXXVI respectivamente.

Tabla XXXV.

RANSON 24 H	CERULOPLASMINA 0-12 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA 12-30 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA 30-48 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2. N=7	38,3	5,3	38,5	30,7	3,0	30,5	31,83	6,2	30,0	33,0	5,8	31,0
>2. N=23	30,2	7,5	28,5	30,2	5,9	28,0	32,1	10,1	31,0	31,6	6,7	30,5
p*	0,114. NS			0,759. NS			0,589. NS			0,621. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XXXVI.

RANSON 48 H	CERULOPLASMINA 0-12 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA 12-30 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA 30-48 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 4. N=9	36,5	8,4	38,5	31,5	3,4	31,0	36,5	15,0	31,5	35,5	8,1	32,0
>4. N=21	31,3	7,0	31,0	29,7	5,9	28,0	30,2	4,9	30,0	30,7	5,6	30,0
p*	0,352. NS			0,357. NS			0,307. NS			0,221. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Ranson y Concentración de Ceruloplasmina.

No se encontró relación significativa entre el Ranson y la concentración de Ceruloplasmina en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

RELACIÓN ENTRE LOS SISTEMAS DE CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE GRAVEDAD GENERAL DEL ESTADO FISIOLÓGICO DEL PACIENTE (APACHE II) CON MARCADORES BIOQUÍMICOS.

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II de 24 , 48 y 72 horas con las concentraciones de Elastasa se expresan en las Tablas XXXVII , XXXVIII y XXXIX respectivamente.

Tabla XXXVII.

APACHE 24 H	ELASTASA 0-12 H. (µg/L)			ELASTASA 12-30 H. (µg/L)			ELASTASA 30-48 H. (µg/L)			ELASTASA > 48 H. (µg/L)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7.N=7	138,3	49,1	124	197,1	17,1	201	170,0	32,2	175	138,4	14,9	132
>7.N=23	159,6	55,4	185	221,6	28,1	232	201,0	28,7	214	169,3	47,3	172
p*	0,667. NS			0,034			0,031			0,097. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XXXVIII.

APACHE 48 H	ELASTASA 0-12 H. (µg/L)			ELASTASA 12-30 H. (µg/L)			ELASTASA 30-48 H. (µg/L)			ELASTASA > 48 H. (µg/L)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7.N=11	138,6	47,6	124	196,6	27,6	197	173,0	35,7	175	142,8	41,0	132
>7.N=19	167,8	56,9	197	226,9	20,5	234	203,0	26,0	214	174,5	43,1	172
p*	0,310. NS			0,010			0,039			0,095. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XXXIX.

APACHE 72 H	ELASTASA 0-12 H. (µg/L)			ELASTASA 12-30 H. (µg/L)			ELASTASA 30-48 H. (µg/L)			ELASTASA > 48 H. (µg/L)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7.N=13	149,2	49,8	154,5	201,2	30,2	201	179,0	34,6	189	150,3	42,8	152
>7.N=17	159,3	61,9	181	225,5	20,5	232	202,9	27,1	214	173,1	44,4	172
p*	0,762. NS			0,051. Z=-1,973			0,103. NS			0,166. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. APACHE II de 24 horas y Concentración de Elastasa.

La concentración de Elastasa de 12-30 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , fue de 197,1 $\mu\text{g/L}$, mientras que la concentración de Elastasa de los pacientes con APACHE II > 7 fue de 221,6 $\mu\text{g/L}$. ($p= 0,034$).

La concentración de Elastasa de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , fue de 170,0 $\mu\text{g/L}$, mientras que la concentración de Elastasa de los pacientes con APACHE II > 7 fue de 201,0 $\mu\text{g/L}$. ($p= 0,031$). Ver Figura 27.

2. APACHE II de 48 horas y Concentración de Elastasa.

La concentración de Elastasa de 12-30 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 196,6 $\mu\text{g/L}$, mientras que la concentración de Elastasa de los pacientes con APACHE II > 7 es de 226,9 $\mu\text{g/L}$. ($p= 0,010$).

La concentración de Elastasa de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 173,0 $\mu\text{g/L}$, mientras que la concentración de Elastasa de los pacientes con APACHE II > 7 es de 203,0 $\mu\text{g/L}$. ($p= 0,039$). Ver Figura 28.

3. APACHE II de 72 horas y Concentración de Elastasa.

La concentración de Elastasa de 12-30 horas, de los pacientes con APACHE II de 72 horas ≤ 7 , es de 201,2 $\mu\text{g/L}$, mientras que la concentración de Elastasa de los pacientes con APACHE II > 7 es de 225,5 $\mu\text{g/L}$. ($p= 0,051$; $Z=-1.973$).

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II de 24 , 48 y 72 horas con las concentraciones de IL-6 se expresan en las Tablas XL, XLI y XLII respectivamente.

Tabla XL.

APACHE 24 H	IL-6 0-12 H. (pg/mL)			IL-6 12-30 H. (pg/mL)			IL-6 30-48 H. (pg/mL)			IL-6 > 48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7.N=7	48,7	86,2	7,5	47,0	81,6	21	166,8	315,5	31,5	39,7	46,0	21,5
>7.N=23	160,6	111,6	147	171,9	175,7	106	353,6	356,7	261,5	210,1	213,7	136,0
p*	0,109. NS			0,019. NS			0,046. Z=-2,009			0,047. Z=-2,001		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XLI.

APACHE 48 H	IL-6 0-12 H. (pg/mL)			IL-6 12-30 H. (pg/mL)			IL-6 30-48 H. (pg/mL)			IL-6 > 48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7.N=11	56,7	71,7	23,5	54,6	73,1	21,5	164,0	276,5	31,5	128,0	186,9	42,0
>7.N=19	195,8	112,3	166,0	193,3	186,3	128,0	375,6	367,2	261,5	208,7	214,7	136,0
p*	0,052. Z=-2,008			0,011			0,026			0,110. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XLII.

APACHE 72 H	IL-6 0-12 H. (pg/mL)			IL-6 12-30 H. (pg/mL)			IL-6 30-48 H. (pg/mL)			IL-6 > 48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7.N=13	81,4	92,6	36,0	90,5	137,9	22,0	208,6	304,1	46,0	170,7	226,5	62,5
>7.N=17	187,3	127,8	156,5	173,6	177,9	120,0	374,1	371,9	261,5	191,0	198,8	136,0
p*	0,230. NS			0,063. Z=-1,883			0,047. Z=-2,003			0,338. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. APACHE II de 24 horas y Concentración de Interleuquina 6 (IL-6).

La concentración de IL-6 de 12-30 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 47,0 pg/mL, mientras que la concentración de IL-6 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 171,9 pg/mL. ($p= 0,019$).

La concentración de IL-6 de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 166,8 pg/mL, mientras que la concentración de IL-6 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 353,6 pg/mL. ($p= 0,046$; $Z=-2,009$).

La concentración de IL-6 de más de 48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 39,8 pg/mL, mientras que la concentración de IL-6 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 210,1 pg/mL. ($p= 0,047$; $Z=-2,001$). Ver Figura 29.

2. APACHE II de 48 horas y Concentración de IL-6.

La concentración de IL-6 de 0-12horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 56,7 pg/mL, mientras que la concentración de IL-6 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 195,8 pg/mL. ($p= 0,052$; $Z=-2,008$).

La concentración de IL-6 de 12-30 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 54,6 pg/mL, mientras que la concentración de IL-6 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 193,3 pg/mL. ($p= 0,011$).

La concentración de IL-6 de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 164,0 pg/mL, mientras que la concentración de IL-6 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 375,6 pg/mL. ($p= 0,026$). Ver Figura 30.

3. APACHE II de 72 horas y Concentración de IL-6.

La concentración de IL-6 de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 72 horas ≤ 7 , es de 208,6 pg/mL, mientras que la concentración de IL-6 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 374,1 pg/mL. ($p= 0,047$; $Z=-2,003$). Ver Figura 31.

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II de 24 , 48 y 72 horas con las concentraciones de IL-8 se expresan en las Tablas XLIII, XLIV y XLV respectivamente.

Tabla XLIII.

	IL-8 0-12 H. (pg/mL)			IL-8 12-30 H. (pg/mL)			IL-8 30-48 H. (pg/mL)			IL-8 > 48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
APACHE 24 H												
≤ 7 . N=7	81,3	55,9	80,5	14,2	9,6	10,5	19,0	20,8	9,0	30,0	40,0	10,5
> 7 . N=23	60,7	65,4	43,0	59,9	53,1	46,0	51,1	43,7	45,0	32,4	22,6	22,5
p*	0,412. NS			0,003			0,019			0,223. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XLIV.

	IL-8 0-12 H. (pg/mL)			IL-8 12-30 H. (pg/mL)			IL-8 30-48 H. (pg/mL)			IL-8 > 48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
APACHE 48 H												
≤ 7 . N=11	58,8	55,6	49,5	17,1	10,7	11,0	18,0	16,7	10,5	40,5	35,9	27,5
> 7 . N=19	79,4	69,8	74,0	67,3	55,3	61,0	56,8	44,6	49,0	28,3	18,2	13,7
p*	0,931. NS			0,000			0,002			0,849. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XLV.

APACHE 72 H	IL-8 0-12 H. (pg/mL)			IL-8 12-30 H. (pg/mL)			IL-8 30-48 H. (pg/mL)			IL-8 > 48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=13	56,6	51,1	43,0	24,9	26,6	15,5	24,0	24,6	13,0	36,9	32,6	22,5
>7. N=17	88,5	77,1	77,0	65,4	56,8	54,0	58,0	45,9	49,0	29,0	19,3	20,0
p*	0,788. NS			0,004			0,009			0,776. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. APACHE II de 24 horas y Concentración de Interleuquina 8 (IL-8).

La concentración de IL-8 de 12-30 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 14,2 pg/mL, mientras que la concentración de IL-8 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 59,9 pg/mL. ($p= 0,003$).

La concentración de IL-8 de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 19,0 pg/mL, mientras que la concentración de IL-8 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 51,1 pg/mL. ($p= 0,019$). Ver Figura 32.

2. APACHE II de 48 horas y Concentración de Interleuquina 8 (IL-8).

La concentración de IL-8 de 12-30 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 17,1 pg/mL, mientras que la concentración de IL-8 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 67,3 pg/mL. ($p= 0,000$).

La concentración de IL-8 de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 18,0 pg/mL, mientras que la concentración de IL-8 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 53,8 pg/mL. ($p= 0,002$). Ver Figura 33.

3. APACHE II de 72 horas y Concentración de Interleuquina 8 (IL-8).

La concentración de IL-8 de 12-30 horas, de los pacientes con APACHE II de 72 horas ≤ 7 , es de 24,9 pg/mL, mientras que la concentración de IL-8 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 65,4 pg/mL. ($p= 0,004$).

La concentración de IL-8 de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 72 horas ≤ 7 , es de 24,0 pg/mL, mientras que la concentración de IL-8 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 58,0 pg/mL. ($p= 0,009$).

Ver Figura 34.

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II de 24 , 48 y 72 horas con las concentraciones de FNT- α se expresan en las Tablas XLVI, XLVII y XLVIII respectivamente.

Tabla XLVI.

APACHE 24 H	FNT- α 0-12 H. (pg/mL)			FNT- α 12-30 H. (pg/mL)			FNT- α 30-48 H. (pg/mL)			FNT- α > 48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 . N=7	14,0	6,5	13,5	15,9	7,2	15	14,7	11,2	11,5	9,8	2,1	9,5
>7 . N=23	13,6	10,4	10	14,1	6,9	12,5	20,7	24,8	15	19,5	12,2	15
p*	0,648. NS			0,534. NS			0,295. NS			0,058. Z=-1,890		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XLVII.

APACHE 48 H	FNT- α 0-12 H. (pg/mL)			FNT- α 12-30 H. (pg/mL)			FNT- α 30-48 H. (pg/mL)			FNT- α > 48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 . N=11	12,2	5,8	10	14,0	6,9	14	13,3	9,8	10	14,0	13,8	9
>7 . N=19	15,6	11,9	12	15,0	7,1	13	21,9	25,9	15	19,7	10,7	16,5
p*	0,792. NS			0,643. NS			0,054. Z=-1,954			0,022		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla XLVIII.

APACHE 72 H	FNT- α 0-12 H. (pg/mL)			FNT- α 12-30 H. (pg/mL)			FNT- α 30-48 H. (pg/mL)			FNT- α > 48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 . N=13	12,1	5,3	11	14,1	6,6	14	13,9	8,8	11,5	15,0	12,4	10
> 7 . N=17	16,5	13,6	12,5	15,0	7,3	12,5	22,6	27,4	15	19,8	11,4	15
p*	0,927. NS			0,767. NS			0,182. NS			0,121. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. APACHE II de 24 horas y Concentración de Factor de Necrosis Tumoral (FNT- α).

La concentración de FNT- α de más de 48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 9,8 pg/mL, mientras que la concentración de FNT- α de los pacientes con APACHE II > 7 es de 19,5 pg/mL. (p= 0,058; Z=-1,890). Ver Figura 35.

2. APACHE II de 48 horas y Concentración de FNT- α .

La concentración de FNT- α de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 13,3 pg/mL, mientras que la concentración de FNT- α de los pacientes con APACHE II > 7 es de 21,9 pg/mL. (p= 0,054; Z=-1,954).

La concentración de FNT- α de más de 48 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 14,0 pg/mL, mientras que la concentración de FNT- α de los pacientes con APACHE II > 7 es de 19,7 pg/mL. (p= 0,022). Ver Figura 36.

3. APACHE II de 72 horas y Concentración de FNT- α .

No se encontró relación significativa entre el APACHE II y la concentración de FNT- α en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II de 24 , 48 y 72 horas con las concentraciones de PCR se expresan en las Tablas IL, L y LI respectivamente.

Tabla IL.

APACHE 24 H	PCR 0-12 H. (mg/dL)			PCR 12-30 H. (mg/dL)			PCR 30-48 H. (mg/dL)			PCR > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7. N=7	3,0	3,5	1	5,4	5,1	3	8,3	7,0	6	11,5	7,3	11
>7. N=23	12,1	13,4	7	12,6	10,9	9,5	25,8	11,7	28	26,3	12,6	29
p*	0,183. NS			0,041. Z=-2,038			0,002			0,032		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla L.

APACHE 48 H	PCR 0-12 H. (mg/dL)			PCR 12-30 H. (mg/dL)			PCR 30-48 H. (mg/dL)			PCR > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=11	8,6	13,3	2	9,0	10,6	5	9,6	8,2	6	20,3	14,5	17,5
>7. N=19	10,2	11,8	7	11,6	9,9	9	27,1	11,1	28	25,7	12,4	25,5
p*	0,421. NS			0,238. NS			0,000			0,338. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LI.

APACHE 72 H	PCR 0-12 H. (mg/dL)			PCR 12-30 H. (mg/dL)			PCR 30-48 H. (mg/dL)			PCR > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=13	8,3	11,9	4,5	9,1	10,1	6	13,7	11,6	8	22,1	13,7	21,5
>7. N=17	11,0	13,5	5,5	11,7	10,3	7,5	26,7	11,5	28	25,3	12,9	25,5
p*	0,610. NS			0,344. NS			0,006			0,551. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. APACHE II de 24 horas y Concentración de Proteína C Reactiva (PCR).

La concentración de PCR de 12-30 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 5,4 mg/dL, mientras que la concentración de PCR de los pacientes con APACHE II > 7 es de 12,6 mg/dL. ($p= 0,041$; $Z=-2,038$).

La concentración de PCR de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 8,3 mg/dL, mientras que la concentración de PCR de los pacientes con APACHE II > 7 es de 25,8 mg/dL. ($p= 0,002$).

La concentración de PCR de más de 48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 11,5 mg/dL, mientras que la concentración de PCR de los pacientes con APACHE II > 7 es de 26,3 mg/dL. ($p= 0,032$). Ver Figura 37.

2. APACHE II de 48 horas y Concentración de PCR.

La concentración de PCR de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 9,6 mg/dL, mientras que la concentración de PCR de los pacientes con APACHE II > 7 es de 27,1 mg/dL. ($p= 0,000$). Ver Figura 38.

3. APACHE II de 72 horas y Concentración de PCR.

La concentración de PCR de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 72 horas ≤ 7 , es de 13,7 mg/dL, mientras que la concentración de PCR de los pacientes con APACHE II > 7 es de 26,7 mg/dL. ($p= 0,006$). Ver Figura 39.

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II de 24 , 48 y 72 horas con las concentraciones de C3 se expresan en las Tablas LII, LIII y LIV respectivamente.

Tabla LII.

APACHE 24 H	C3 0-12 H. (mg/dL)			C3 12-30 H. (mg/dL)			C3 30-48 H. (mg/dL)			C3 > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 N=7	166,3	31,8	149	118,9	27,3	106,0	131,0	22,9	126,0	126,3	15,5	120,0
>7 N=23	130,7	29,7	148,0	141,6	47,8	133,0	135,1	49,3	125,0	135,2	39,7	126,0
p*	0,383. NS			0,249. NS			0,932. NS			0,635. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LIII.

APACHE 48 H	C3 0-12 H. (mg/dL)			C3 12-30 H. (mg/dL)			C3 30-48 H. (mg/dL)			C3 > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 N=11	159,0	24,6	148,0	132,2	41,8	108,0	154,3	64,7	137,0	150,7	50,8	129,0
>7 N=19	123,8	33,4	106,0	136,3	45,8	124,0	125,7	31	125,0	126,7	28,7	124,0
p*	0,421. NS			0,734. NS			0,418. NS			0,308. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LIV.

APACHE 72 H	C3 0-12 H. (mg/dL)			C3 12-30 H. (mg/dL)			C3 30-48 H. (mg/dL)			C3 > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=13	157,5	22,3	148,0	136,3	41,5	121,0	153,1	57,5	138,0	146,3	45,2	129,0
>7. N=17	117,3	34,6	105,0	133,5	46,4	117,0	123,1	31,4	124,0	126,1	30,5	124,0
p*	0,171. NS			0,879. NS			0,155. NS			0,369. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. APACHE II y Concentración de C3.

No se encontró relación significativa entre el APACHE II y la concentración de C3 en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II de 24 , 48 y 72 horas con las concentraciones de C4 se expresan en las Tablas LV, LVI y LVII respectivamente.

Tabla LV.

APACHE II 24 H	C4 0-12 H. (mg/dL)			C4 12-30 H. (mg/dL)			C4 30-48 H. (mg/dL)			C4 > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=7	33,7	1,5	34,0	24,6	4,9	27,0	27,5	6,8	27,0	31,7	2,5	32,0
>7. N=23	22,1	5,2	21,0	31,7	16,1	28,0	29,6	11,6	27,0	34,2	17,9	28,0
p*	0,017			0,452. NS			0,629. NS			0,635. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LVI.

APACHE 48 H	C4 0-12 H. (mg/dL)			C4 12-30 H. (mg/dL)			C4 30-48 H. (mg/dL)			C4 > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7 N=11	27,8	8,2	32,0	27,7	10,7	27,0	29,0	10,5	27,0	41,4	27,4	32,0
>7. N=19	23,4	5,6	22,0	30,7	15,9	28,0	29,1	11,0	27,0	30,6	8,5	28,0
p*	0,310. NS			0,734. NS			0,696. NS			0,624. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LVII.

APACHE 72 H	C4 0-12 H. (mg/dL)			C4 12-30 H. (mg/dL)			C4 30-48 H. (mg/dL)			C4 > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=13	27,7	7,4	29,0	27,4	10,2	26,0	29,0	9,4	28,0	38,6	21,5	32,0
>7. N=17	22,5	6,0	21,0	31,2	16,5	31,0	29,2	11,6	27,0	30,9	8,7	28,0
p*	0,257. NS			0,648. NS			0,824. NS			0,734. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. APACHE II de 24 horas y Concentración de C4.

La concentración de C4 de 0-12 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7, es de 33,7 mg/dL, mientras que la concentración de C4 de los pacientes con APACHE II > 7 es de 22,1 mg/dL. (p= 0,017). Ver Figura 40.

2. APACHE II de 48 y 72 horas y Concentración de C4.

No se encontró relación significativa entre el APACHE II y la concentración de C4 en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II de 24 , 48 y 72 horas con las concentraciones de Albúmina se expresan en las Tablas LVIII , LIX y LX respectivamente.

Tabla LVIII.

APACHE 24 H	ALBÚMINA 0-12 H. (mg/dL)			ALBÚMINA 12-30 H. (mg/dL)			ALBÚMINA 30-48 H. (mg/dL)			ALBÚMINA > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=7	3946,7	678,3	3870	3364,3	420,1	3390	3298,3	217,7	3370	3097,5	410,5	3080
>7. N=23	3144,3	462,3	3000	3358,1	514,5	3420	2914,3	559,1	2740	2922,4	737,6	2830
p*	0,117. NS			0,922. NS			0,026			0,452. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LIX.

APACHE 48 H	ALBÚMINA 0-12 H. (mg/dL)			ALBÚMINA 12-30 H. (mg/dL)			ALBÚMINA 30-48 H. (mg/dL)			ALBÚMINA > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=11	3830,0	527,8	3870	3384,4	366,7	3410	3382,5	282,4	3385	3206,3	459,5	3150
>7. N=19	2940,0	339,0	2850	3344,3	550,9	3420	2838,4	524,5	2720	2830,0	760,0	2740
p*	0,032			0,975. NS			0,001			0,037		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LX.

APACHE 72 H	ALBÚMINA 0-12 H. (mg/dL)			ALBÚMINA 12-30 H. (mg/dL)			ALBÚMINA 30-48 H. (mg/dL)			ALBÚMINA > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=13	3658,3	632,3	3655	3337,0	376,9	3400	3158,0	536,9	3345	3084,0	484,5	3000
>7. N=17	2975,0	380,9	2925	3377,7	558,4	3430	2906,5	511,4	2740	2861,3	805,3	2800
p*	0,171. NS			0,738. NS			0,093. NS			0,216. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. APACHE II de 24 horas y Concentración de Albúmina.

La concentración de Albúmina de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 3298,3 mg/dL, mientras que la concentración de Albúmina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 2914,3 mg/dL. ($p= 0,026$). Ver Figura 41.

2. APACHE II de 48 horas y Concentración de Albúmina.

La concentración de Albúmina de 0-12 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 3830,0 mg/dL, mientras que la concentración de Albúmina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 2940,0 mg/dL. ($p= 0,032$).

La concentración de Albúmina de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 3382,5 mg/dL, mientras que la concentración de Albúmina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 2838,4 mg/dL. ($p= 0,001$).

La concentración de Albúmina de más de 48 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 3206,3 mg/dL, mientras que la concentración de Albúmina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 2830,0 mg/dL. ($p= 0,037$). Ver Figura 42.

3. APACHE II de 72 horas y Concentración de Albúmina.

No se encontró relación significativa entre el APACHE II de 72 horas y la concentración de Albúmina en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II de 24 , 48 y 72 horas con las concentraciones de Prealbúmina se expresan en las Tablas LXI, LXII y LXIII respectivamente.

Tabla LXI.

APACHE 24 H	PREALBÚMINA 0-12 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA 12-30 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA 30-48 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=7	21,7	4,5	22	22,7	13,3	17	20,5	9,7	17,5	19,5	11,8	14,5
>7. N=23	16,4	5,4	16	17,7	7,6	16,5	12,9	6,1	12	11,0	7,1	9,5
p*	0,183. NS			0,278. NS			0,008			0,037		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LXII.

APACHE 48 H	PREALBÚMINA 0-12 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA 12-30 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA 30-48 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=11	22,2	4,3	22	21,4	11,8	17	19,6	8,4	17,5	15,0	9,5	12,5
>7. N=19	13,8	2,3	14	17,8	8,2	15,5	12,4	6,3	11	11,1	7,8	9,5
p*	0,008			0,224. NS			0,001			0,136. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LXIII.

APACHE 72 H	PREALBÚMINA 0-12 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA 12-30 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA 30-48 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=13	20,8	5,1	20,5	20,8	11,3	17	17,9	8,4	16,5	14,4	8,7	12,5
>7. N=17	13,8	2,6	14	18,0	8,5	16	12,6	6,5	11	11,0	8,2	9,5
p*	0,038			0,343. NS			0,011			0,096. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. APACHE II de 24 horas y Concentración de Prealbúmina.

La concentración de Prealbúmina de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 20,5 mg/dL, mientras que la concentración de Prealbúmina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 12,9 mg/dL. ($p= 0,008$).

La concentración de Prealbúmina de más de 48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 19,5 mg/dL, mientras que la concentración de Prealbúmina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 11,0 mg/dL. ($p= 0,037$). Ver Figura 43.

2. APACHE II de 48 horas y Concentración de Prealbúmina.

La concentración de Prealbúmina de 0-12 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 22,2 mg/dL, mientras que la concentración de Prealbúmina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 13,8 mg/dL. ($p= 0,008$).

La concentración de Prealbúmina de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 19,6 mg/dL, mientras que la concentración de Prealbúmina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 12,4 mg/dL. ($p= 0,001$). Ver Figura 44.

3. APACHE II de 72 horas y Concentración de Prealbúmina.

La concentración de Prealbúmina de 0-12 horas, de los pacientes con APACHE II de 72 horas ≤ 7 , es de 20,8 mg/dL, mientras que la concentración de Prealbúmina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 13,8 mg/dL. ($p= 0,038$).

La concentración de Prealbúmina de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 72 horas ≤ 7 , es de 17,9 mg/dL, mientras que la concentración de Prealbúmina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 12,6 mg/dL. ($p= 0,011$). Ver Figura 45.

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II de 24 , 48 y 72 horas con las concentraciones de AAT se expresan en las Tablas LXIV, LXV y LXVI respectivamente.

Tabla LXIV.

APACHE 24 H	α -1-ANTITRIPSINA 0-12 H. (mg/dL)			α -1-ANTITRIPSINA 12-30 H. (mg/dL)			α -1-ANTITRIPSINA 30-48 H. (mg/dL)			α -1-ANTITRIPSINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 . N=7	173,3	15,9	181,0	156,4	18,1	161,0	183,5	14,7	185,0	203,5	29,8	210,0
>7 . N=23	176,4	54,8	160,0	209,6	49,5	219,0	241,3	67,3	242,0	265,8	74,9	262,0
p*	1,000. NS			0,010			0,042. Z=-2,013			0,081. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LXV.

APACHE 48 H	α -1-ANTITRIPSINA 0-12 H. (mg/dL)			α -1-ANTITRIPSINA 12-30 H. (mg/dL)			α -1-ANTITRIPSINA 30-48 H. (mg/dL)			α -1-ANTITRIPSINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 . N=11	157,0	25,1	155,0	162,7	28,4	161,0	203,8	41,3	191,0	245,6	53,1	240,0
>7 . N=19	194,0	56,2	188,0	213,1	49,6	224,0	238,9	70,1	220,0	260,3	82,2	241,0
p*	0,310. NS			0,007			0,260. NS			0,787. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LXVI.

APACHE 72 H	α -1-ANTITRIPSINA 0-12 H. (mg/dL)			α -1-ANTITRIPSINA 12-30 H. (mg/dL)			α -1-ANTITRIPSINA 30-48 H. (mg/dL)			α -1-ANTITRIPSINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=13	157,5	22,5	157,0	163,8	27,1	164,0	222,7	74,7	192,0	250,9	70,4	240,0
>7. N=17	202,5	61,0	213,0	216,2	50,3	235,0	231,9	59,4	220,0	258,6	77,2	241,0
p*	0,257. NS			0,006			0,537. NS			0,841. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. APACHE II de 24 horas y Concentración de α -1-antitripsina (AAT).

La concentración de AAT de 12-30 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 156,4 mg/dL, mientras que la concentración de AAT de los pacientes con APACHE II > 7 es de 209,6 mg/dL. (p= 0,010).

La concentración de AAT de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 183,5 mg/dL, mientras que la concentración de AAT de los pacientes con APACHE II > 7 es de 241,3 mg/dL. (p= 0,042).

La concentración de AAT de más de 48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 203,5 mg/dL, mientras que la concentración de AAT de los pacientes con APACHE II > 7 es de 265,8 mg/dL. (p= 0,081). Ver Figura 46.

2. APACHE II de 48 horas y Concentración de α -1-antitripsina (AAT).

La concentración de AAT de 12-30 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 162,7 mg/dL, mientras que la concentración de AAT de los pacientes con APACHE II > 7 es de 213,1 mg/dL. (p= 0,007). Ver Figura 47.

3. APACHE II de 72 horas y Concentración de α -1-antitripsina (AAT).

La concentración de AAT de 12-30 horas, de los pacientes con APACHE II de 72 horas ≤ 7 , es de 163,8 mg/dL, mientras que la concentración de AAT de los pacientes con APACHE II > 7 es de 216,2 mg/dL. ($p= 0,006$). Ver Figura 48.

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II de 24 , 48 y 72 horas con las concentraciones de Haptoglobina se expresan en las Tablas LXVII, LXVIII y LXIX respectivamente.

Tabla LXVII.

APACHE 24 H	HAPTOGLOBINA 0-12 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA 12-30 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA 30-48 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 . N=7	199,7	26,7	212	167,9	46,9	175	198,3	48,6	194	231,5	30,8	224
>7 . N=23	116,3	53,2	126	139,9	101,7	124	147,9	108,0	129	196,4	124,5	177
p*	0,033			0,278. NS			0,075. Z=-1,809			0,369. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LXVIII.

APACHE 48 H	HAPTOGLOBINA 0-12 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA 12-30 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA 30-48 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 . N=11	174,4	40,1	169	183,6	76,3	175	234,0	105,7	208,5	254,7	119,1	246,5
>7 . N=19	108,2	62,4	114	125,8	90,8	116,5	127,6	79,8	124	177,2	107,6	154
p*	0,095. NS			0,096. NS			0,007			0,086. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LXIX.

APACHE 72 H	HAPTOGLOBINA 0-12 H.			HAPTOGLOBINA 12-30 H.			HAPTOGLOBINA 30-48 H.			HAPTOGLOBINA >48 H.		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=13	162,3	46,5	158	177,5	74,5	162	232,5	103,4	208,5	250,1	111,6	246,5
>7. N=17	109,7	72,0	126,5	126,0	94,5	110	115,9	68,5	122	169,9	109,1	152
p*	0,352. NS			0,148. NS			0,001			0,048. Z=-1,970		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. APACHE II de 24 horas y Concentración de Haptoglobina.

La concentración de Haptoglobina de 0-12 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 199,7 mg/dL, mientras que la concentración de Haptoglobina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 116,3 mg/dL. ($p= 0,033$).

La concentración de Haptoglobina de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 24 horas ≤ 7 , es de 198,3 mg/dL, mientras que la concentración de Haptoglobina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 147,9 mg/dL. ($p= 0,075$; $Z=-1,809$). Ver Figura 49.

2. APACHE II de 48 horas y Concentración de Haptoglobina.

La concentración de Haptoglobina de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 , es de 234,0 mg/dL, mientras que la concentración de Haptoglobina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 127,6 mg/dL. ($p= 0,007$). Ver Figura 50.

3. APACHE II de 72 horas y Concentración de Haptoglobina.

La concentración de Haptoglobina de 30-48 horas, de los pacientes con APACHE II de 72 horas ≤ 7 , es de 232,5 mg/dL, mientras que la concentración de Haptoglobina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 115,9 mg/dL. ($p= 0,001$).

La concentración de Haptoglobina de más de 48 horas, de los pacientes con APACHE II de 72 horas ≤ 7 , es de 250,1 mg/dL, mientras que la concentración de Haptoglobina de los pacientes con APACHE II > 7 es de 169,9 mg/dL. ($p= 0,048$). Ver Figura 51.

Los resultados obtenidos al relacionar el APACHE II de 24 , 48 y 72 horas con las concentraciones de Ceruloplasmina se expresan en las Tablas LXX, LXXI y LXXII respectivamente.

Tabla LXX.

APACHE 24 H	CERULOPLASMINA 0-12 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA 12-30 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA 30-48 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 . N=7	35,0	9,5	36	30,1	3,1	30	29,8	3,2	30	32,0	3,9	31,5
>7 . N=23	32,7	7,4	32	30,4	6,0	29	32,7	10,3	31	31,9	6,9	31
p*	0,833. NS			0,974. NS			0,977. NS			0,748. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LXXI.

APACHE 48 H	CERULOPLASMINA 0-12 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA 12-30 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA 30-48 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 7 . N=11	34,6	8,4	36	30,6	3,8	30	36,6	15,0	32	35,0	7,3	33
>7 . N=19	32,2	7,5	32	30,1	6,1	29	30,1	4,9	30	30,4	5,7	30
p*	0,690. NS			0,877. NS			0,217. NS			0,140. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

Tabla LXXII.

APACHE 72 H	CERULOPLASMINA 0-12 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA 12-30 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA 30-48 H. (mg/dL)			CERULOPLASMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤7. N=13	32,3	9,3	31,5	29,9	4,1	29,5	35,0	13,6	31,5	34,0	6,8	32,5
>7. N=17	35,0	4,7	35	30,6	6,1	30	30,3	5,1	30	30,5	6,0	30
p*	0,762. NS			0,738. NS			0,443. NS			0,238. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. APACHE II y Concentración de Ceruloplasmina.

No se encontró relación significativa entre el APACHE II y la concentración de Ceruloplasmina en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

RELACION ENTRE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE FALLO MULTIORGÁNICO CON LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS.

Los resultados obtenidos al relacionar la puntuación de Fallo Multiorgánico (FMO) con las concentraciones de Elastasa se expresan en la Tabla LXXIII.

Tabla LXXIII.

FALLO MULTIORGÁNICO	ELASTASA 0-12 H. ($\mu\text{g/L}$)			ELASTASA 12-30 H. ($\mu\text{g/L}$)			ELASTASA 30-48 H. ($\mu\text{g/L}$)			ELASTASA >48 H. ($\mu\text{g/L}$)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=15	165,7	45,7	189,0	209,7	31,5	203,0	183,4	37,8	183,5	162,6	39,7	154,0
> 2 . N=12	146,7	69,3	165,0	227,9	17,0	235,0	204,6	20,3	215,0	159,4	52,3	171,0
p*	0,905. NS			0,190. NS			0,095. NS			0,886. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Fallo Multiorgánico (FMO) y Concentración de Elastasa.

No se encontró relación significativa entre el FMO y la concentración de Elastasa en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

Los resultados obtenidos al relacionar la puntuación de Fallo Multiorgánico (FMO) con las concentraciones de IL-6 se expresan en la Tabla LXXIV.

Tabla LXXIV.

FALLO MULTIORGÁNICO	IL-6 0-12 H. (pg/mL)			IL-6 12-30 H. (pg/mL)			IL-6 30-48 H. (pg/mL)			IL-6 >48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=15	103,6	91,5	109,0	111,2	164,4	40,0	221,1	275,8	76,0	111,9	168,4	52,0
> 2 . N=12	194,3	155,5	147,0	195,1	173,8	136,0	457,8	432,2	312,5	280,0	232,4	200
p*	0,517. NS			. NS			0,056. Z=-1,933			0,015		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Fallo Multiorgánico (FMO) y Concentración de IL-6.

La concentración de IL-6 de 30-48 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2 , es de 221,1 pg/mL, mientras que la concentración de IL-6 de los pacientes con FMO > 2 es de 457,8 pg/mL. ($p= 0,056$; $Z=-1,933$).

La concentración de IL-6 de más de 48 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2 , es de 111,9 pg/mL, mientras que la concentración de IL-6 de los pacientes con FMO > 2 es de 280,0 pg/mL. ($p= 0,015$). Ver Figura 52.

Los resultados obtenidos al relacionar la puntuación de Fallo Multiorgánico (FMO) con las concentraciones de IL-8 se expresan en la Tabla LXXV.

Tabla LXXV.

FALLO MULTIORGÁNICO	IL-8 0-12 H.			IL-8 12-30 H.			IL-8 30-48 H.			IL-8 >48 H.		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=15	36,9	35,5	19,0	32,3	26,0	30,0	24,4	22,1	15,0	25,7	22,9	19,0
> 2 . N=12	115,7	67,0	80,0	84,8	68,4	64,5	79,1	45,5	78,5	43,2	25,5	43,0
p*	0,117. NS			0,010			0,001			0,041. Z=-2,029		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Fallo Multiorgánico (FMO) y Concentración de IL-8.

La concentración de IL-8 de 12-30 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2 , es de 32,3 pg/mL, mientras que la concentración de IL-8 de los pacientes con FMO > 2 es de 84,8 pg/mL. ($p= 0,010$).

La concentración de IL-8 de 30-48 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2 , es de 24,4 pg/mL, mientras que la concentración de IL-8 de los pacientes con FMO > 2 es de 79,1 pg/mL. ($p= 0,001$).

La concentración de IL-8 de más de 48 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2 , es de 25,7 pg/mL, mientras que la concentración de IL-8 de los

pacientes con FMO > 2 es de 43,2 pg/mL. ($p= 0,041$; $Z=-2,029$). Ver Figura 53.

Los resultados obtenidos al relacionar la puntuación de Fallo Multiorgánico (FMO) con las concentraciones de FNT- α se expresan en la Tabla LXXVI.

Tabla LXXVI.

FALLO MULTIORGÁNICO	FNT- α 0-12 H. (pg/mL)			FNT- α 12-30 H. (pg/mL)			FNT- α 30-48 H. (pg/mL)			FNT- α >48 H. (pg/mL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=15	11,3	5,9	9,0	13,0	4,8	14,0	12,4	7,6	10,5	11,1	3,9	9,0
> 2. N=12	20,3	13,8	15,0	16,5	9,4	14,0	30,0	33,1	18,0	26,9	13,0	31,0
p*	0,267. NS			0,466. NS			0,002			0,000		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Fallo Multiorgánico (FMO) y Concentración de FNT- α .

La concentración de FNT de 30-48 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2 , es de 12,4 pg/mL, mientras que la concentración de FNT de los pacientes con FMO > 2 es de 30,0 pg/mL. ($p= 0,002$).

La concentración de FNT de más de 48 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2 , es de 11,1 pg/mL, mientras que la concentración de FNT de los pacientes con FMO > 2 es de 26,9 pg/mL. ($p= 0,000$). Ver Figura 54.

Los resultados obtenidos al relacionar la puntuación de Fallo Multiorgánico (FMO) con las concentraciones de PCR se expresan en la Tabla LXXVII.

Tabla LXXVII.

FALLO MULTIORGÁNICO	PCR 0-12 H.			PCR 12-30 H.			PCR 30-48 H.			PCR >48 H.		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2. N=15	7,4	11,1	2,0	7,9	8,6	4,0	13,6	10,2	9,0	18,1	11,6	15,0
> 2. N=12	14,0	14,8	7,0	17,5	10,4	16,5	33,2	6,7	36,0	33,8	8,1	36,0
p*	0,383. NS			0,007			0,000			0,002		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Fallo Multiorgánico (FMO) y Concentración de Proteína C Reactiva (PCR).

La concentración de PCR de 12-30 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2, fue de 7,9 mg/dL, mientras que la concentración de PCR de los pacientes con FMO > 2 fue de 17,5 mg/dL. (p= 0,007).

La concentración de PCR de 30-48 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2, fue de 13,6 mg/dL, mientras que la concentración de PCR de los pacientes con FMO > 2 fue de 33,2 mg/dL. (p= 0,000).

La concentración de PCR de más de 48 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2, fue de 18,1 pg/mL, mientras que la concentración de PCR de los pacientes con FMO > 2 fue de 33,8 pg/mL. (p= 0,002). Ver Figura 55.

Los resultados obtenidos al relacionar la puntuación de Fallo Multiorgánico (FMO) con las concentraciones de C3 se expresan en la Tabla LXXVIII.

Tabla LXXVIII.

FALLO MULTIORGÁNICO	C3 0-12 H.			C3 12-30 H.			C3 30-48 H.			C3 >48 H.		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2. N=15	161,0	21,9	149,5	136,2	38,4	132,0	147,9	50,7	137,0	146,3	40,9	127,0
> 2. N=12	100,3	8,9	105,0	139,0	55,9	126,5	118,8	34,5	116,0	118,8	30,5	124,0
p*	0,024			1,000. NS			0,149. NS			0,193. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Fallo Multiorgánico (FMO) y Concentración de C3.

La concentración de C3 de 0-12 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2 , fue de 161,0 mg/dL, mientras que la concentración de C3 de los pacientes con FMO > 2 fue de 100,3 mg/dL. ($p= 0,024$). Ver Figura 56.

Los resultados obtenidos al relacionar la puntuación de Fallo Multiorgánico (FMO) con las concentraciones de C4 se expresan en la Tabla LXXIX.

Tabla LXXIX.

FALLO MULTIORGÁNICO	C4 0-12 H.			C4 12-30 H.			C4 30-48 H.			C4 >48 H.		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=15	27,0	6,7	29,0	27,9	9,8	27,0	29,4	10,2	27,0	33,3	20,6	29,0
> 2 . N=12	19,7	2,5	20,0	31,9	19,8	28,5	28,2	12,0	27,0	34,9	13,0	34,0
p*	0,167. NS			0,860. NS			0,893. NS			0,382. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Fallo Multiorgánico (FMO) y Concentración de C4.

No se encontró relación significativa entre el FMO y la concentración de C4 en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

Los resultados obtenidos al relacionar la puntuación de Fallo Multiorgánico (FMO) con las concentraciones de Albúmina se expresan en la Tabla LXXX.

Tabla LXXX.

FALLO MULTIORGÁNICO	ALBÚMINA 0-12 H. (mg/dL)			ALBÚMINA 12-30 H. (mg/dL)			ALBÚMINA 30-48 H. (mg/dL)			ALBÚMINA > 48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2. N=15	3356,7	469,6	3375	3319,2	342	2950	3223,6	548,7	2792	3170,0	692,2	2750
> 2. N=12	3016,7	455,2	2570	3405,0	713	2832,5	2728,2	379,6	2450	2679,0	693,3	2272,5
p*	0,548. NS			0,500. NS			0,015			0,049. Z=-1,885		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Fallo Multiorgánico (FMO) y Concentración de Albúmina.

La concentración de Albúmina de 30-48 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2, fue de 3223,6 mg/dL, mientras que la concentración de Albúmina de los pacientes con FMO > 2 fue de 2728,2 mg/dL. (p= 0,015).

La concentración de Albúmina de más de 48 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2, fue de 3170,0 mg/dL, mientras que la concentración de Albúmina de los pacientes con FMO > 2 fue de 2679,0 mg/dL. (p= 0,049). Ver Figura 57.

Los resultados obtenidos al relacionar la puntuación de Fallo Multiorgánico (FMO) con las concentraciones de Prealbúmina se expresan en la Tabla LXXXI.

Tabla LXXXI.

FALLO MULTIORGÁNICO	PREALBÚMINA 0-12 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA 12-30 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA 30-48 H. (mg/dL)			PREALBÚMINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2. N=15	20,0	6,2	20,5	19,6	10,2	17,0	17,6	8,4	15,5	15,7	10,1	13,0
> 2. N=12	14,3	2,9	16,0	17,9	9,3	16,5	9,8	2,7	10,0	7,3	1,8	7,0
p*	0,262. NS			0,595. NS			0,001			0,003		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Fallo Multiorgánico (FMO) y Concentración de Prealbúmina.

La concentración de Prealbúmina de 30-48 horas, de los pacientes con $FMO \leq 2$, fue de 17,6 mg/dL, mientras que la concentración de Prealbúmina de los pacientes con $FMO > 2$ fue de 9,8 mg/dL. ($p= 0,001$).

La concentración de Prealbúmina de más de 48 horas, de los pacientes con $FMO \leq 2$, fue de 15,7 mg/dL, mientras que la concentración de Prealbúmina de los pacientes con $FMO > 2$ fue de 7,3 mg/dL. ($p= 0,003$).

Ver Figura 58.

Los resultados obtenidos al relacionar la puntuación de Fallo Multiorgánico (FMO) con las concentraciones de α -1-Antitripsina (AAT) se expresan en la Tabla LXXXII.

Tabla LXXXII.

FALLO MULTIORGÁNICO	α -1-ANTITRIPSINA 0-12 H.			α -1-ANTITRIPSINA 12-30 H.			α -1-ANTITRIPSINA 30-48 H.			α -1-ANTITRIPSINA >48 H.		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=15	147,8	22,8	145,0	174,8	40,7	167,0	191,8	34,5	185,5	215,5	50,1	224,0
> 2 . N=12	229,0	37,0	239,0	233,5	37,3	237,5	283,3	60,0	281,0	321,4	60,2	325,0
p^*	0,024.			0,003			0,000			0,001		

p^* Prueba de Mann-Whitney.

2. Fallo Multiorgánico (FMO) y Concentración de α -1-antitripsina (AAT).

La concentración de AAT de 0-12 horas, de los pacientes con $FMO \leq 2$, fue de 147,8 mg/dL, mientras que la concentración de AAT de los pacientes con $FMO > 2$ fue de 229,0 mg/dL. ($p= 0,029$).

La concentración de AAT de 12-30 horas, de los pacientes con $FMO \leq 2$, fue de 174,8 mg/dL, mientras que la concentración de AAT de los pacientes con $FMO > 2$ fue de 233,5 mg/dL. ($p= 0,003$).

La concentración de AAT de 30-48 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2 , fue de 191,8 mg/dL, mientras que la concentración de AAT de los pacientes con FMO > 2 fue de 283,3 mg/dL. ($p= 0,000$).

La concentración de AAT de más de 48 horas, de los pacientes con FMO ≤ 2 , fue de 215,5 mg/dL, mientras que la concentración de AAT de los pacientes con FMO > 2 fue de 321,4 mg/dL. ($p= 0,001$). Ver Figura 59.

Los resultados obtenidos al relacionar la puntuación de Fallo Multiorgánico (FMO) con las concentraciones de Haptoglobina (HPT) se expresan en la Tabla LXXXIII.

Tabla LXXXIII.

FALLO MULTIORGÁNICO	HAPTOGLOBINA 0-12 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA 12-30 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA 30-48 H. (mg/dL)			HAPTOGLOBINA >48 H. (mg/dL)		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2 . N=15	163,7	46,8	162,0	163,2	88,4	149,0	183,6	106,3	175,5	191,3	104,6	203,0
> 2 . N=12	87,3	68,9	114,0	112,0	83,6	106,5	121,6	88,1	124,0	209,6	139,6	192,0
p*	0,167. NS			0,268. NS			0,107. NS			0,976. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Fallo Multiorgánico (FMO) y Concentración de Haptoglobina (HPT).

No se encontró relación significativa entre el FMO y la concentración de Haptoglobina en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

Los resultados obtenidos al relacionar la puntuación de Fallo Multiorgánico (FMO) con las concentraciones de Ceruloplasmina se expresan en la Tabla LXXXIV.

Tabla LXXXIV.

FALLO MULTIORGÁNICO	CERULOPLASMINA 0-12 H.			CERULOPLASMINA 12-30 H.			CERULOPLASMINA 30-48 H.			CERULOPLASMINA >48 H.		
	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50	Media	DT	P50
≤ 2. N=15	31,3	8,0	31,5	30,3	4,8	30,0	34,8	11,9	31,5	33,6	6,3	31,0
> 2. N=12	34,0	5,3	32,0	30,5	6,8	29,0	28,8	3,8	28,0	29,8	6,6	30,0
p*	0,714. NS			0,972. NS			0,183. NS			0,232. NS		

p* Prueba de Mann-Whitney.

1. Fallo Multiorgánico (FMO) y Concentración de Ceruloplasmina.

No se encontró relación significativa entre el FMO y la concentración de Ceruloplasmina en ninguno de los intervalos de tiempo en los que ésta se ha estudiado.

FIGURAS.

Figura 2. Pancreatitis Agudas y Etiología

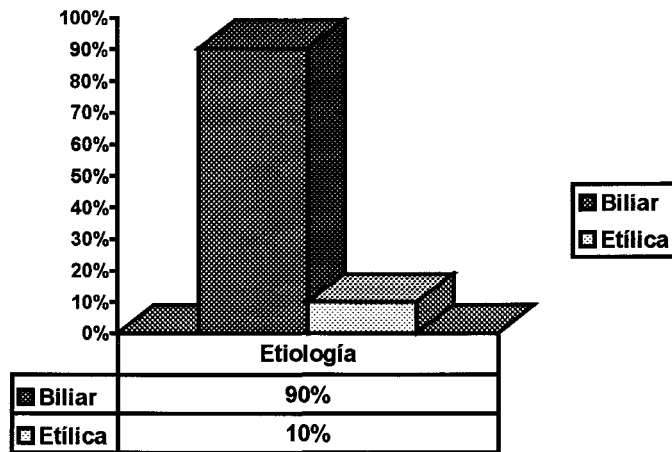


Figura 3. Relación de Ranson de 24 horas y Variables clínicas.

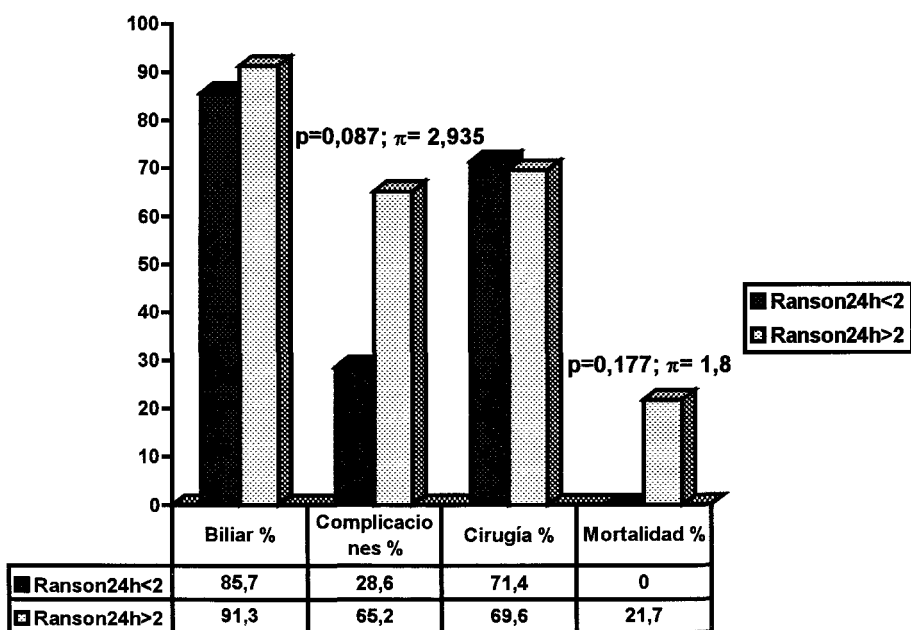


Figura 1. Pancreatitis Agudas y Distribución por Sexo.

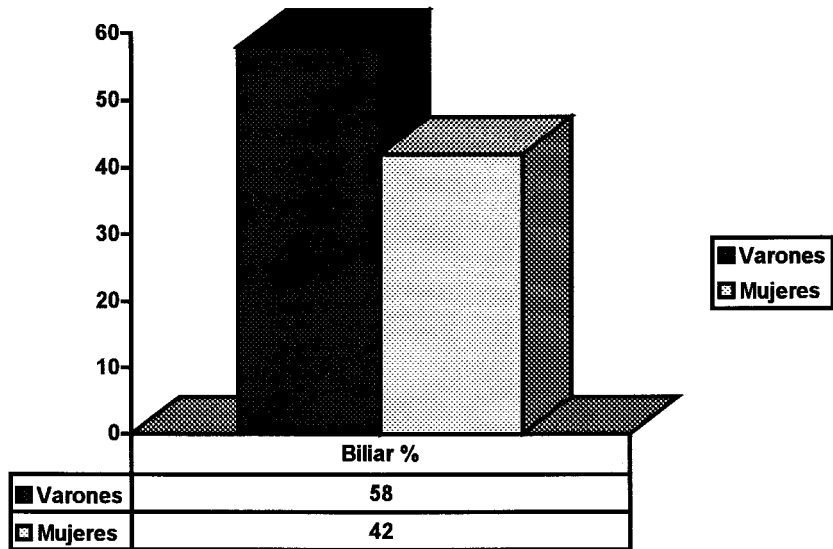


Figura 4. Relación Ranson de 24 horas y TAC.

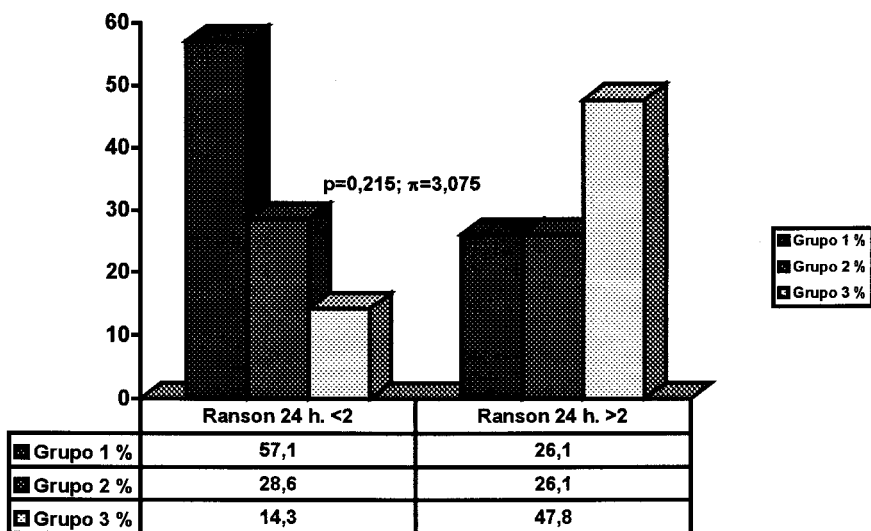


Figura 5. Relación del Ranson de 48 horas y Variables clínicas.

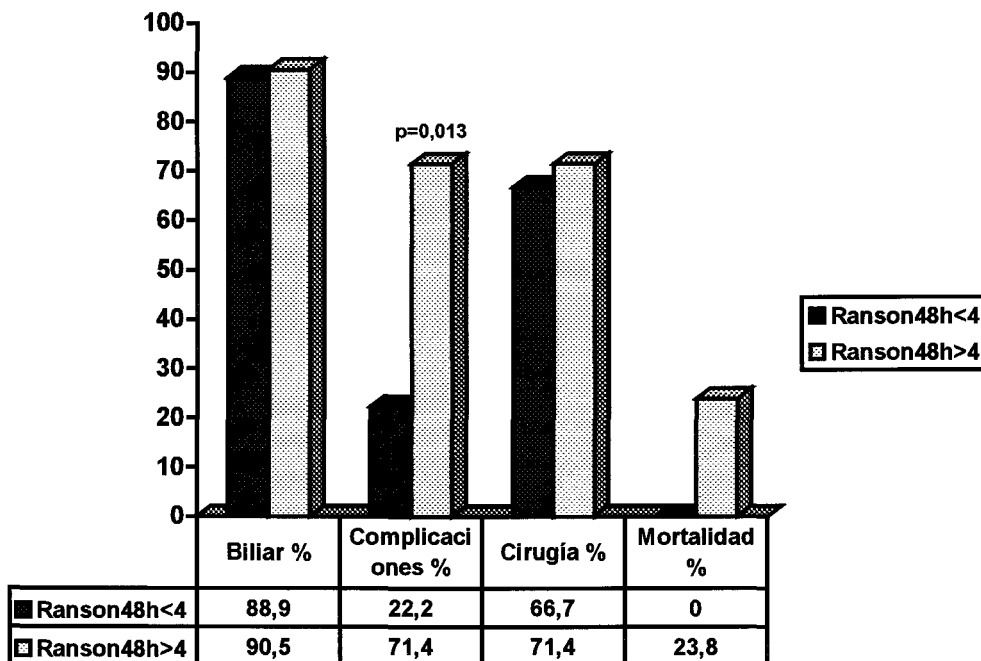


Figura 6. Relación Ranson de 48 horas y TAC.

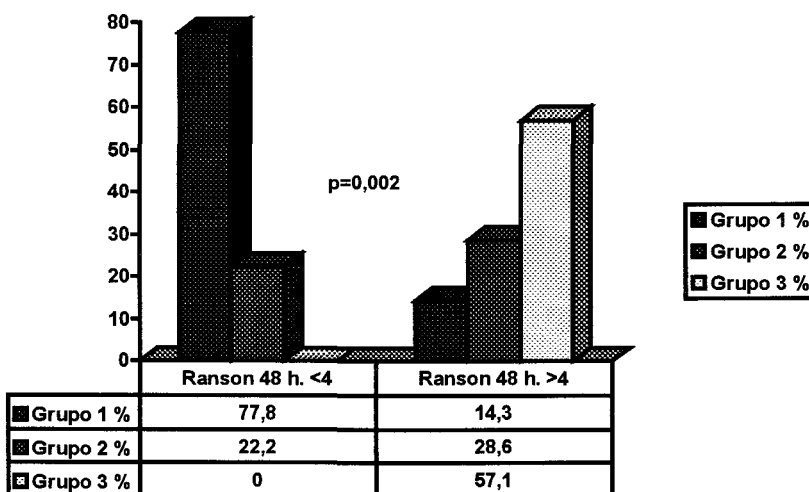


Figura 7. Relación del Apache de 24 horas y Variables clínicas.

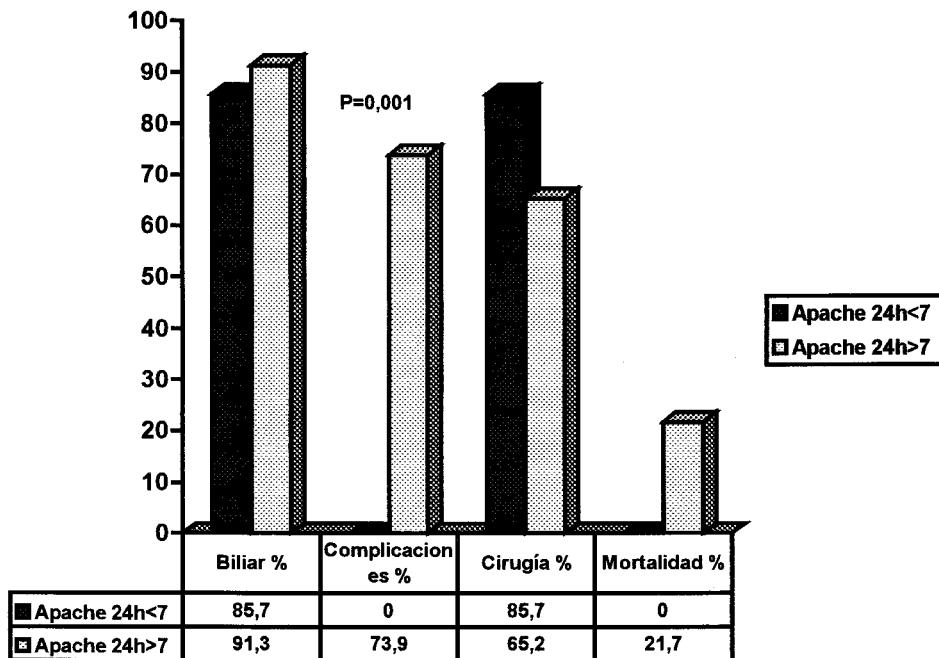


Figura 8. Relación Apache de 24 horas y TAC.

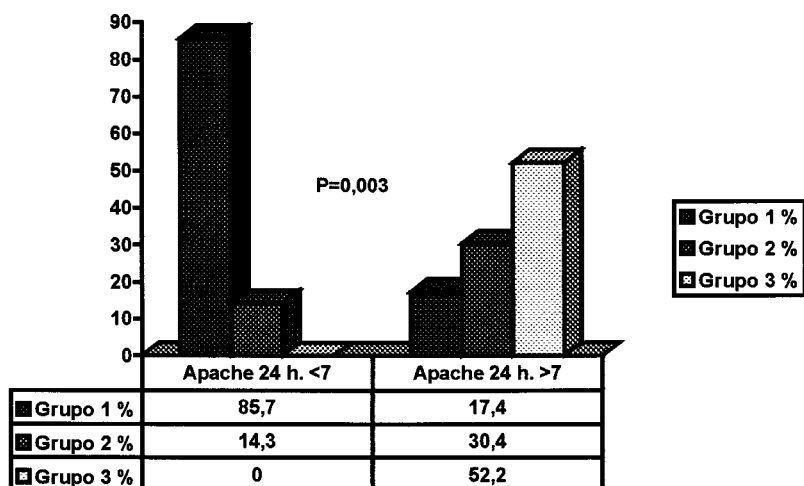


Figura 9. Relación del Apache de 48 horas y Variables clínicas.

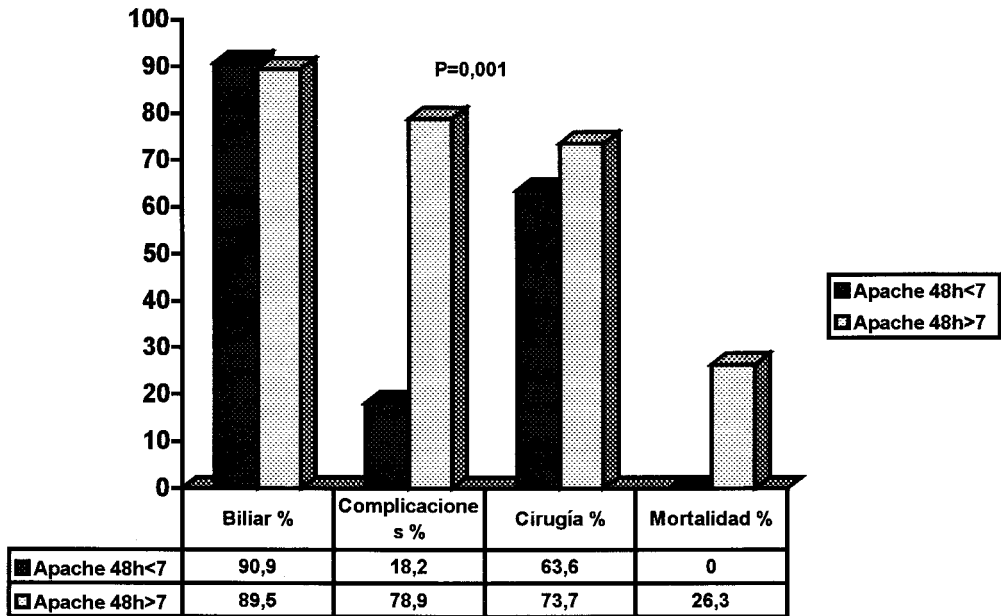


Figura 10. Relación Apache de 48 horas y TAC.

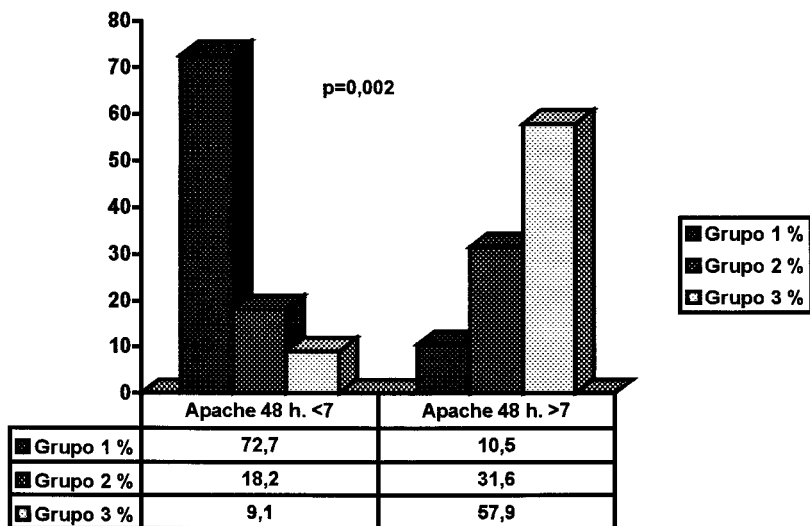


Figura 11. Relación del Apache de 72 horas y Variables clínicas.

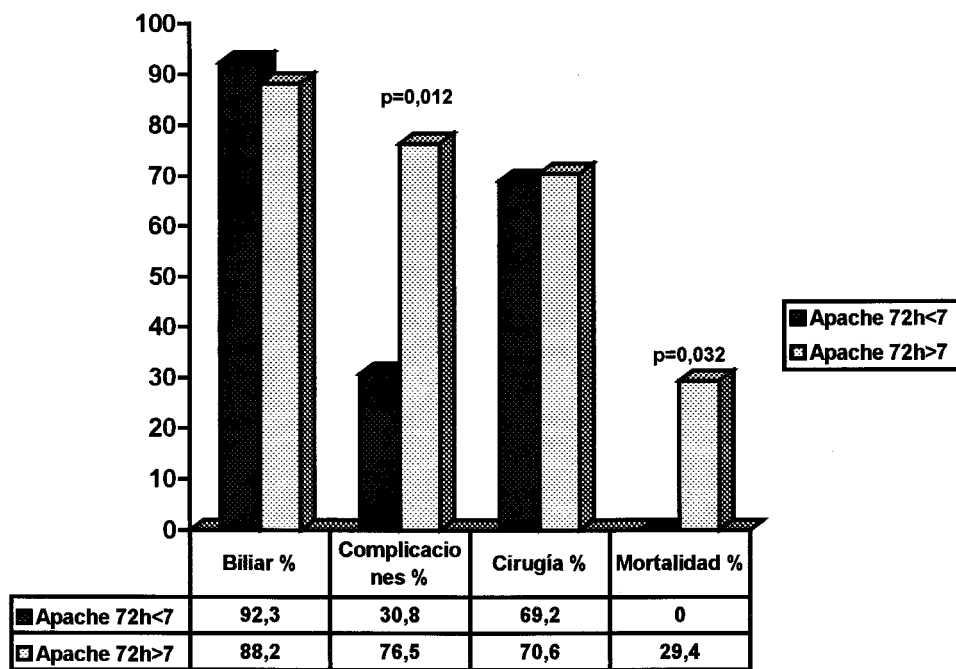


Figura 12. Relación Apache de 72 horas y TAC.

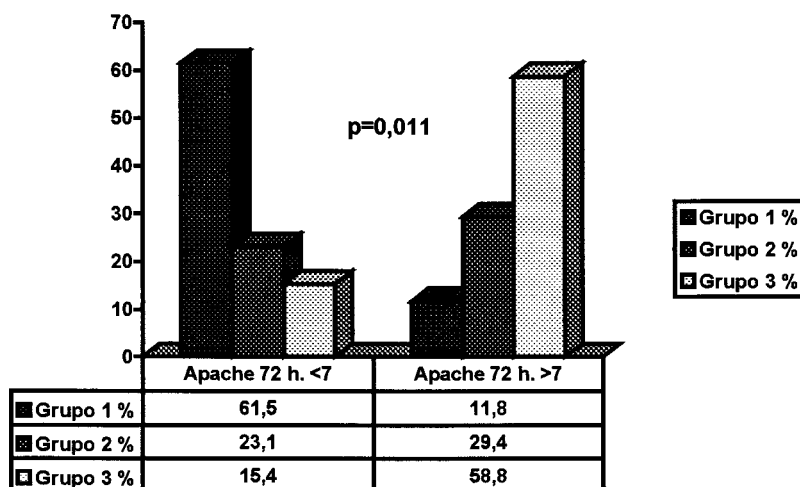


Figura 13. Relación del Fallo Multiorgánico (FMO) y Variables clínicas.

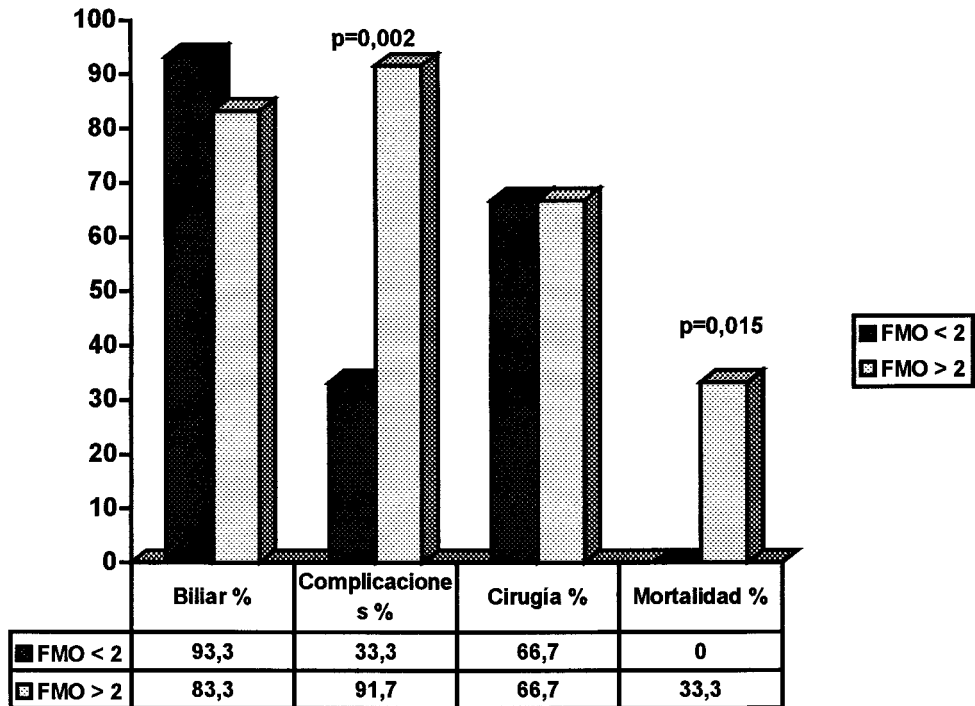


Figura 14. Relación del Fallo Multiorgánico (FMO) y TAC.

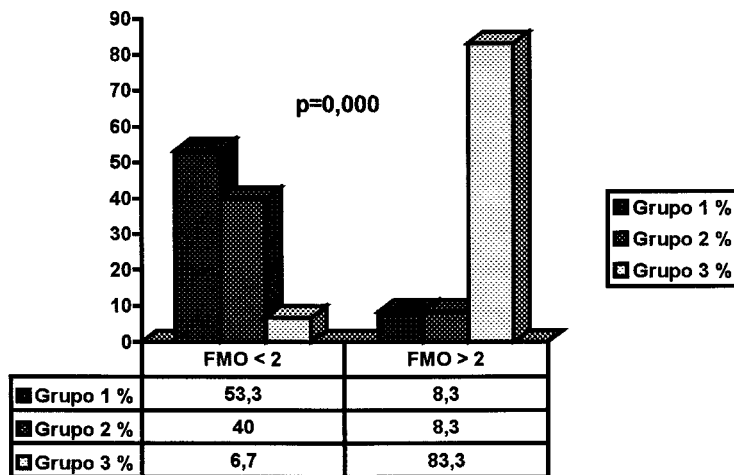


Figura 15. Relación de Fallo Multiorgánico (FMO) y Días de Estancia en UCI.

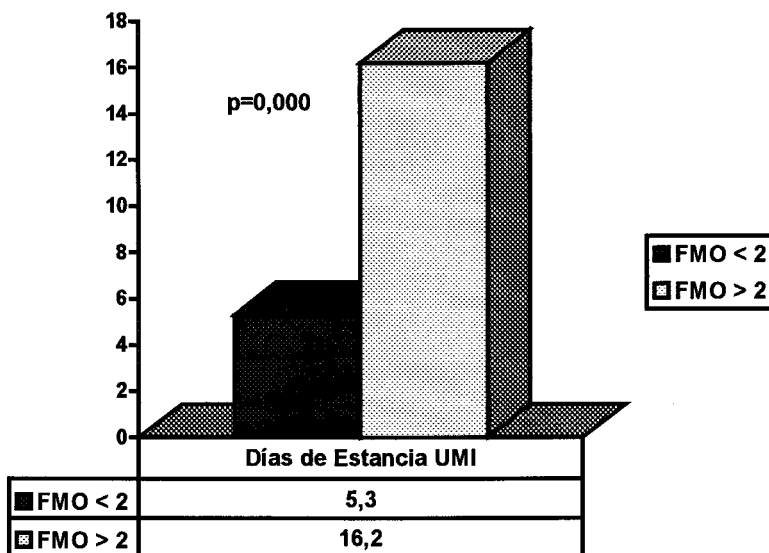


Figura 16. Relación del Ranson de 48 h. y la concentración de Elastasa.

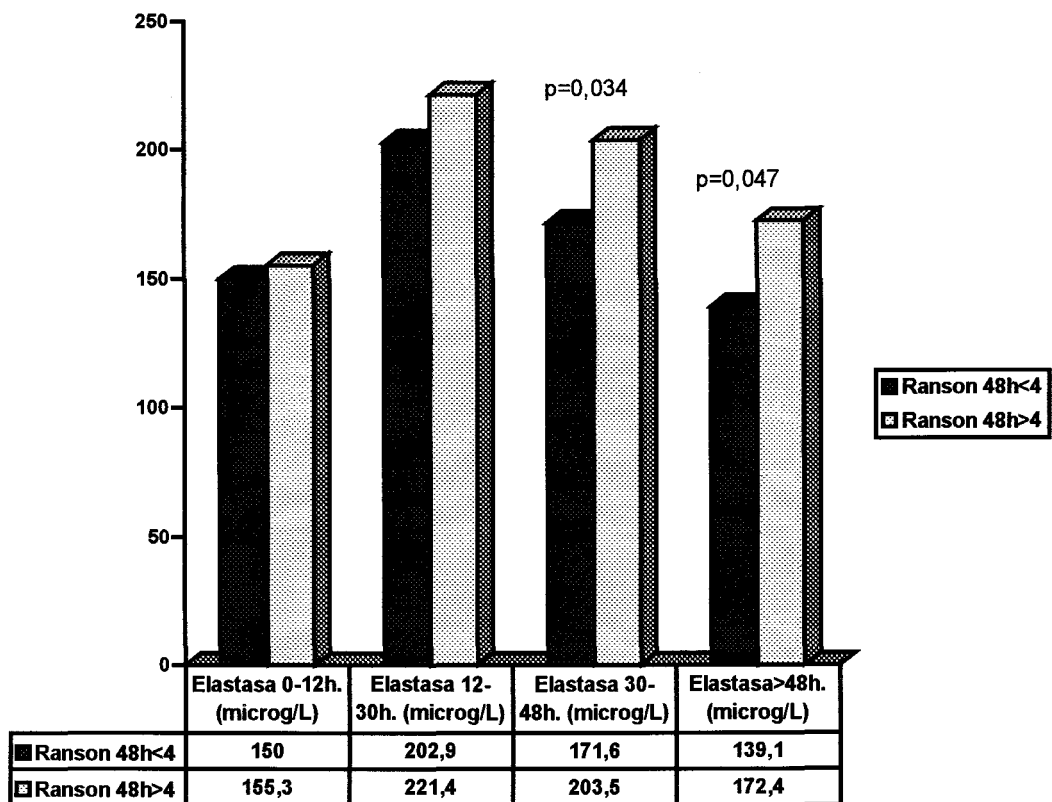


Figura 17. Relación del Ranson de 48 h. y la concentración de Interleuquina-6 (IL-6).

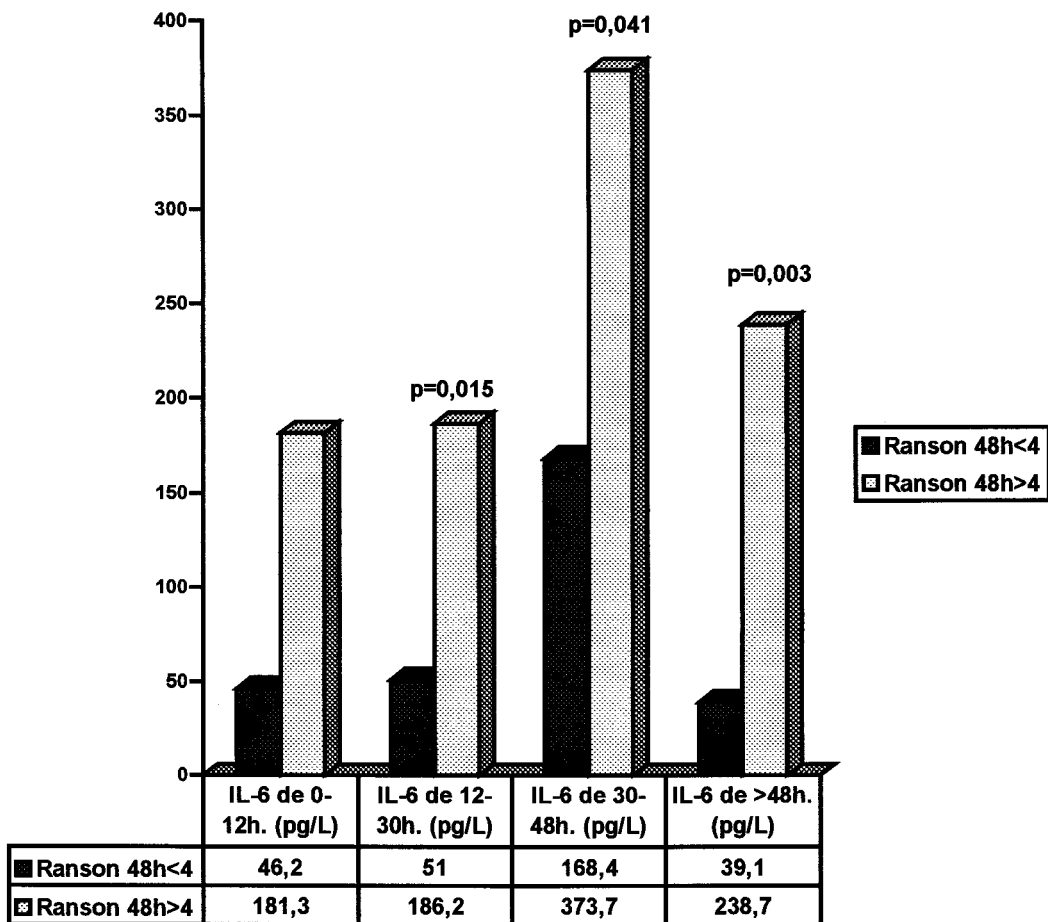


Figura 18. Relación del Ranson de 24 h. y la concentración de Interleuquina-8 (IL-8).

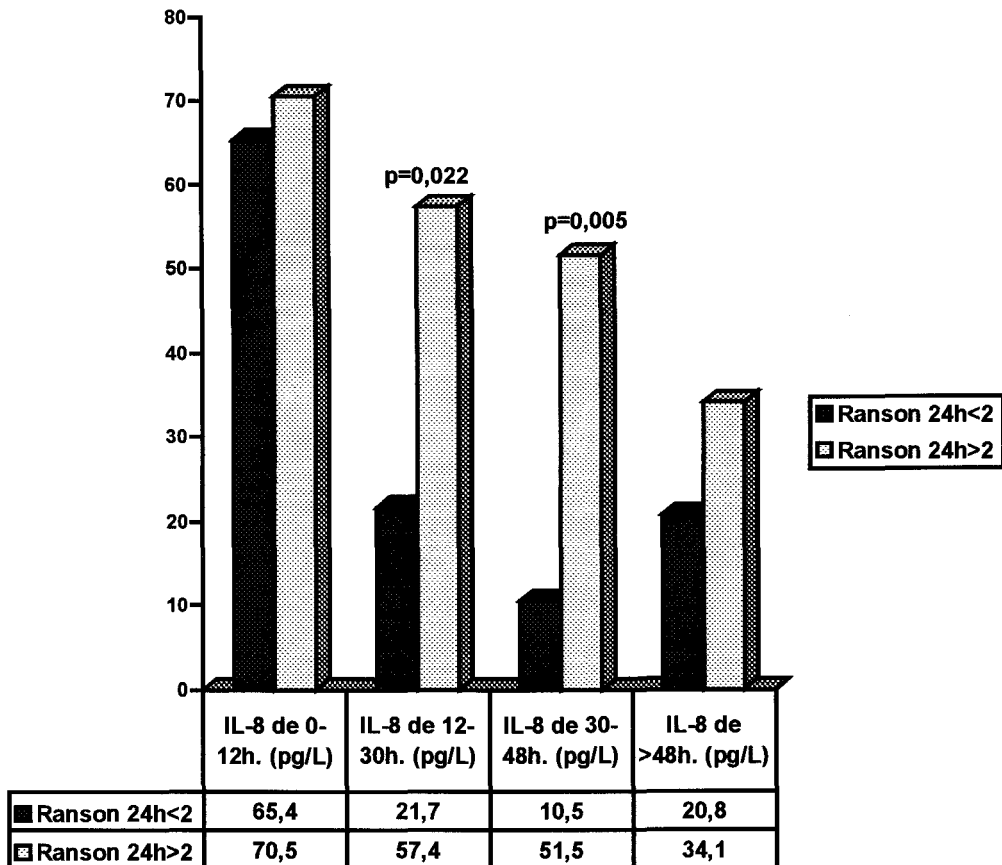


Figura 19. Relación del Ranson de 48 h. y la concentración de Interleuquina-8 (IL-8).

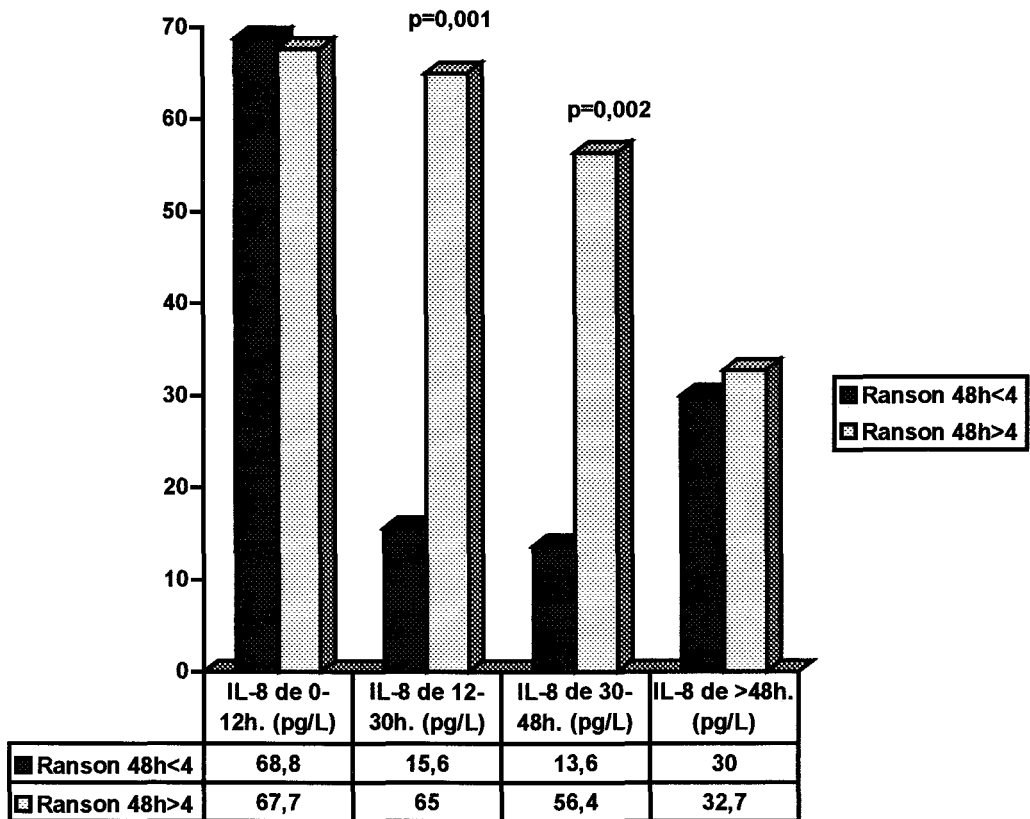


Figura 20. Relación del Ranson de 24 h. y la concentración de Factor Necrosis Tumoral (FNT).

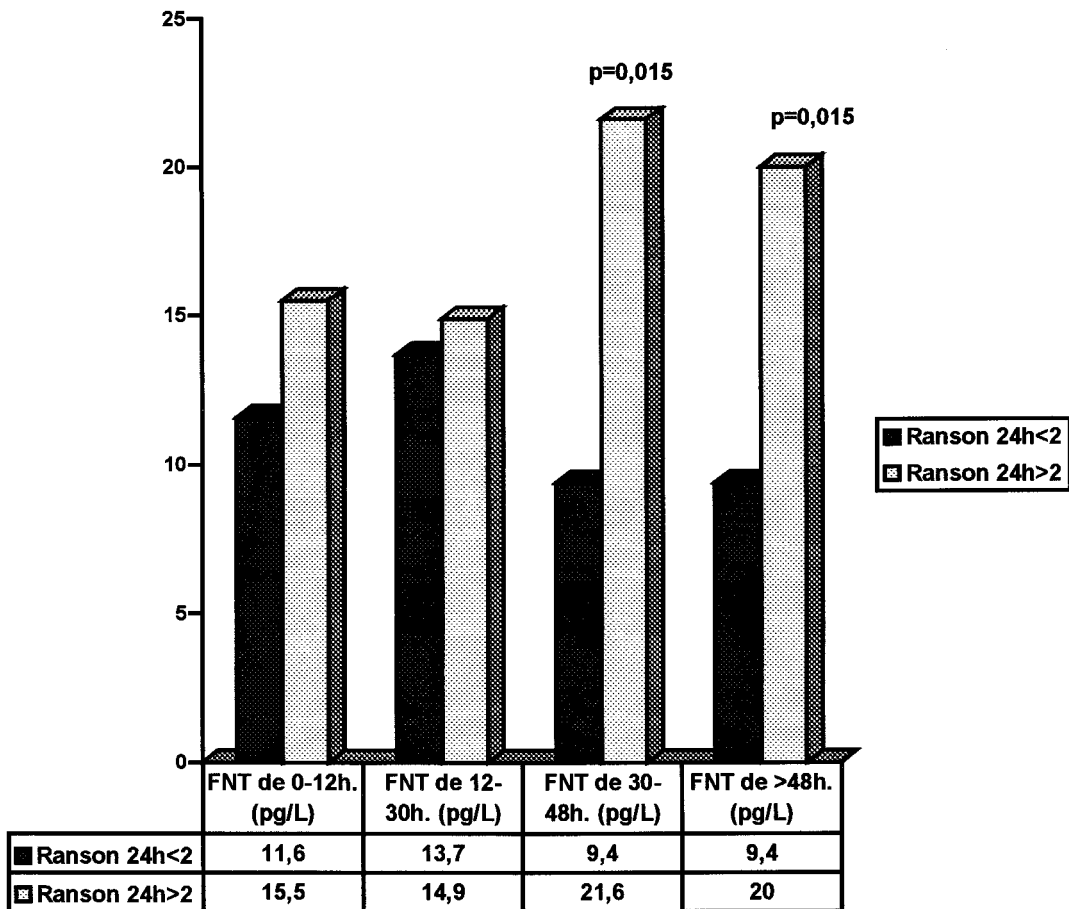


Figura 21. Relación del Ranson de 48 h. y la concentración de Factor Necrosis Tumoral (FNT).

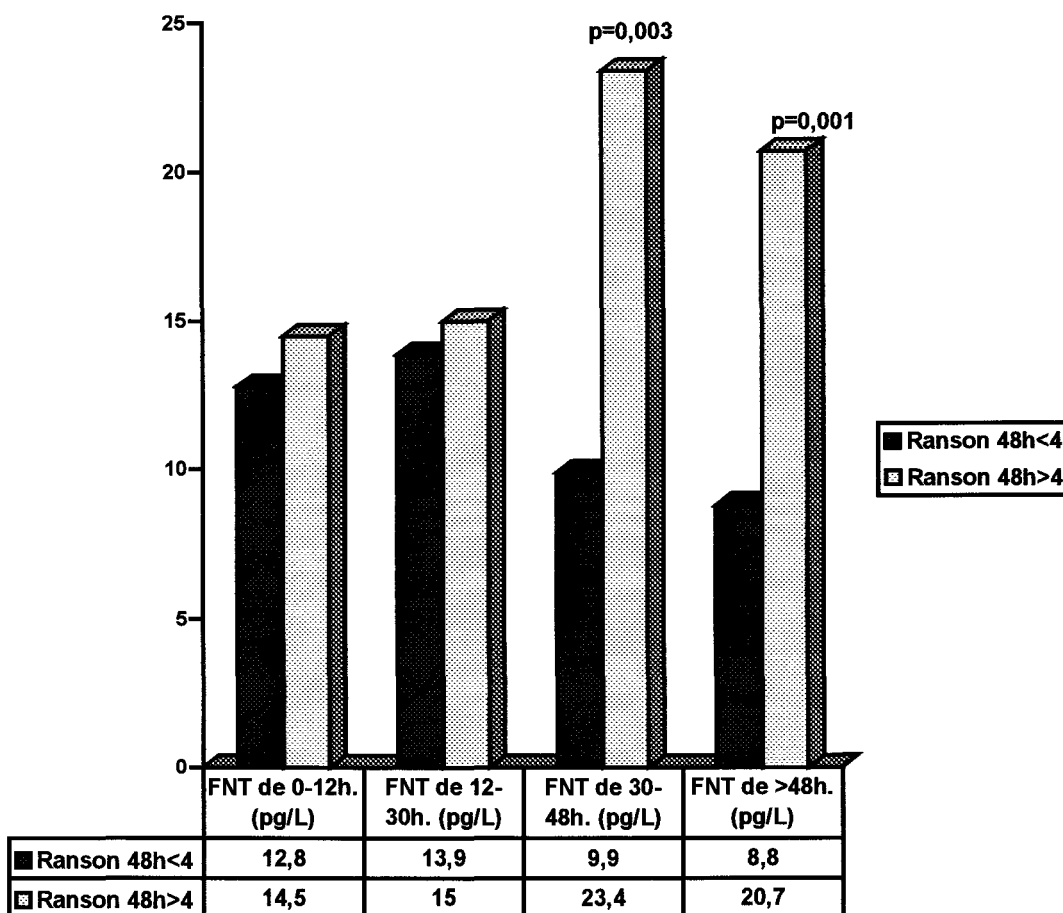


Figura 22. Relación del Ranson de 48 h. y la concentración de Proteína C Reactiva (PCR).

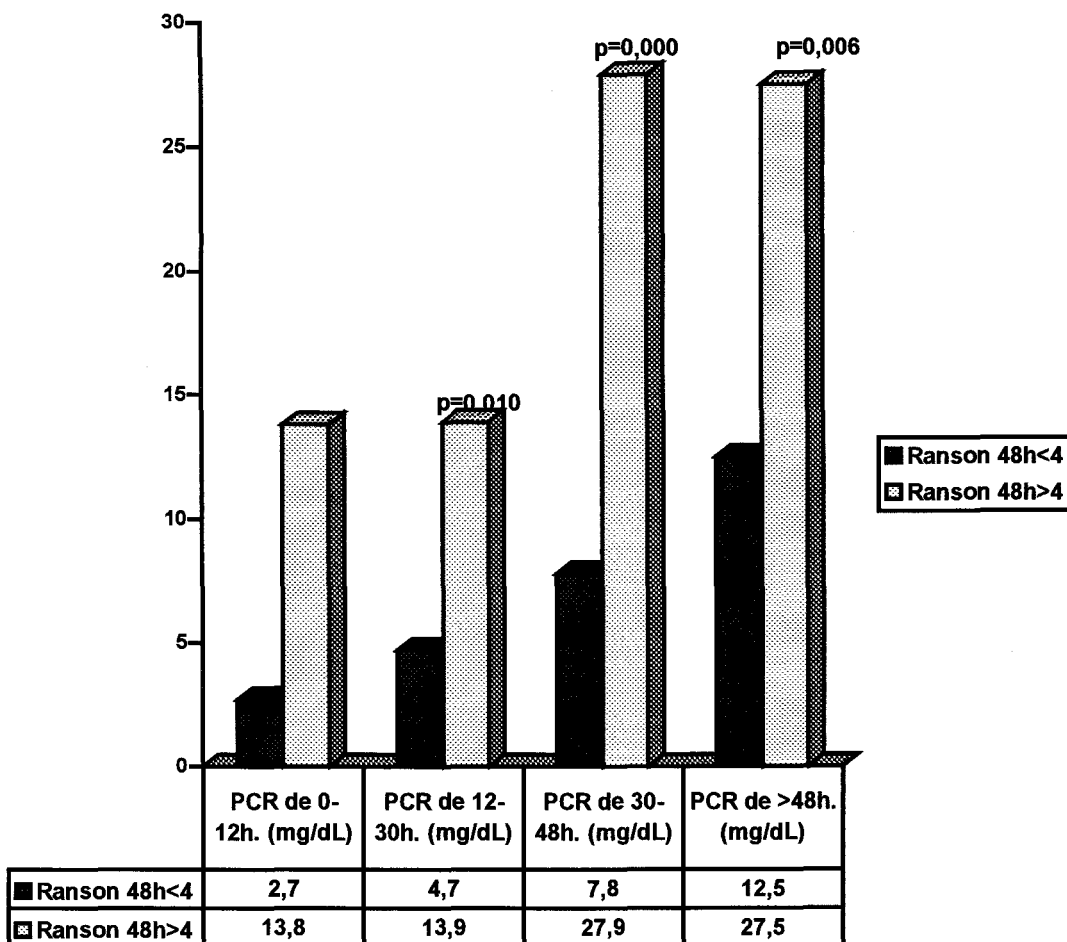


Figura 23. Relación del Ranson de 24 h. y la concentración de C3 Complemento (C3).

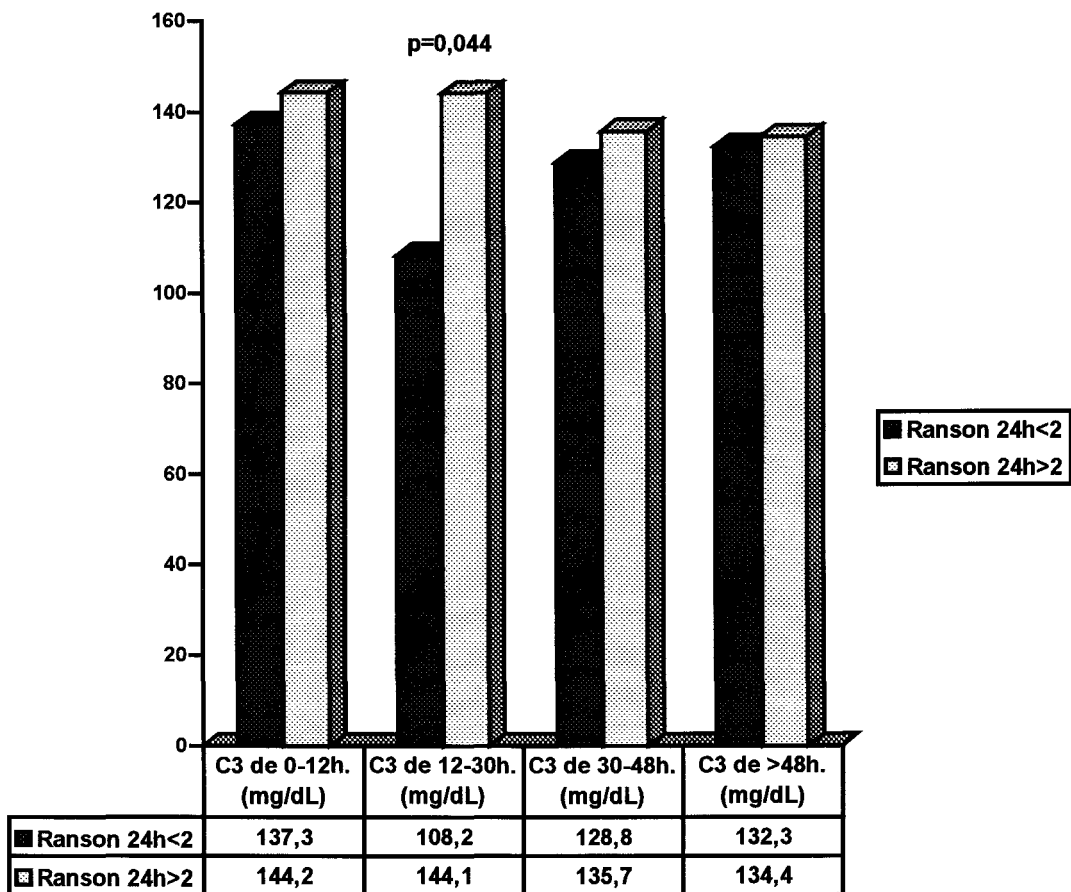


Figura 24. Relación del Ranson de 24 h. y la concentración de Albúmina .

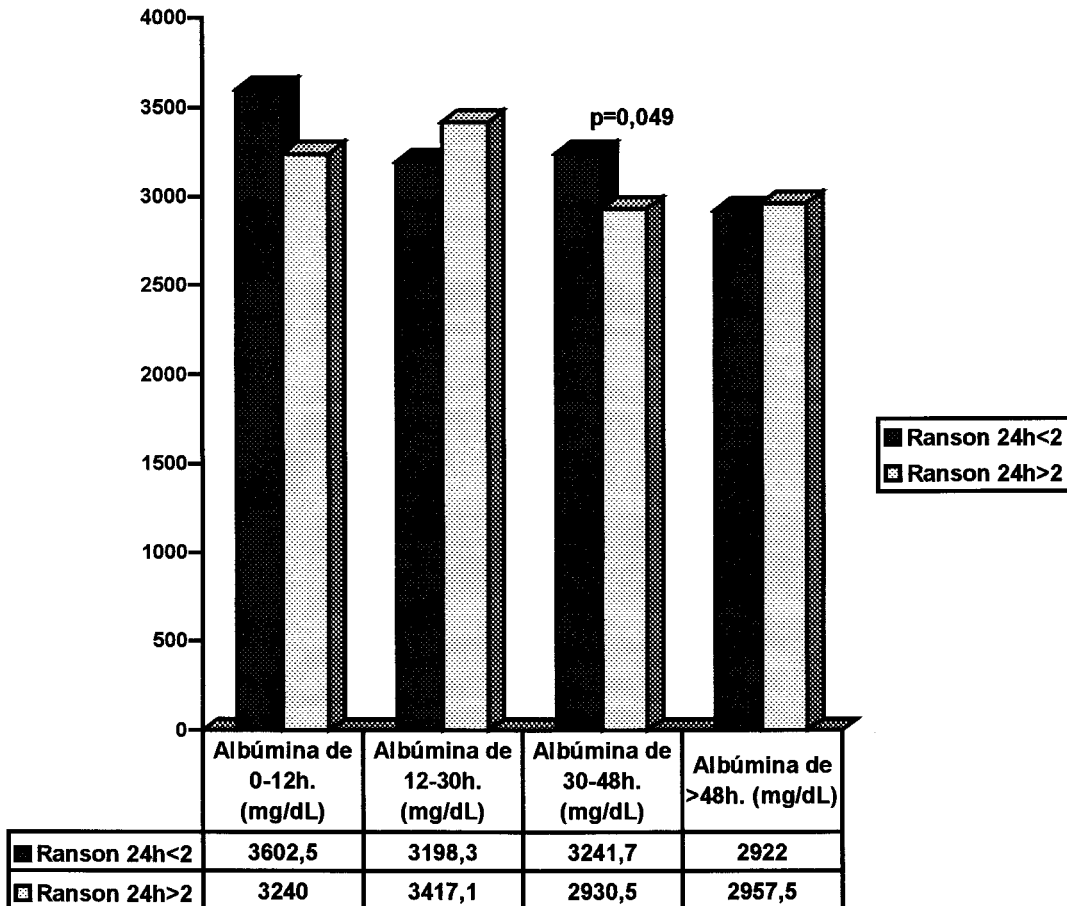


Figura 25. Relación del Ranson de 48 h. y la concentración de Albúmina .

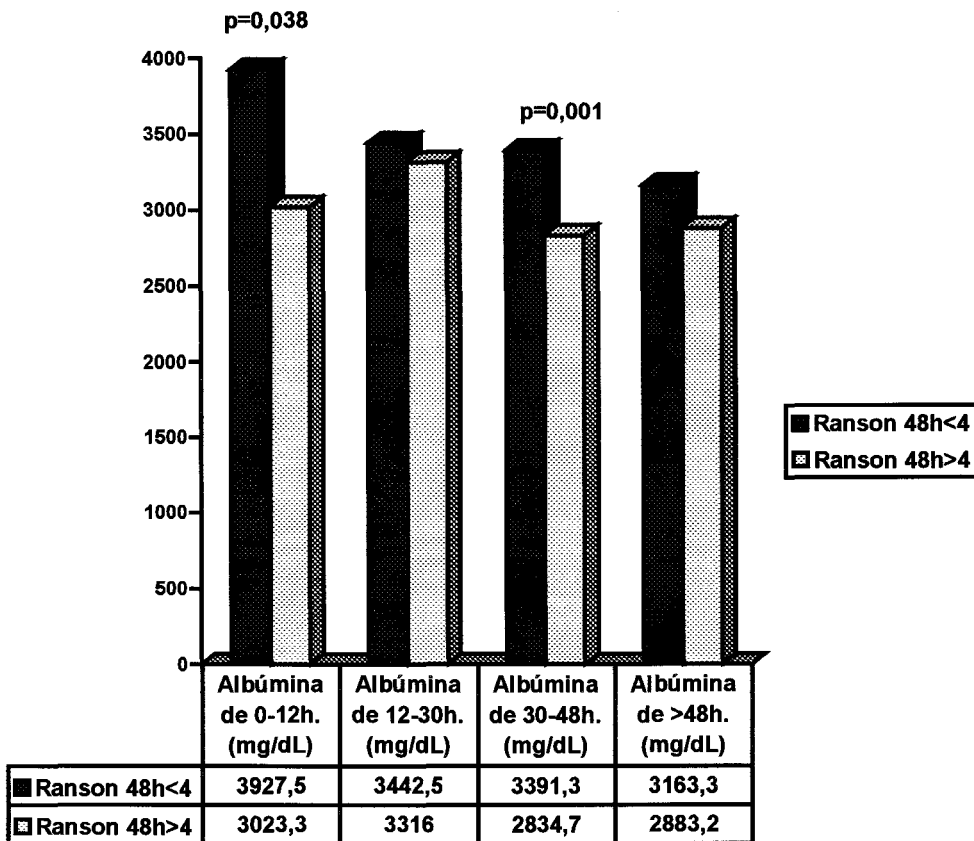


Figura 26. Relación del Ranson de 48 h. y la concentración de Prealbúmina .

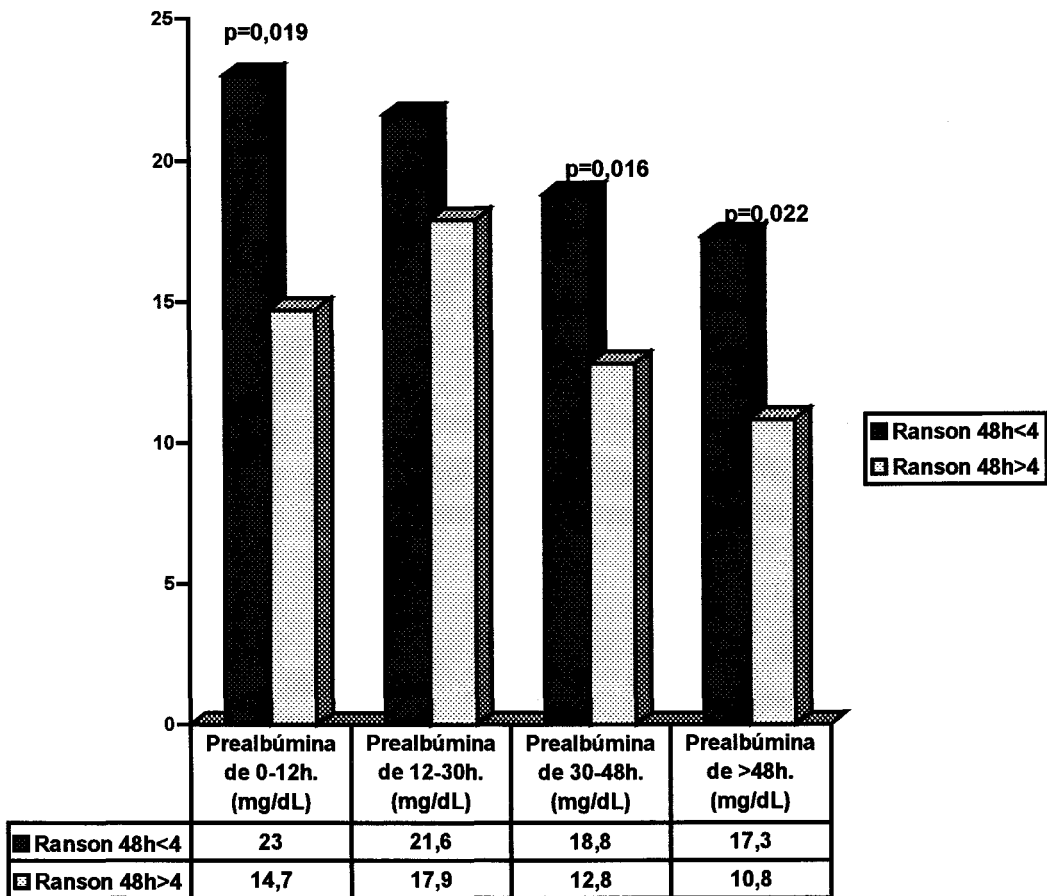


Figura 27. Relación del Apache de 24 h. y la concentración de Elastasa.

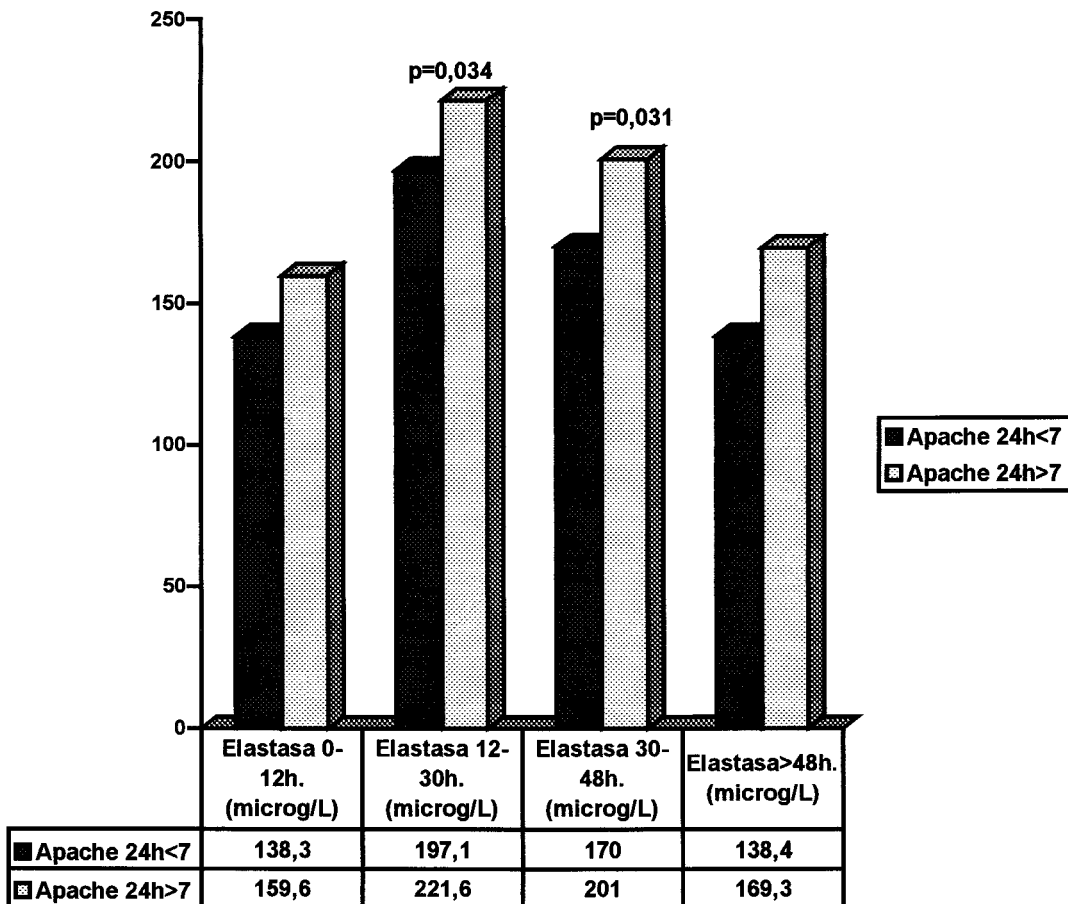


Figura 28. Relación del Apache de 48 h. y la concentración de Elastasa.

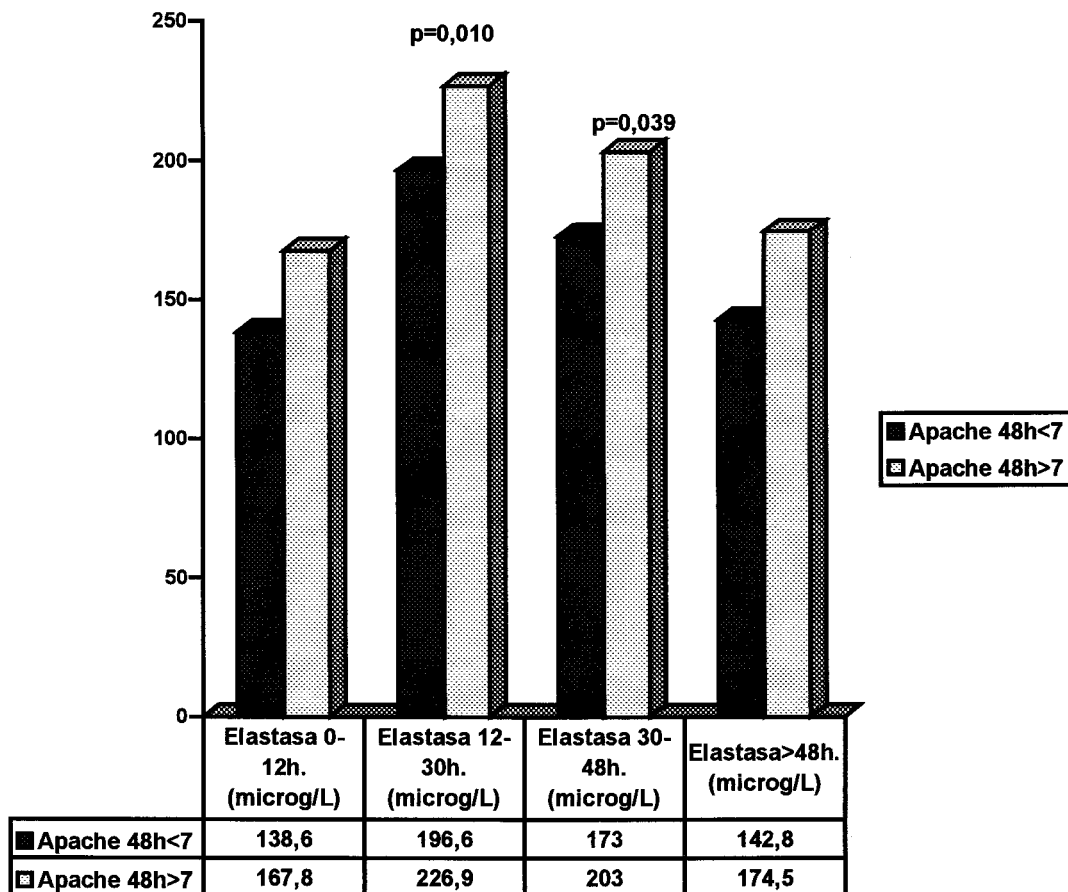


Figura 29. Relación del Apache de 24 h. y la concentración de Interleuquina-6 (IL-6).

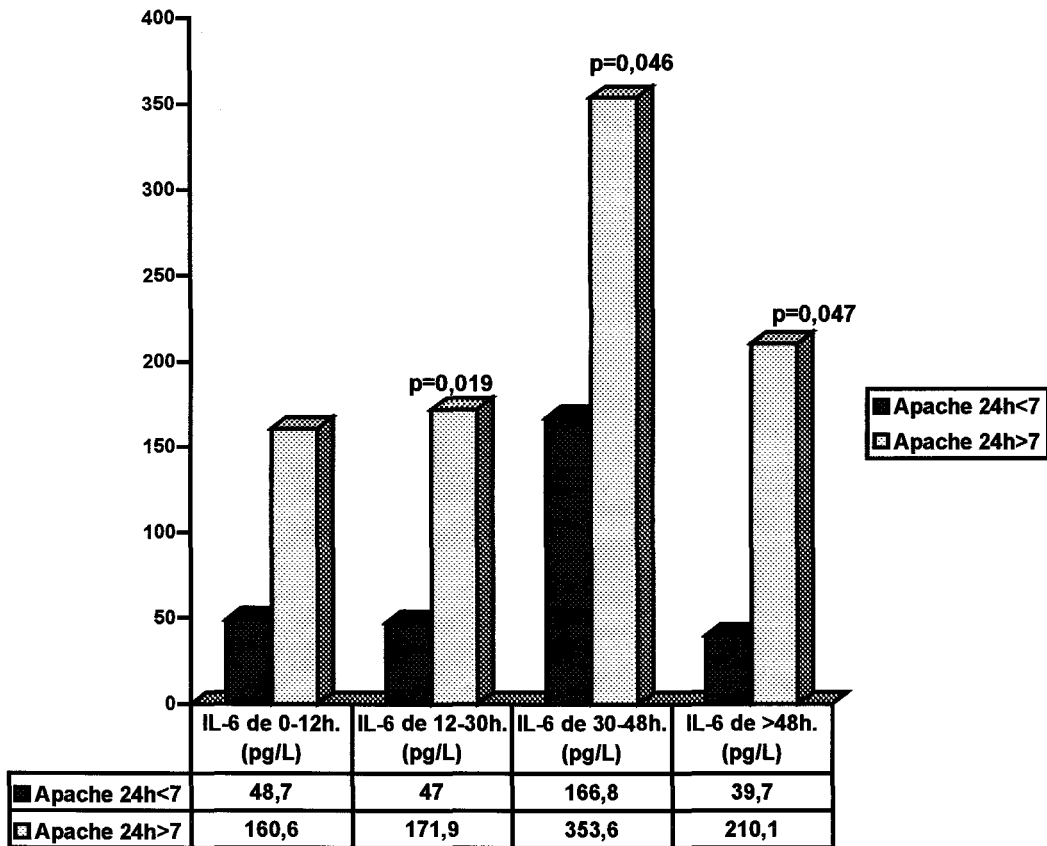


Figura 30. Relación del Apache de 48 h. y la concentración de Interleuquina-6 (IL-6).

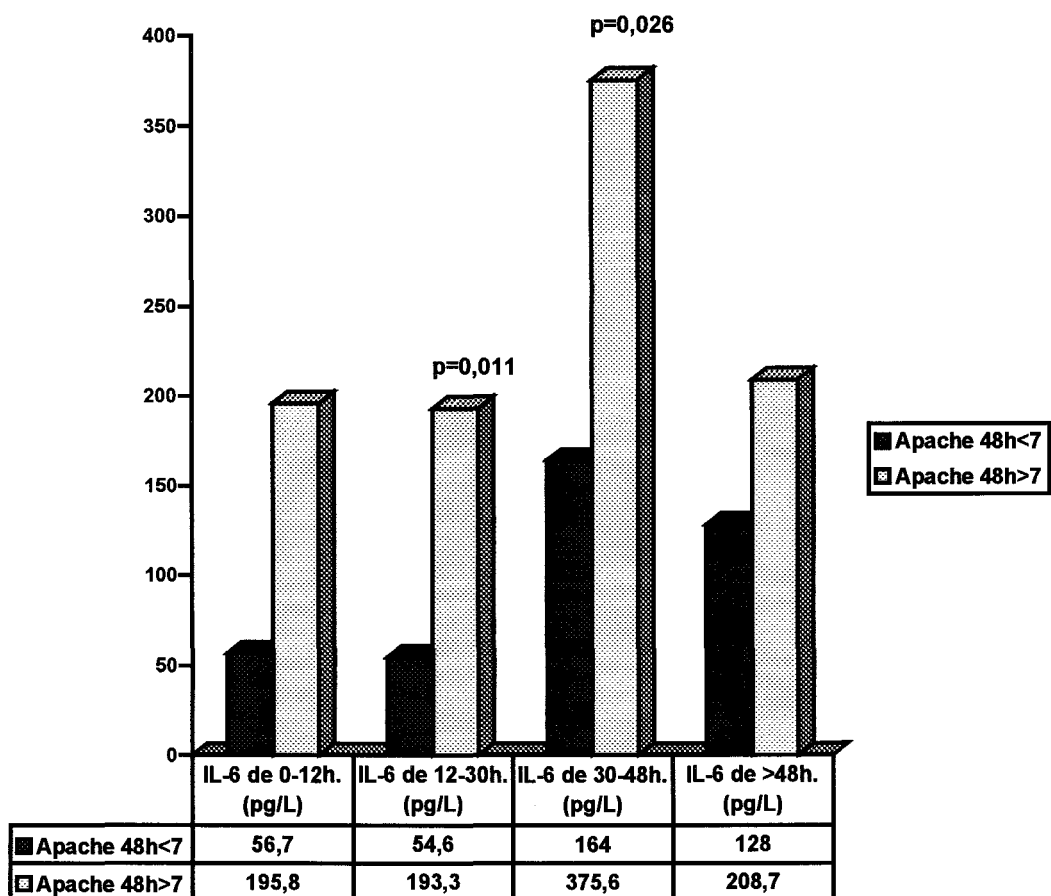


Figura 31. Relación del Apache de 72 h. y la concentración de Interleuquina-6 (IL-6).

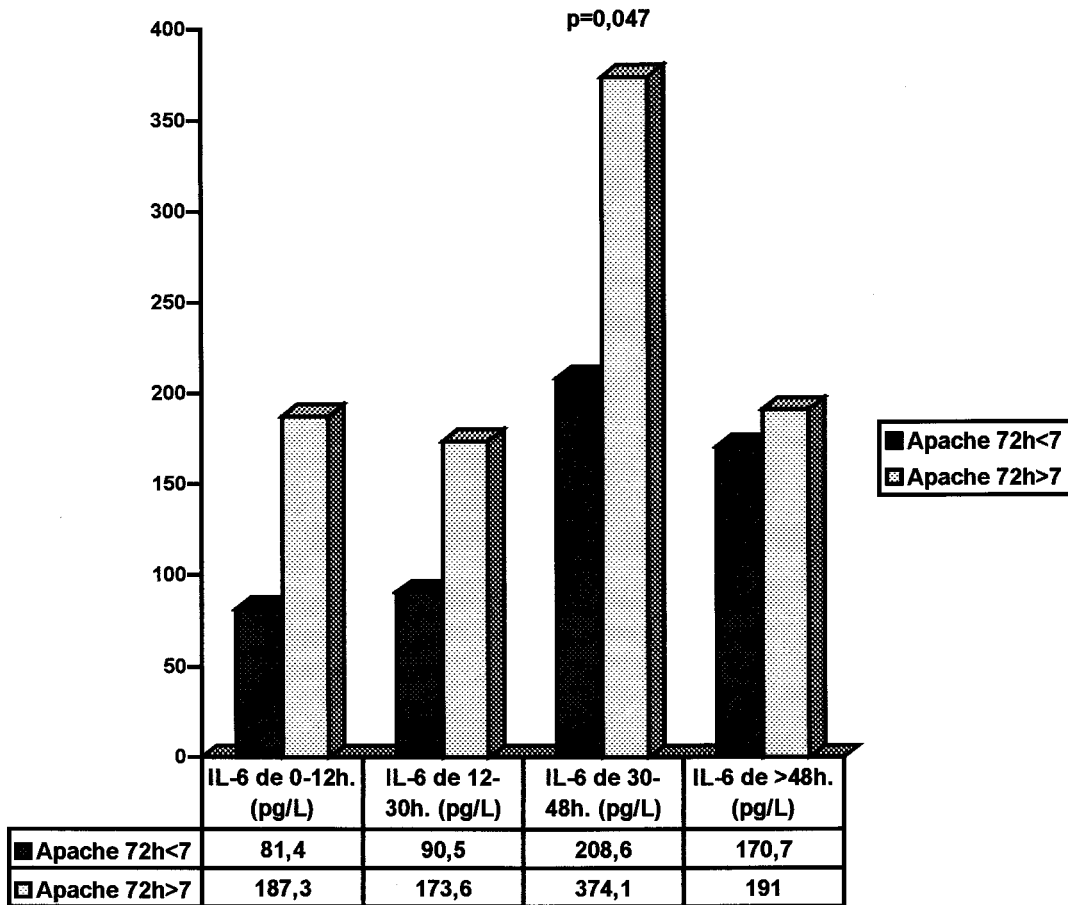


Figura 32. Relación del Apache de 24 h. y la concentración de Interleuquina-8 (IL-8).

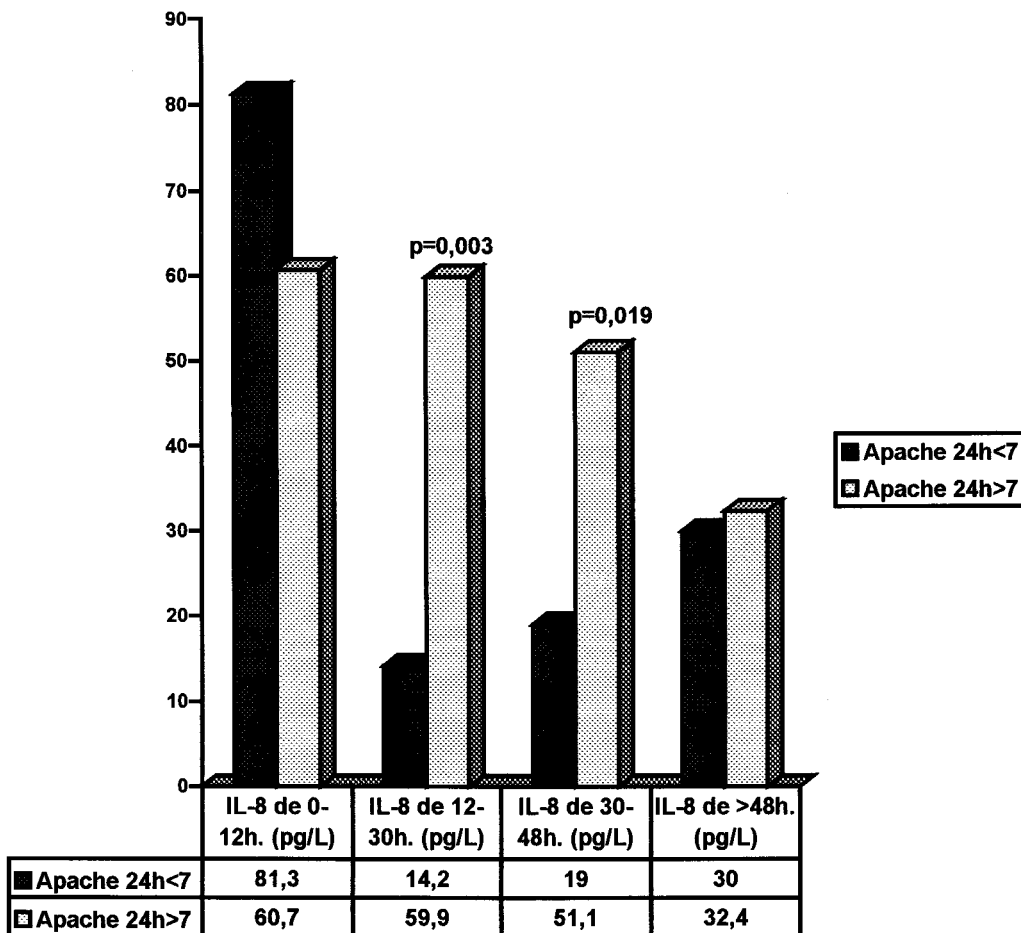


Figura 33. Relación del Apache de 48 h. y la concentración de Interleuquina-8 (IL-8).

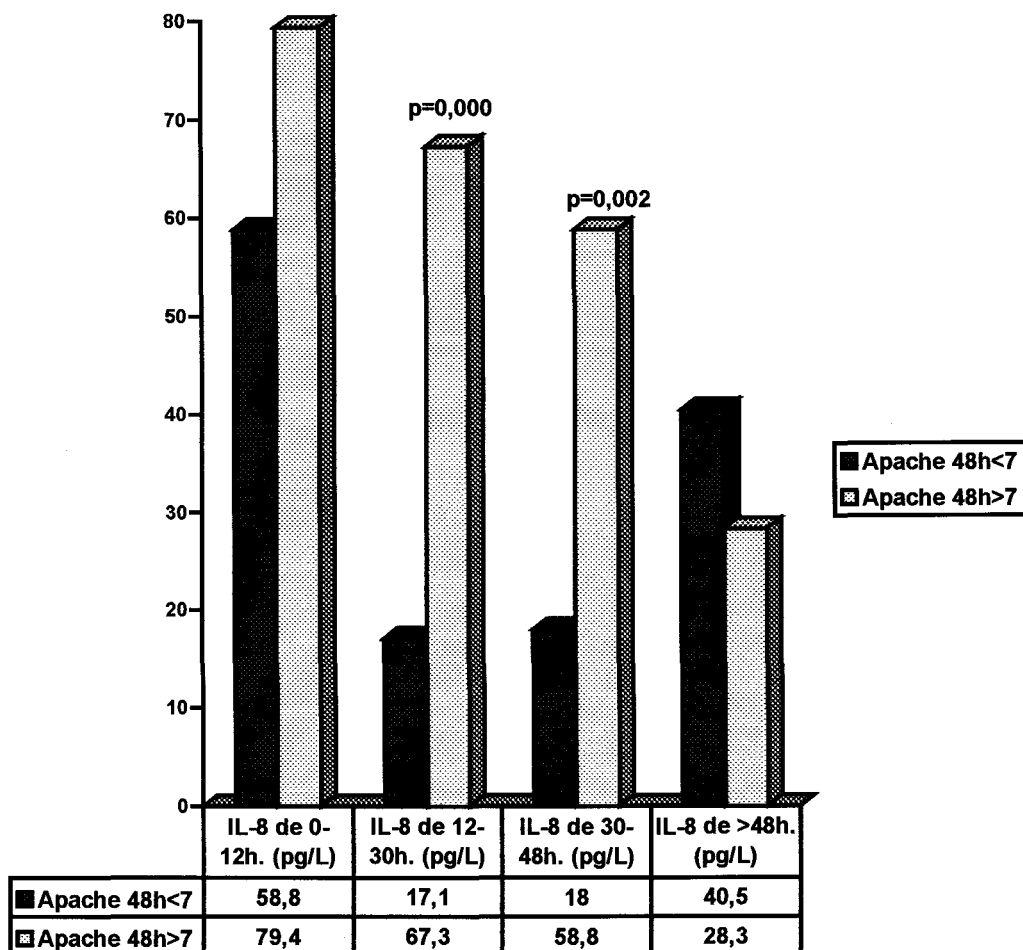


Figura 34. Relación del Apache de 72 h. y la concentración de Interleuquina-8 (IL-8).

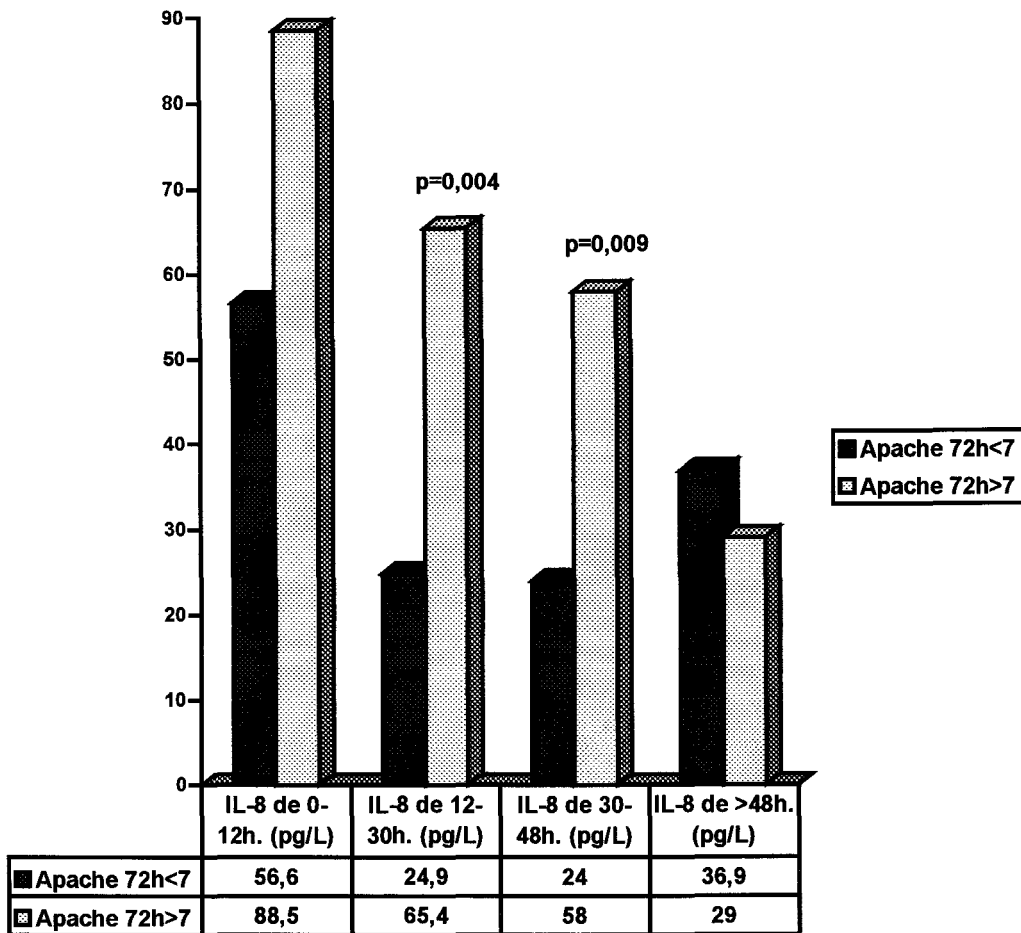


Figura 35. Relación del Apache de 24 h. y la concentración de Facto
Necrosis Tumoral (FNT).

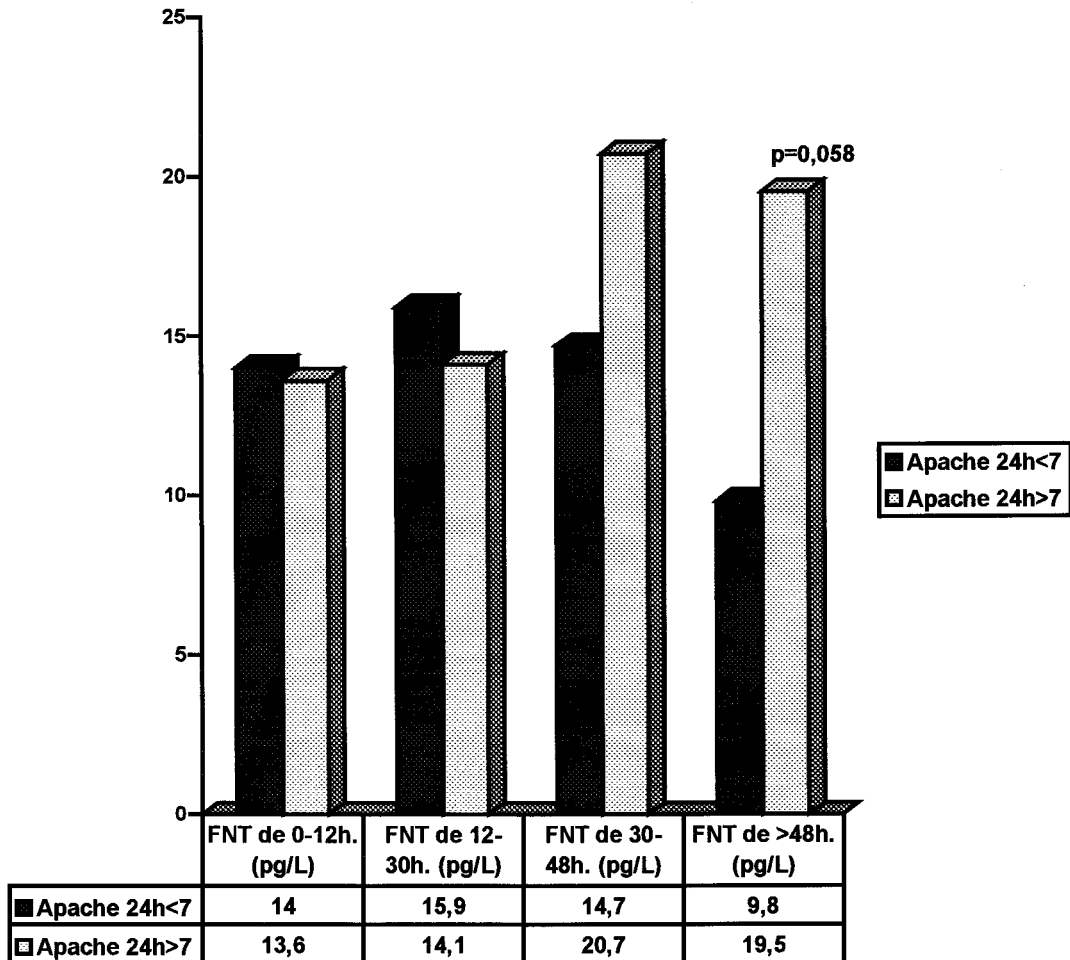


Figura 36. Relación del Apache de 48 h. y la concentración de Factor Necrosis Tumoral (FNT).

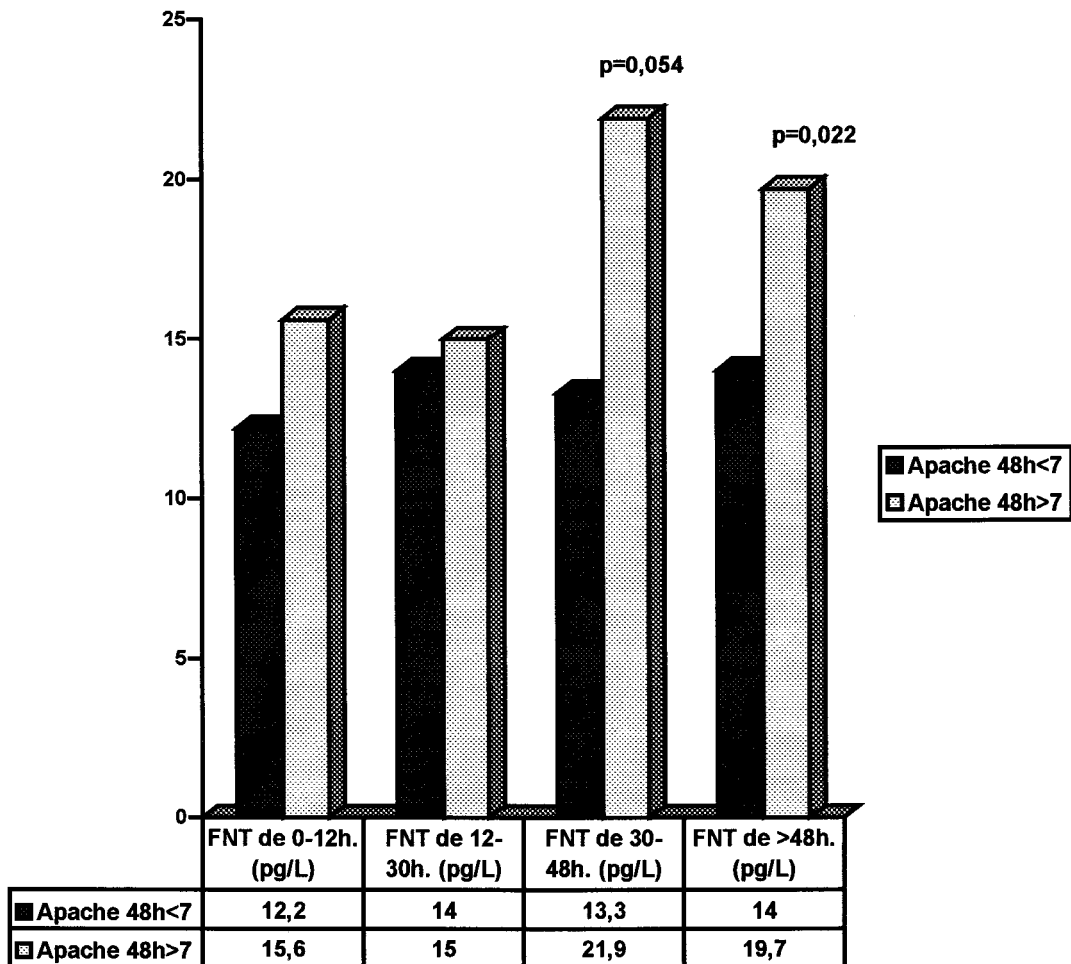


Figura 37. Relación del Apache de 24 h. y la concentración de Proteína C Reactiva (PCR).

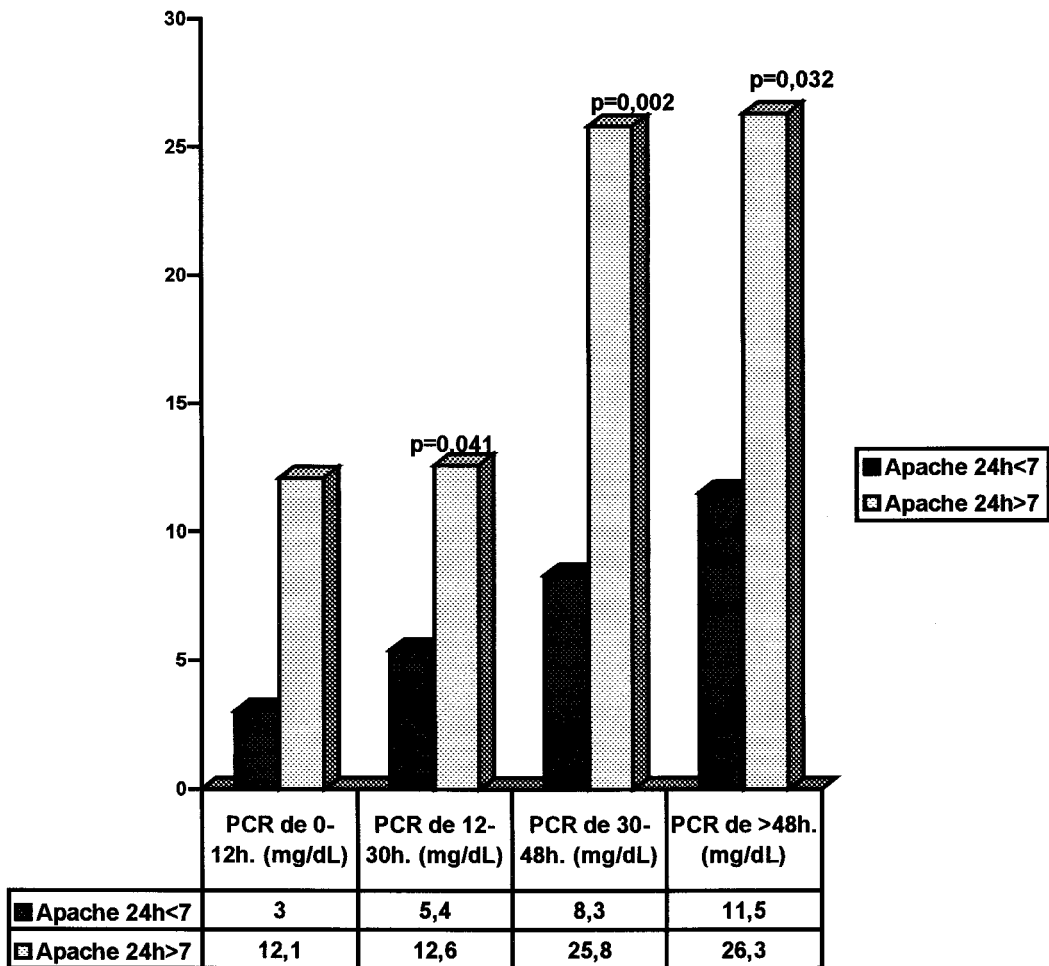


Figura 38. Relación del Apache de 48 h. y la concentración de Proteína C Reactiva (PCR).

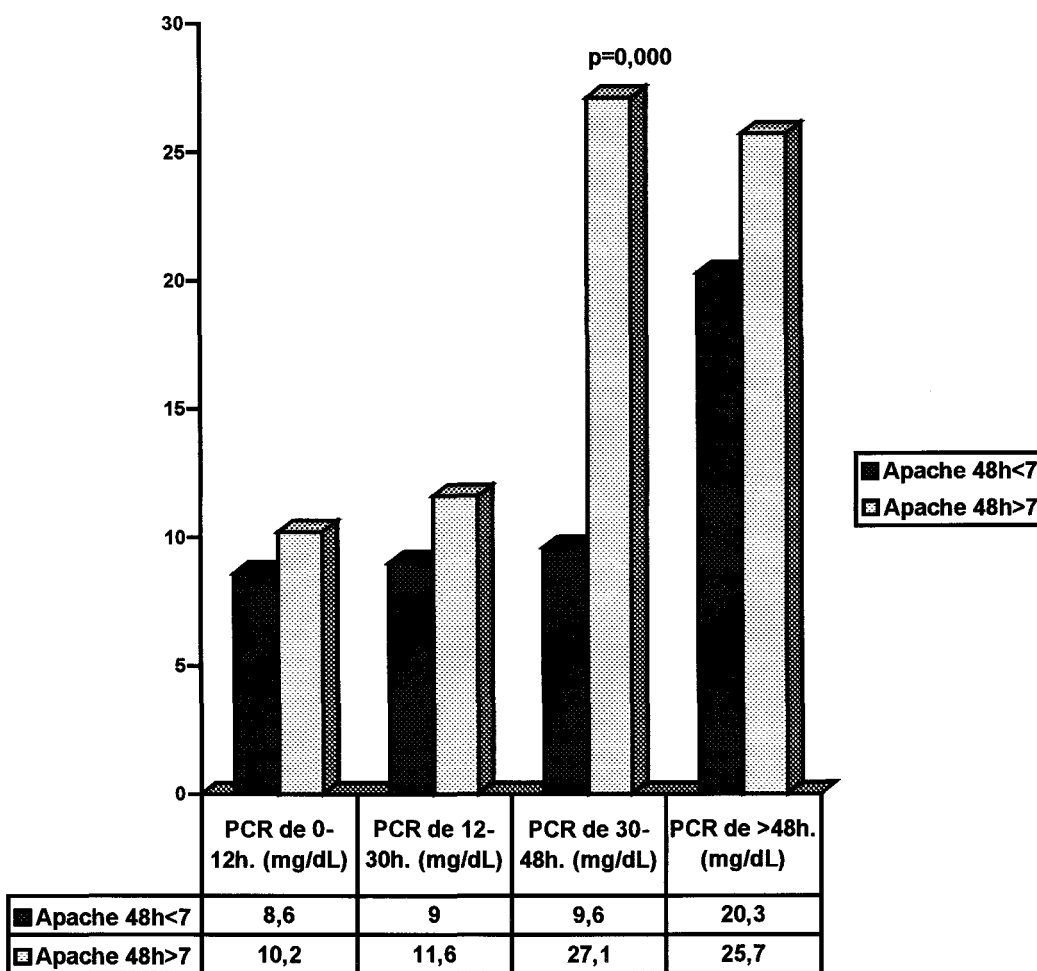


Figura 39. Relación del Apache de 72 h. y la concentración de Proteína C Reactiva (PCR).

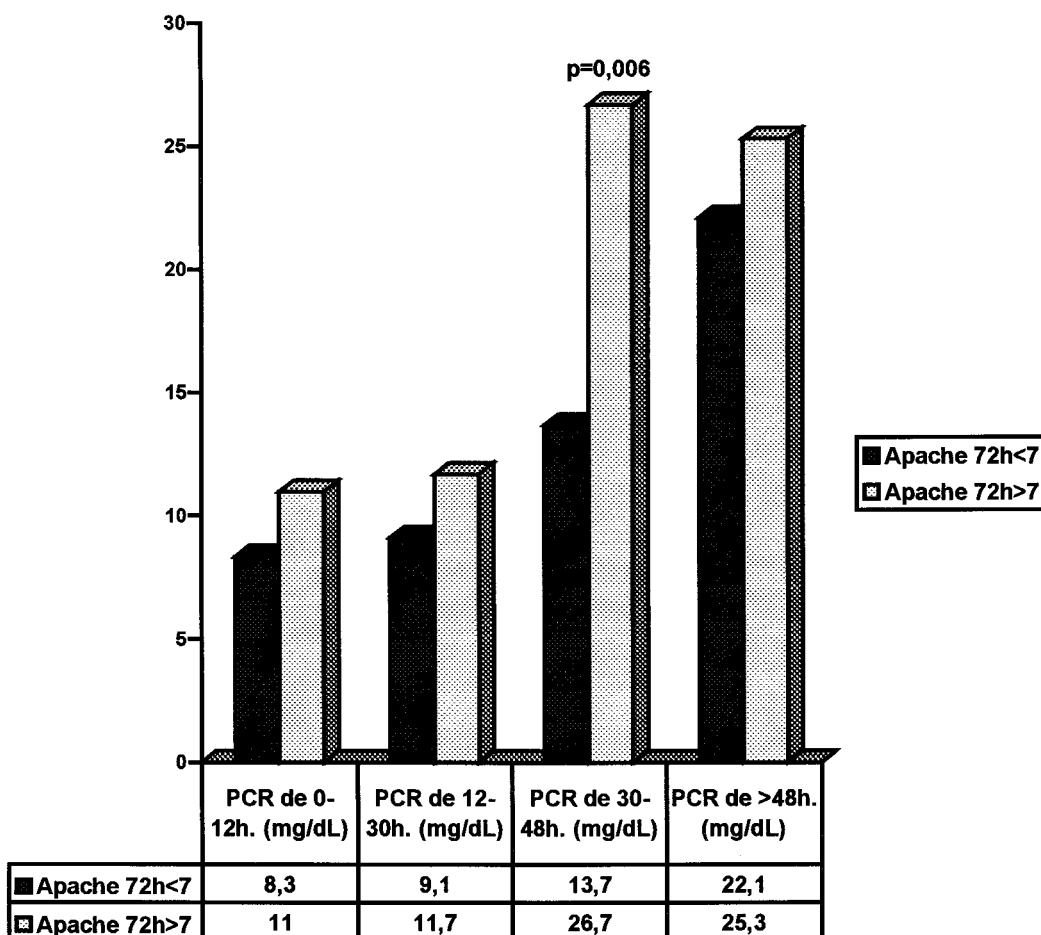


Figura 40. Relación del Apache de 24 h. y la concentración de C4 Complemento (C4).

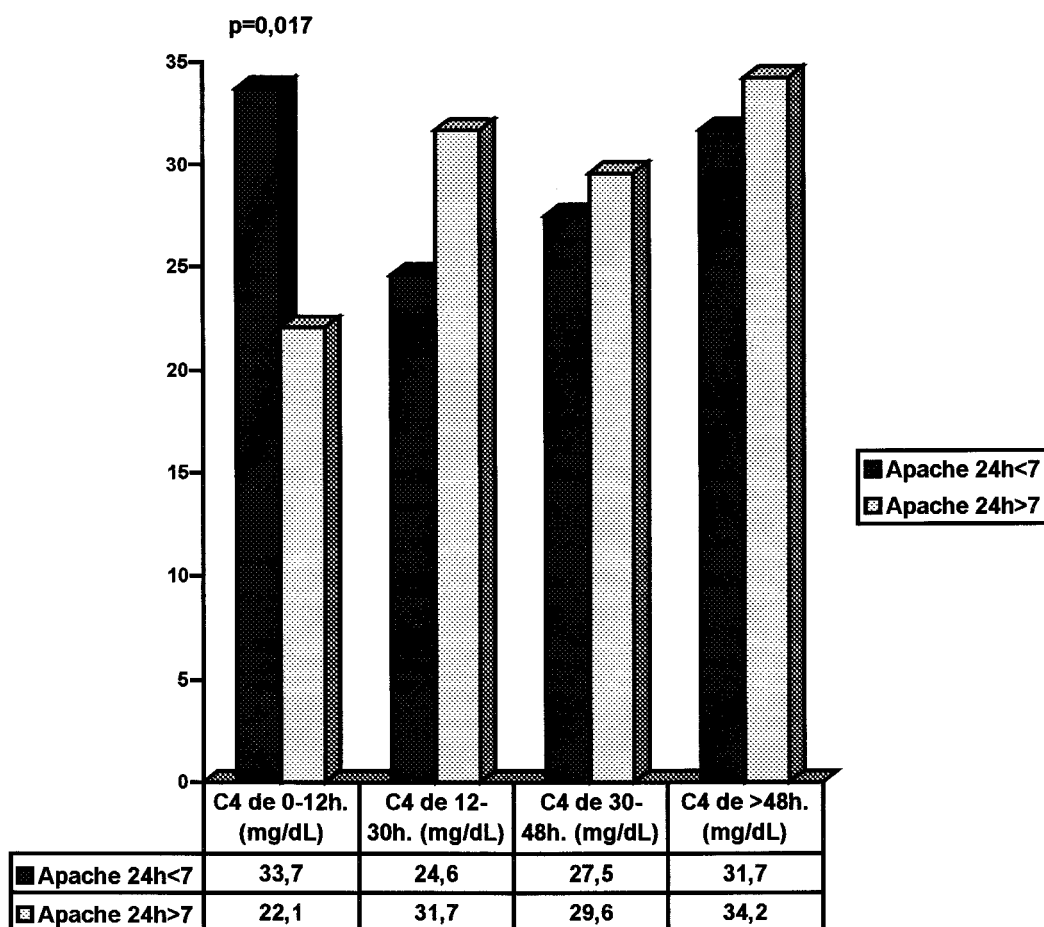


Figura 41. Relación del Apache de 24 h. y la concentración de Albúmina.

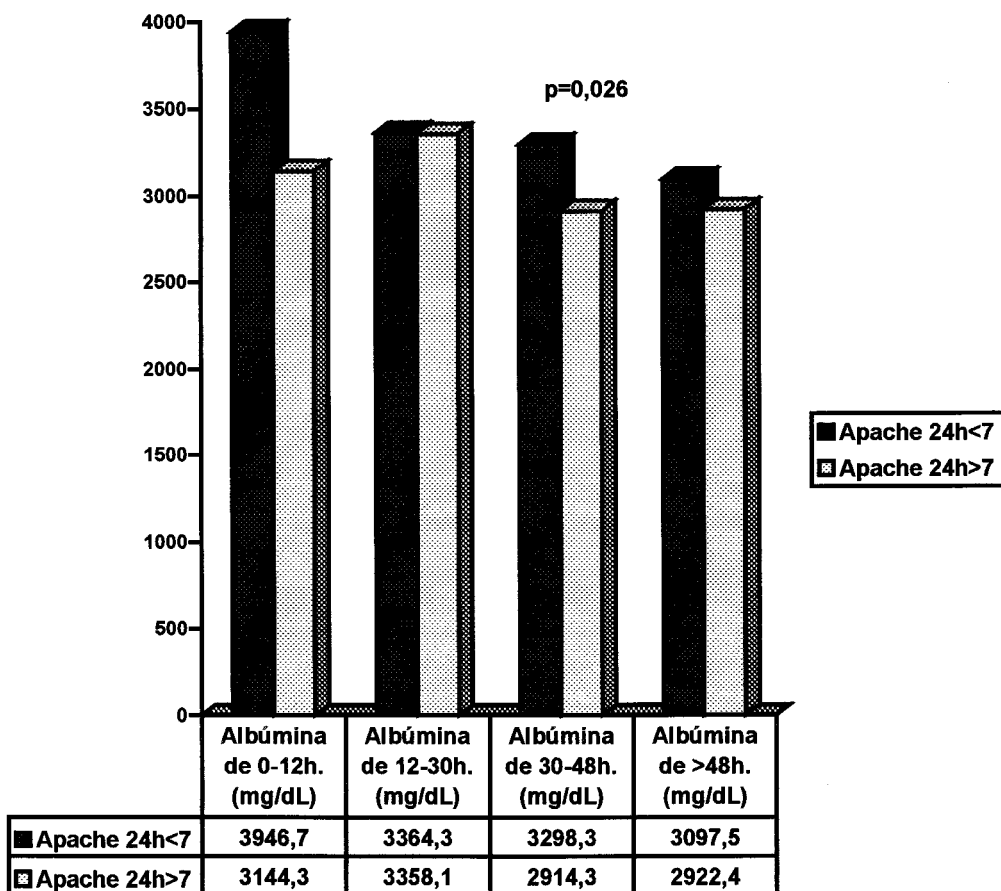


Figura 42. Relación del Apache de 48 h. y la concentración de Albúmina.

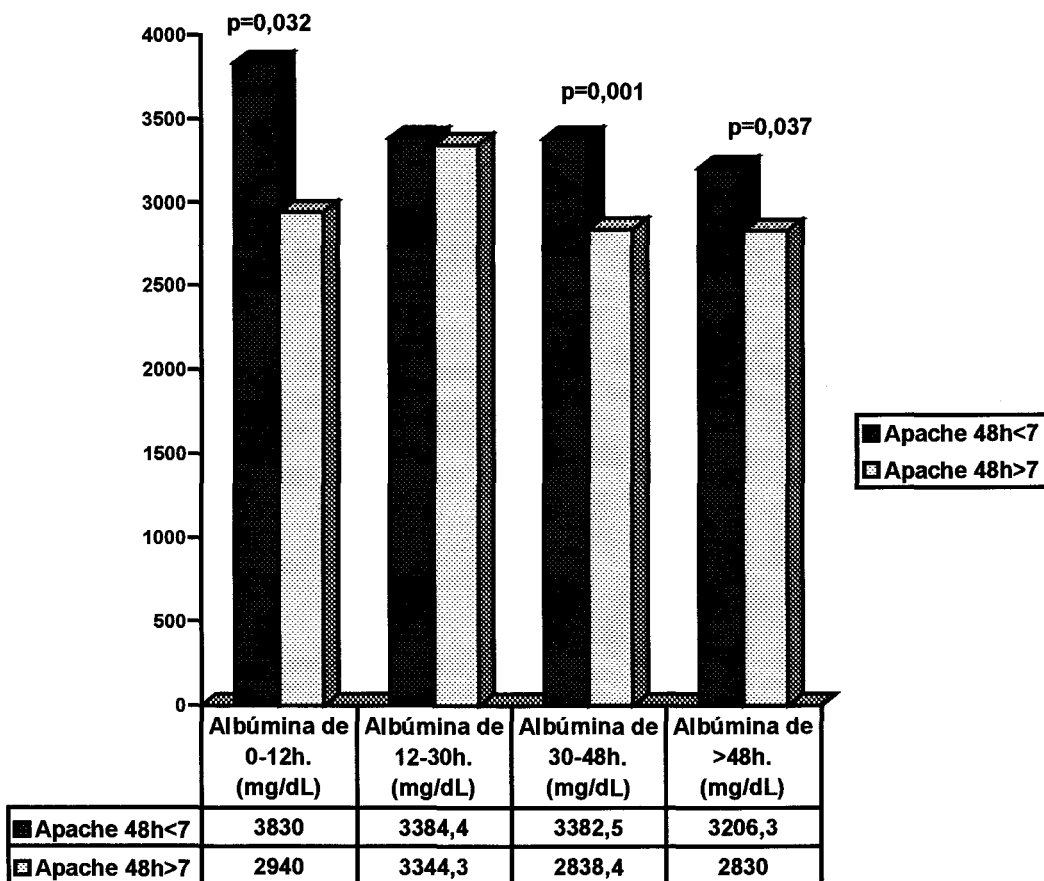


Figura 43. Relación del Apache de 24 h. y la concentración de Prealbúmina.

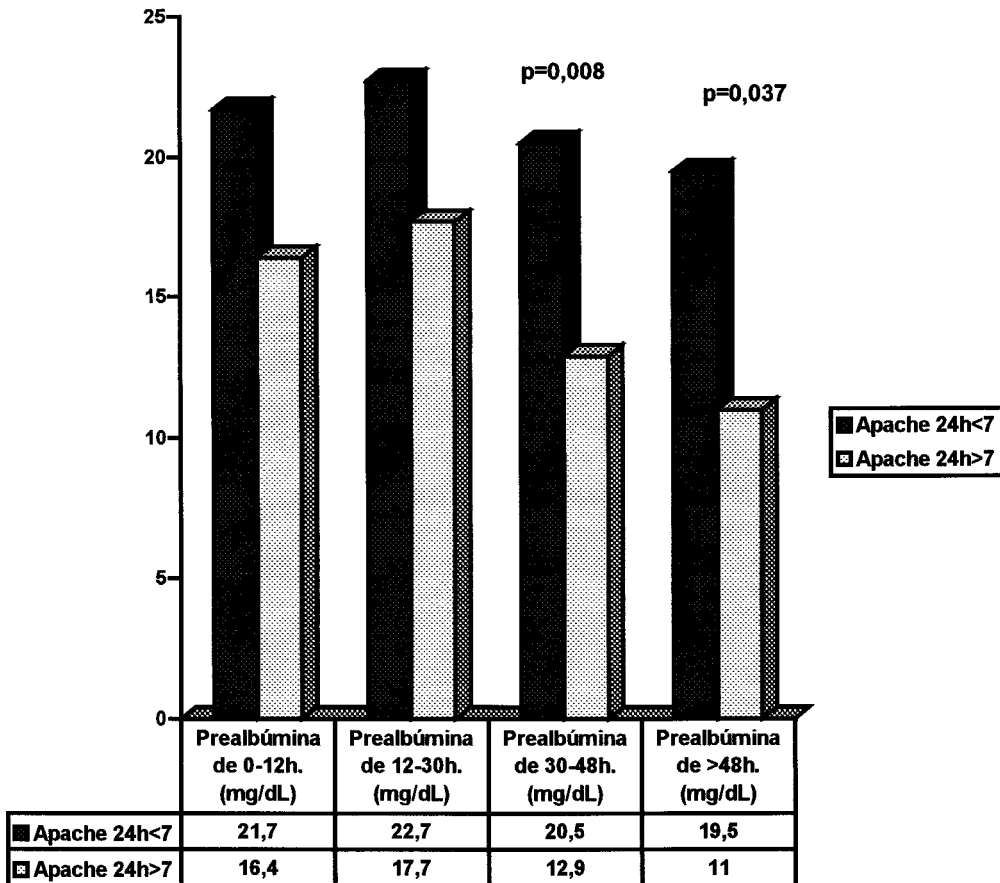


Figura 44. Relación del Apache de 48 h. y la concentración de Prealbúmina.

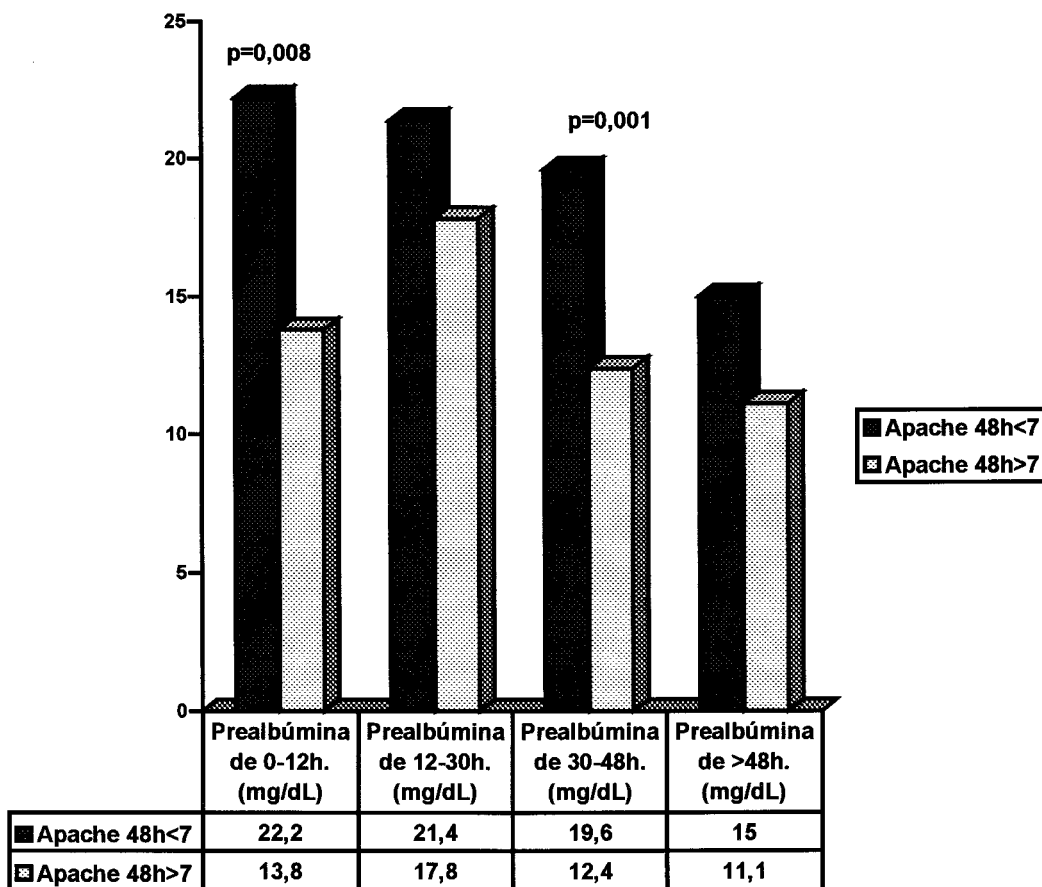


Figura 45. Relación del Apache de 72 h. y la concentración de Prealbúmina.

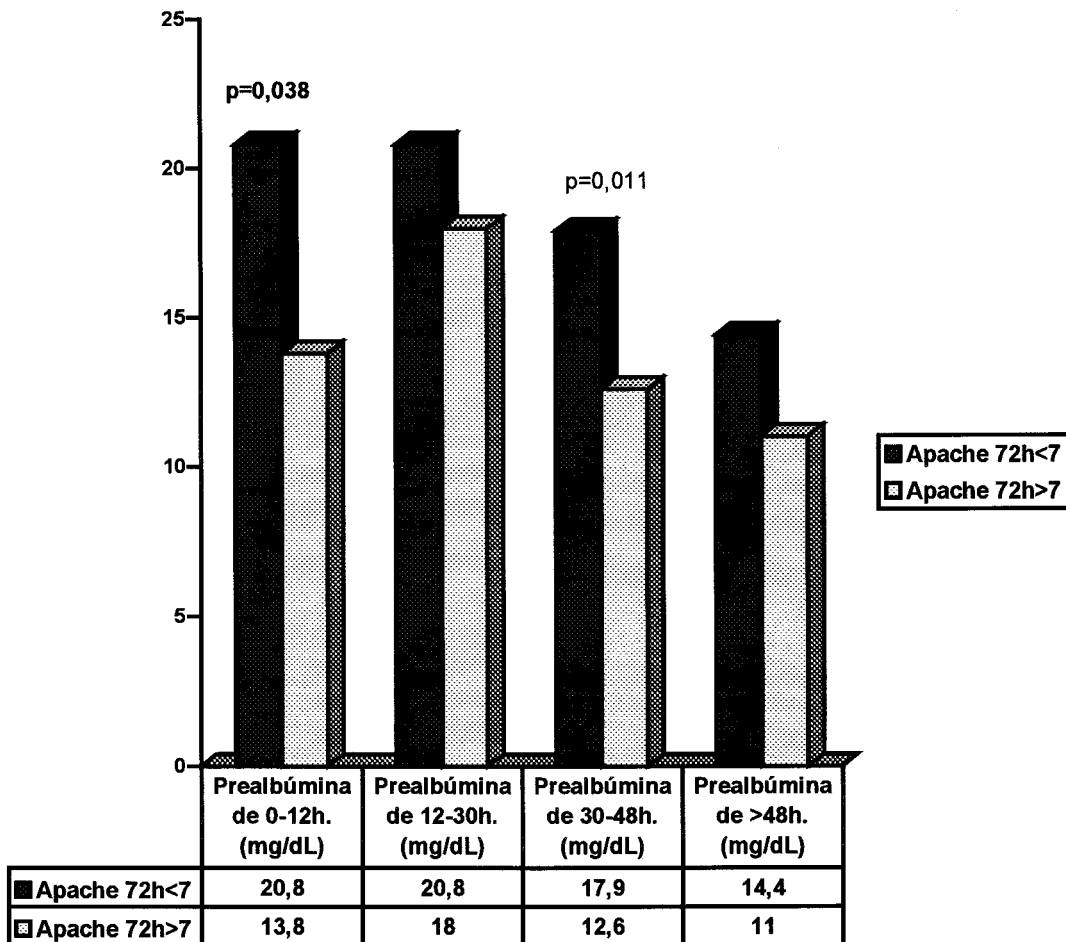


Figura 46. Relación del Apache de 24 h. y la concentración de α -1-Antitripsina (AAT) .

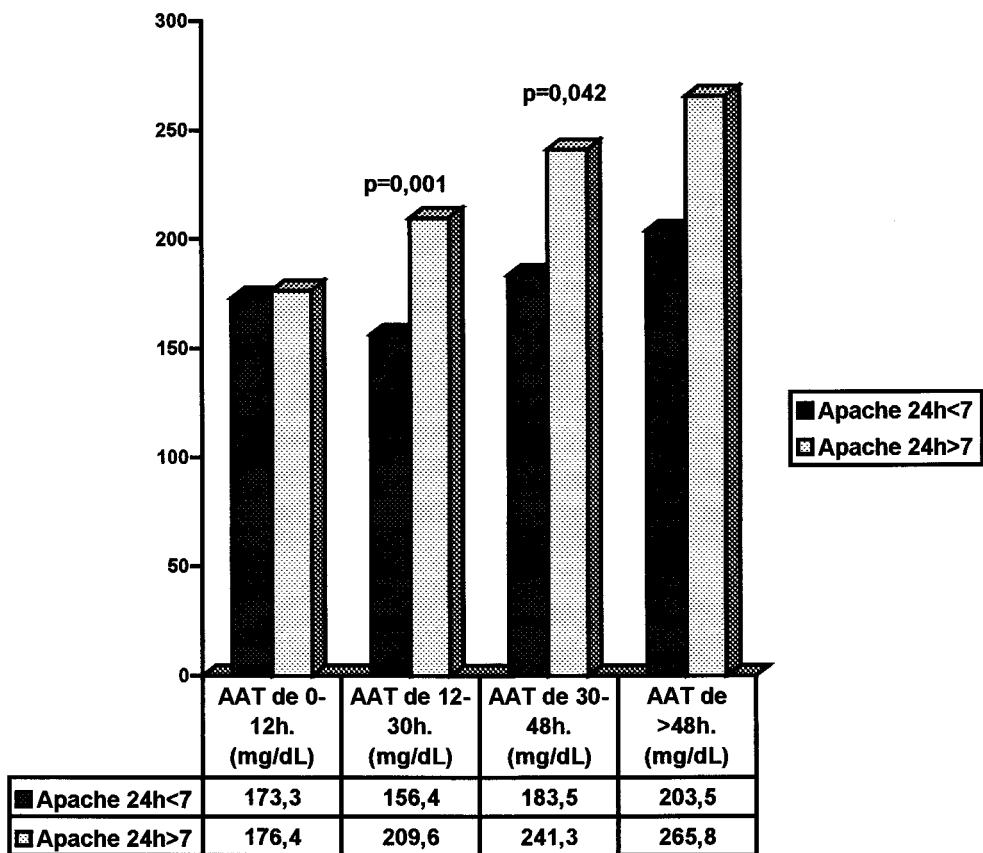


Figura 47. Relación del Apache de 48 h. y la concentración de α -1-Antitripsina (AAT) .

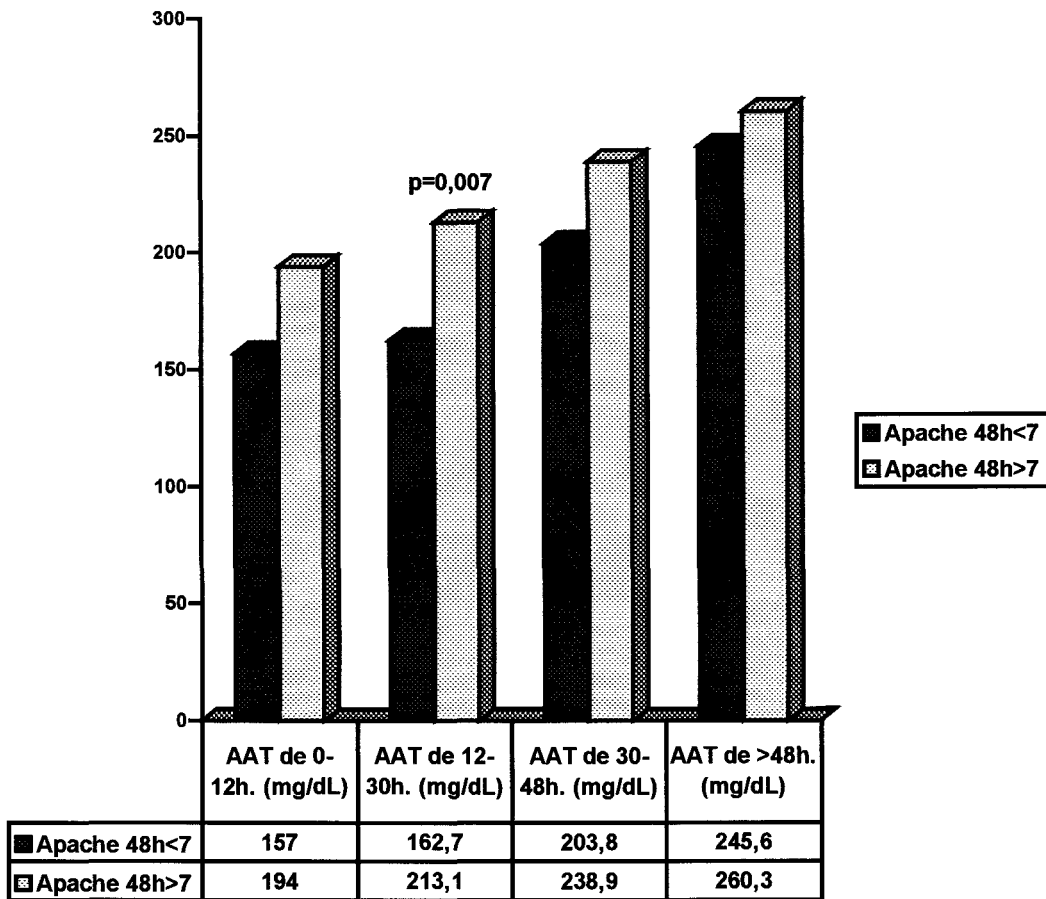


Figura 48. Relación del Apache de 72 h. y la concentración de α -1-Antitripsina (AAT) .

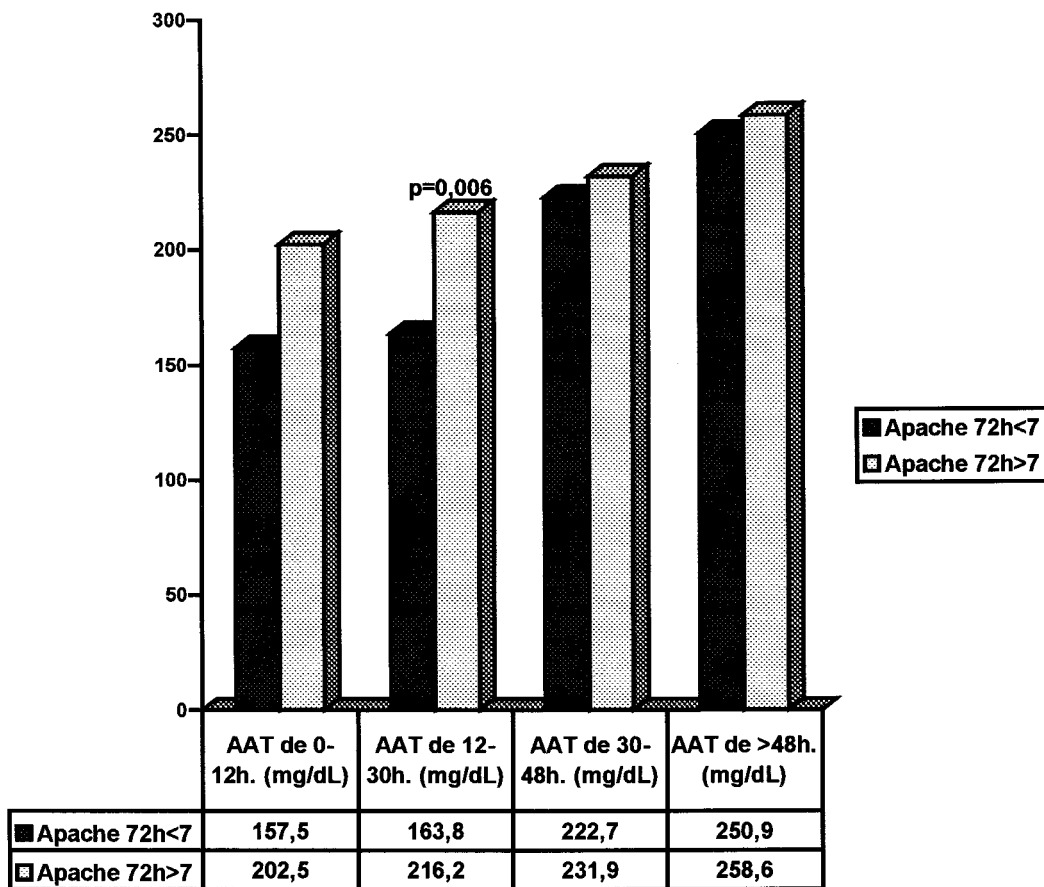


Figura 49. Relación del Apache de 24 h. y la concentración de Haptoglobina (HPT).

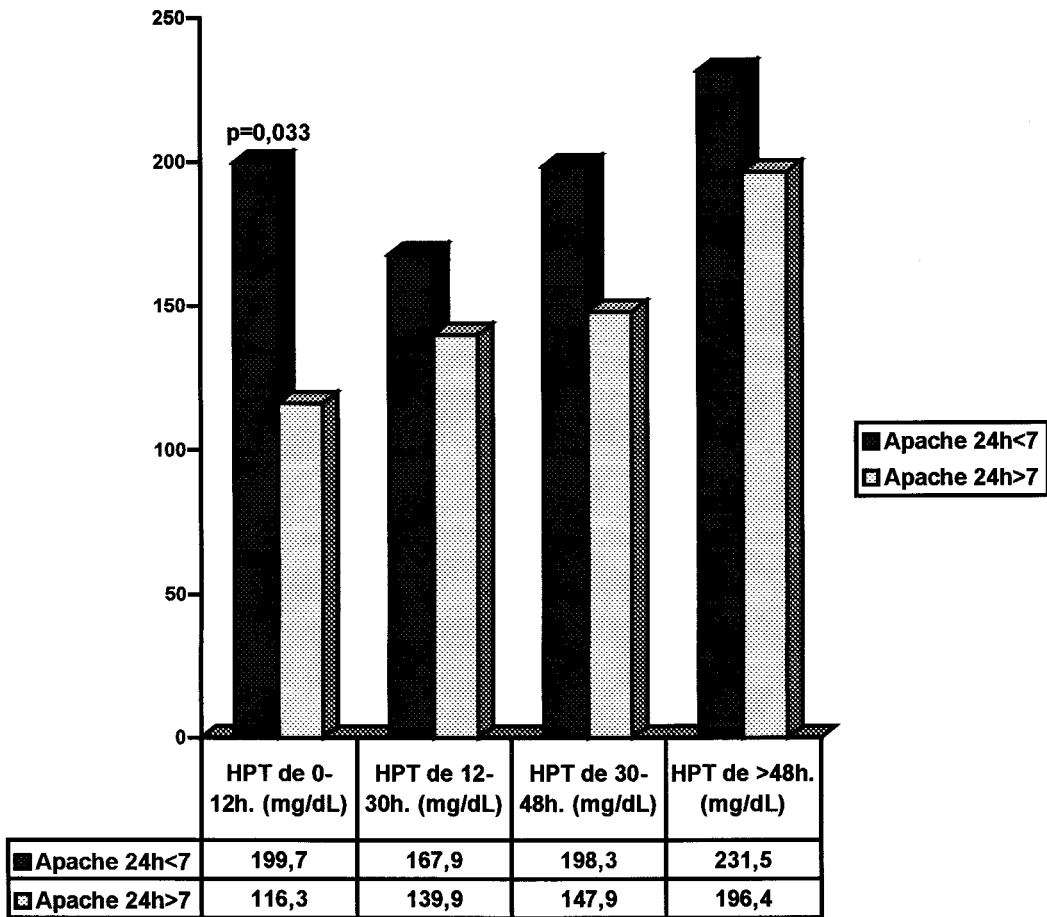


Figura 50. Relación del Apache de 48 h. y la concentración de Haptoglobina (HPT) .

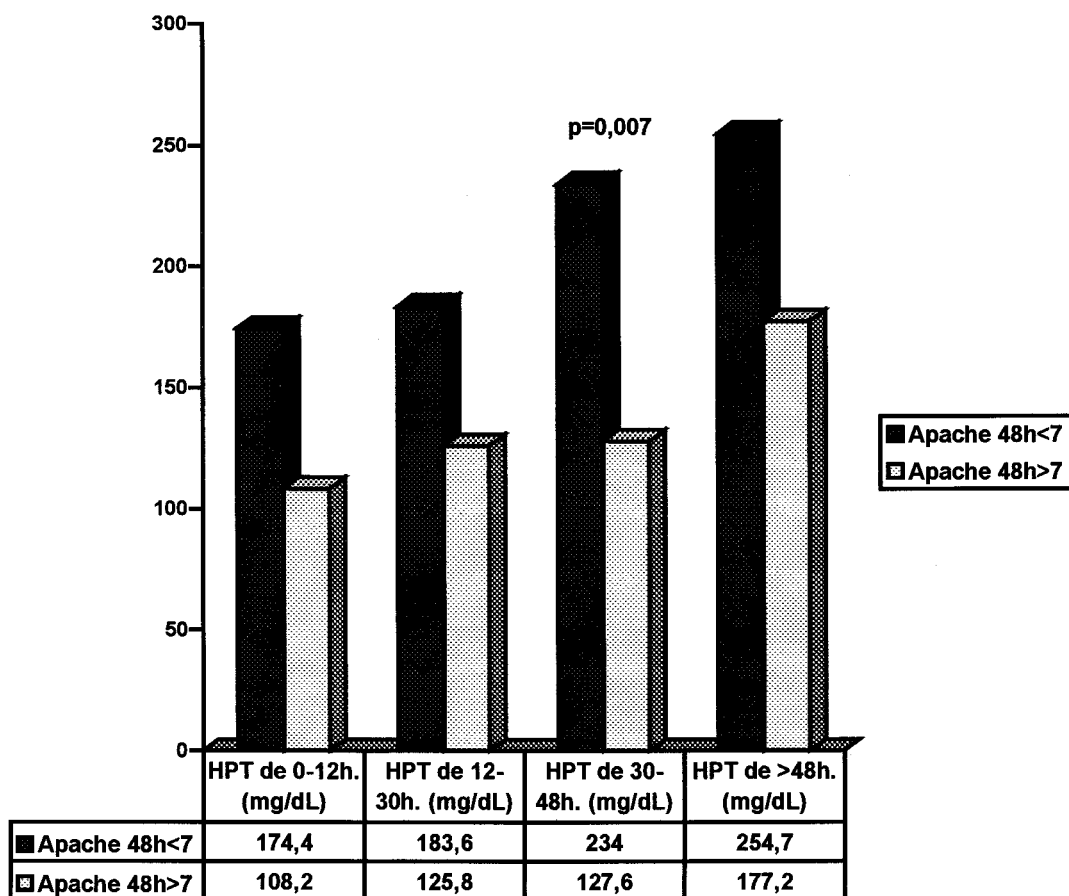


Figura 51. Relación del Apache de 72 h. y la concentración de Haptoglobina (HPT) .

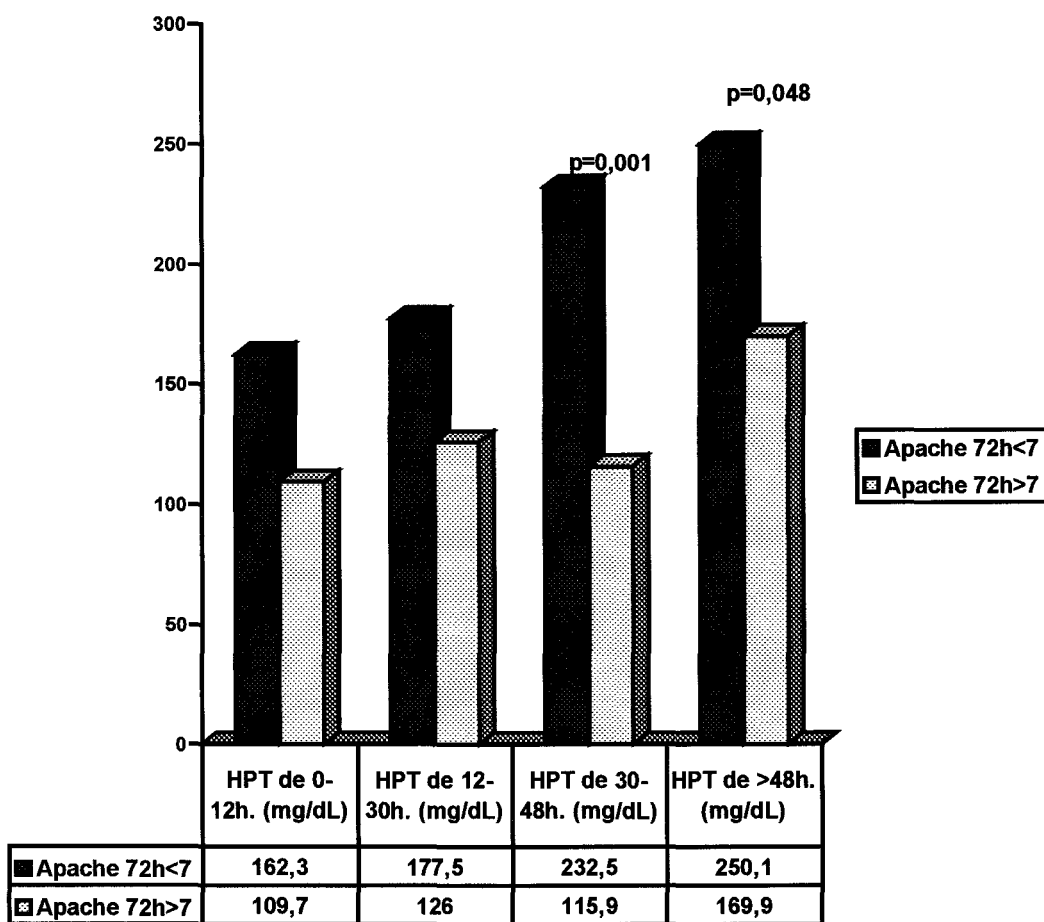


Figura 52. Relación del Fallo Multiorgánico (FMO) y la concentración de Interleuquina-6 (IL-6) .

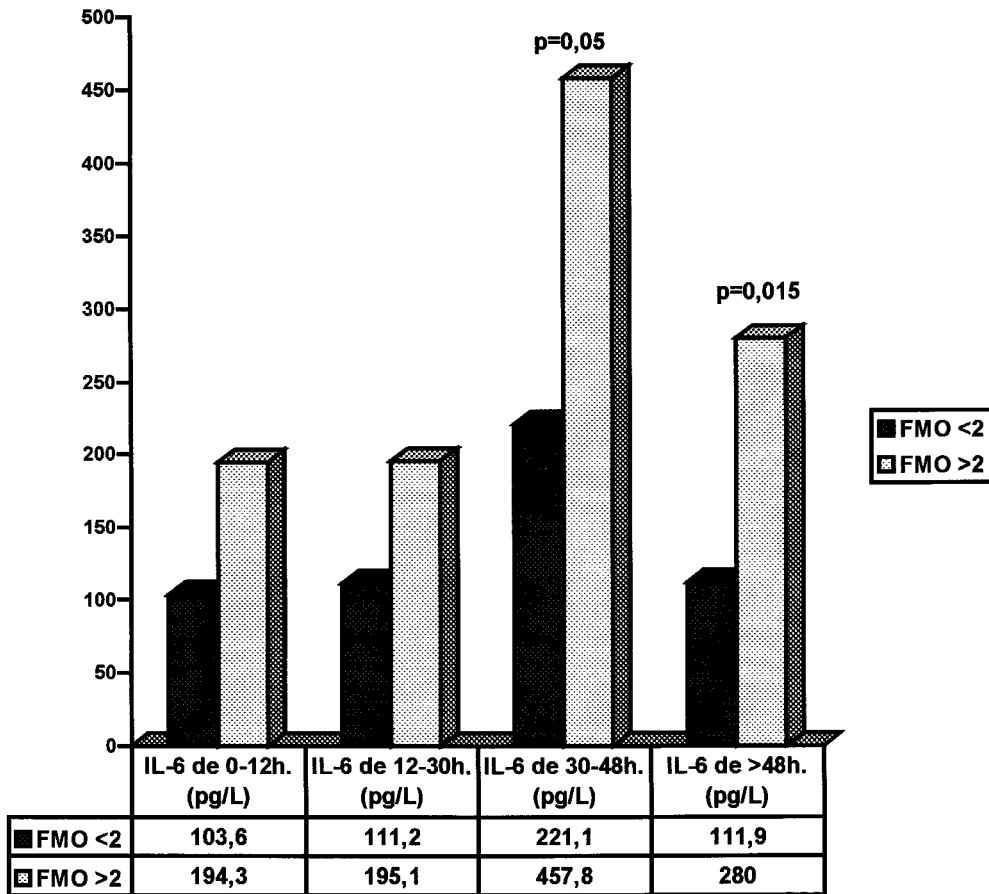


Figura 53. Relación del Fallo Multiorgánico (FMO) y la concentración de Interleuquina-8 (IL-8) .

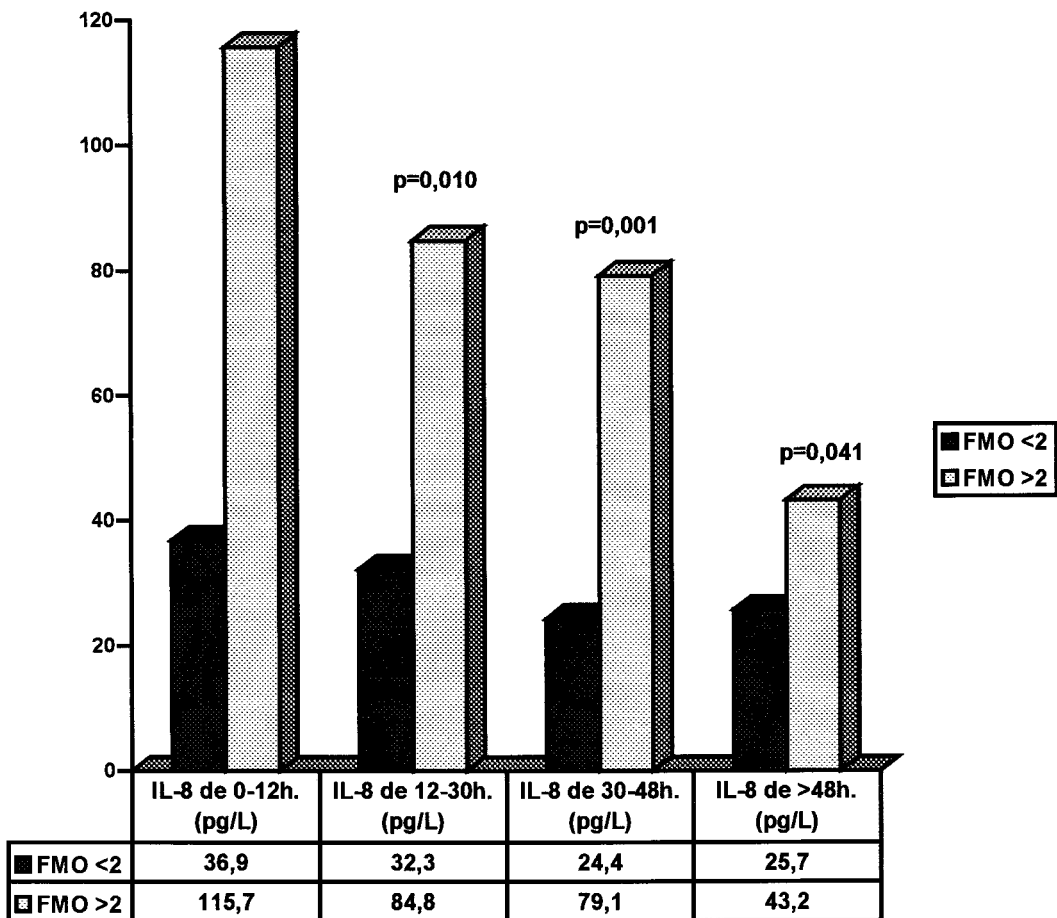


Figura 54. Relación del Fallo Multiorgánico (FMO) y la concentración de Factor Necrosis Tumoral (FNT) .

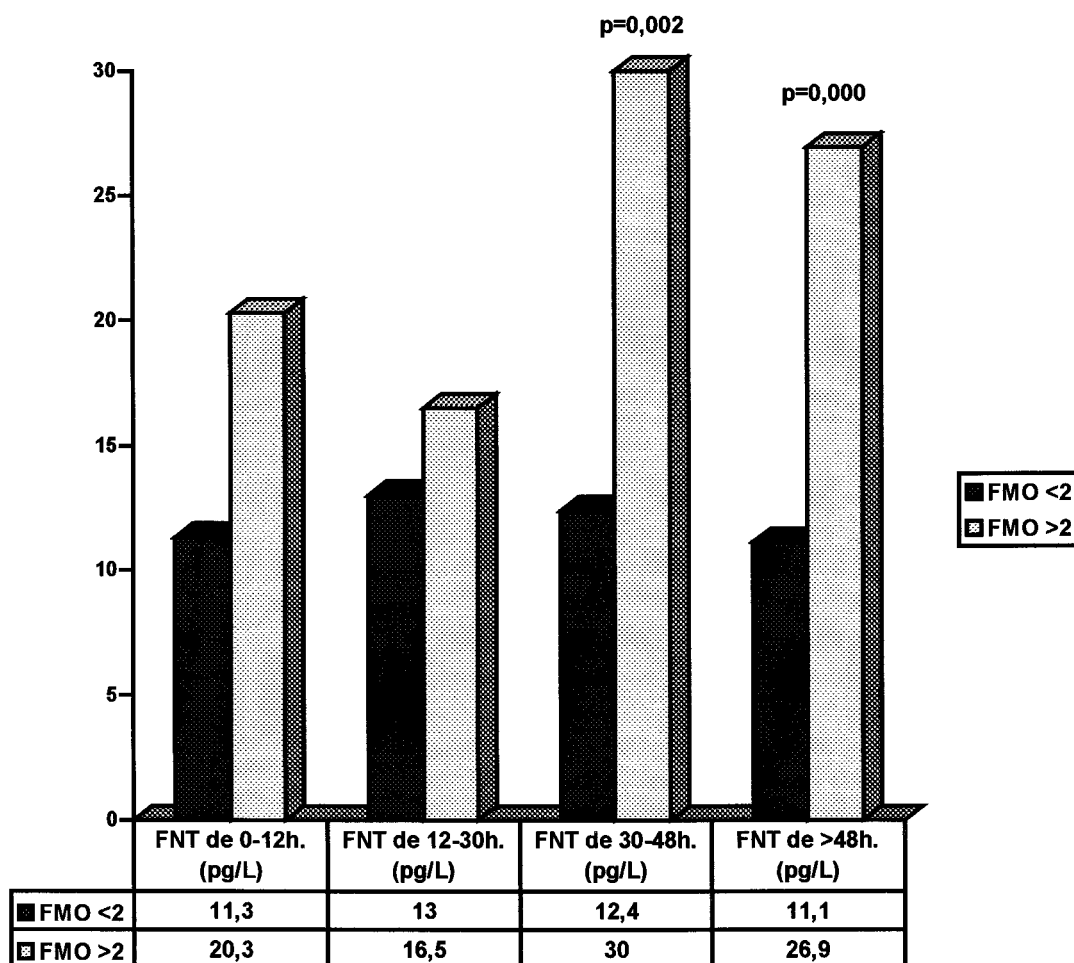


Figura 55. Relación del Fallo Multiorgánico (FMO) y la concentración de Proteína C Reactiva (PCR) .

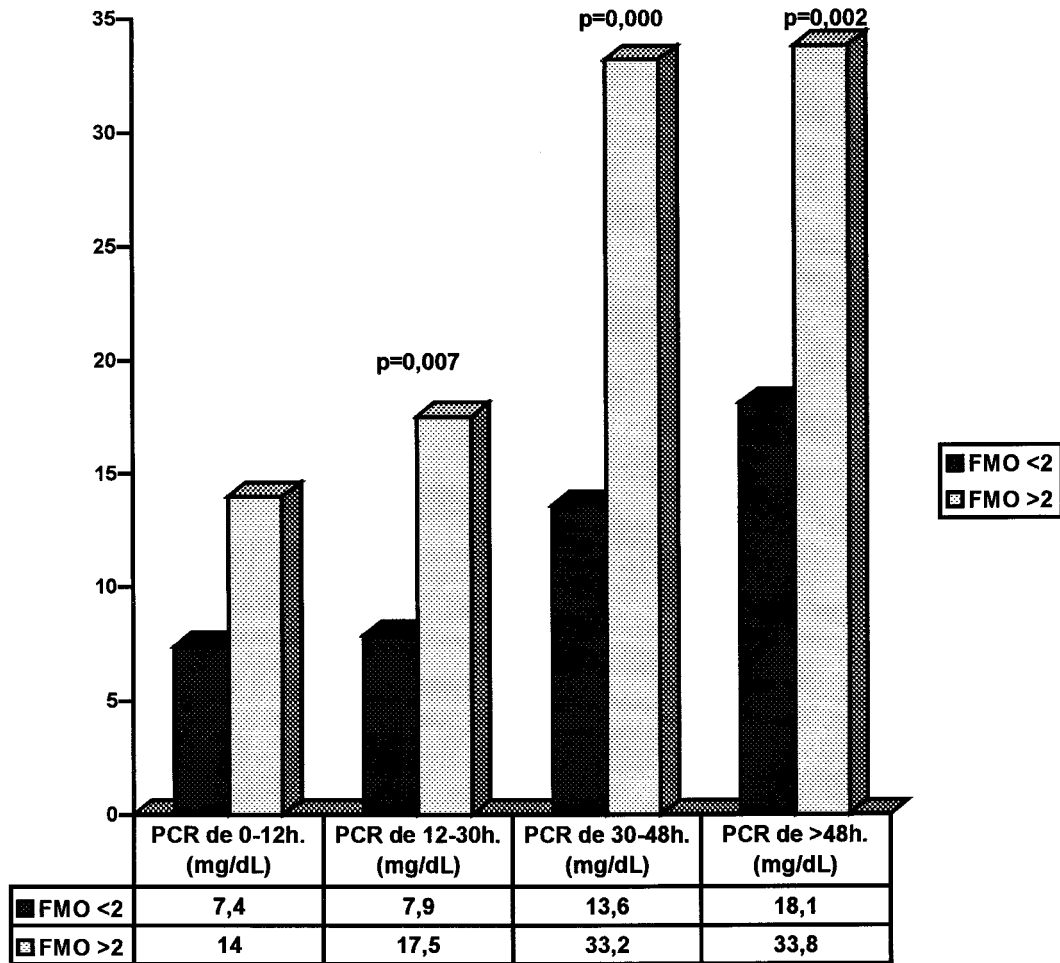


Figura 56. Relación del Fallo Multiorgánico (FMO) y la concentración de C3 Complemento .

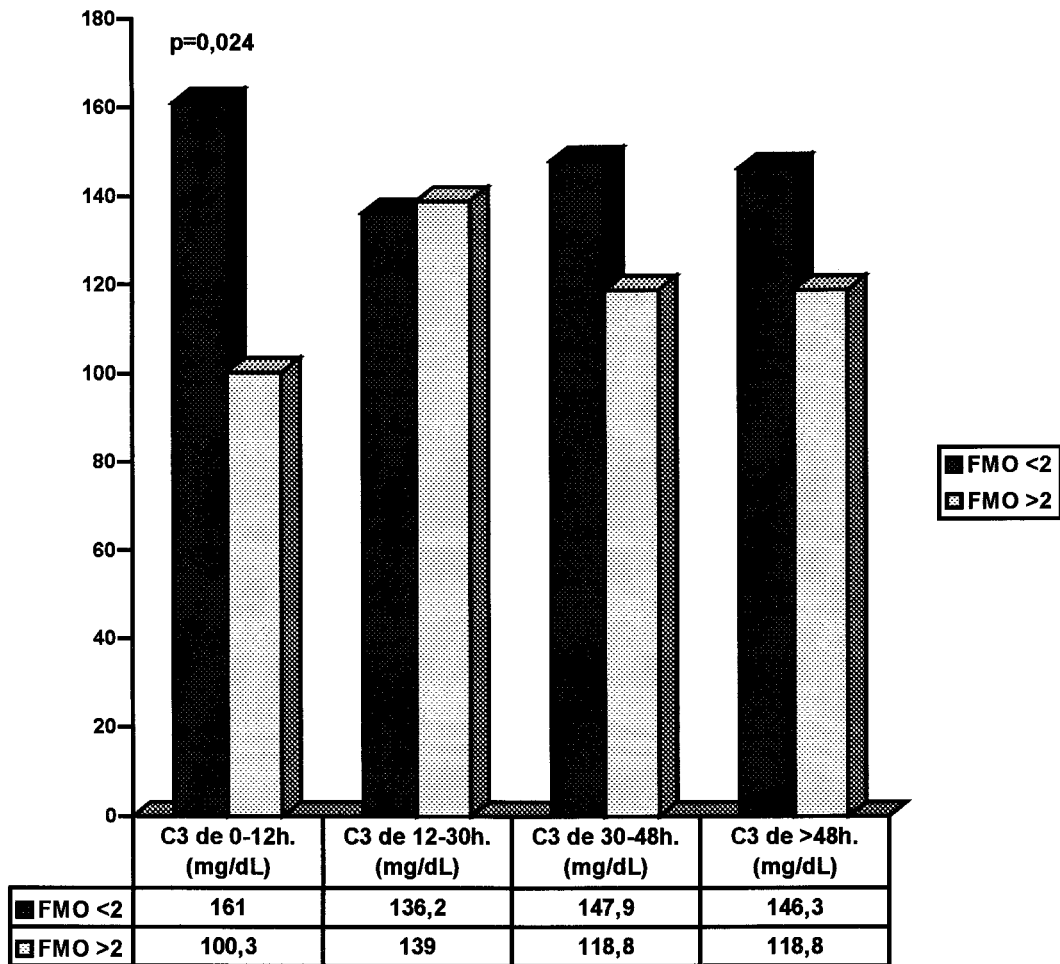


Figura 57. Relación del Fallo Multiorgánico (FMO) y la concentración de Albúmina.

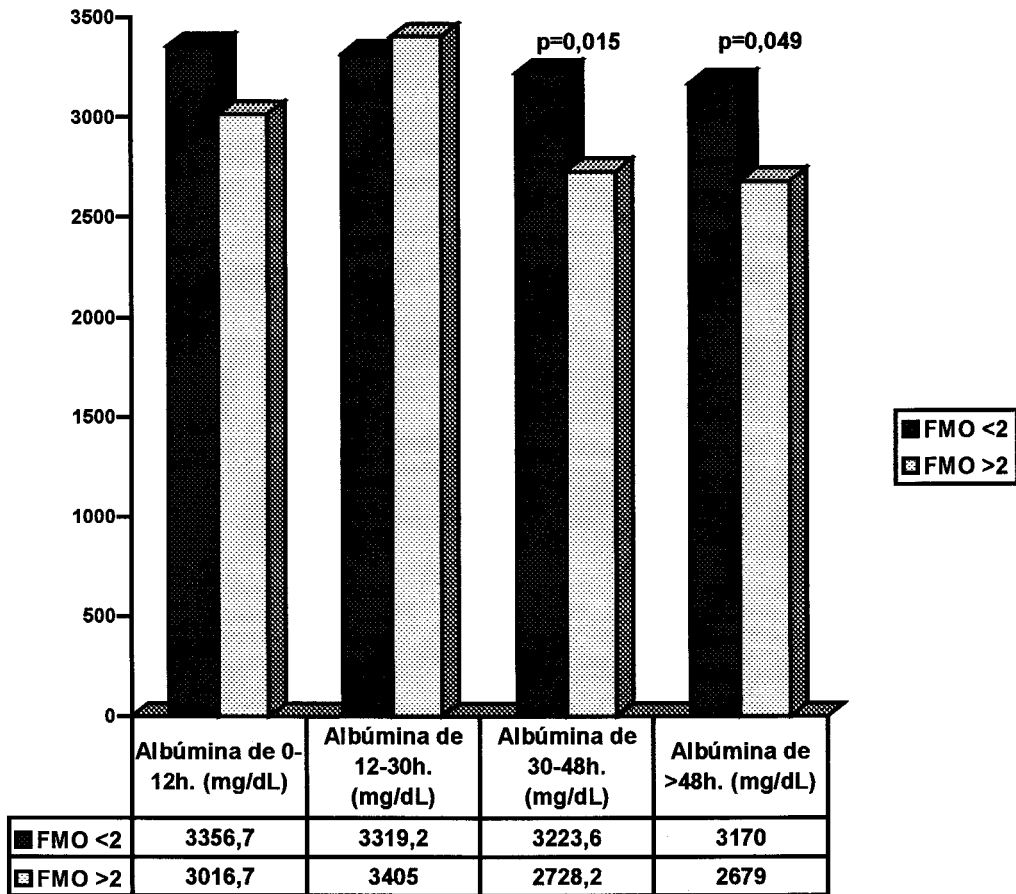


Figura 58. Relación del Fallo Multiorgánico (FMO) y la concentración de Prealbúmina.

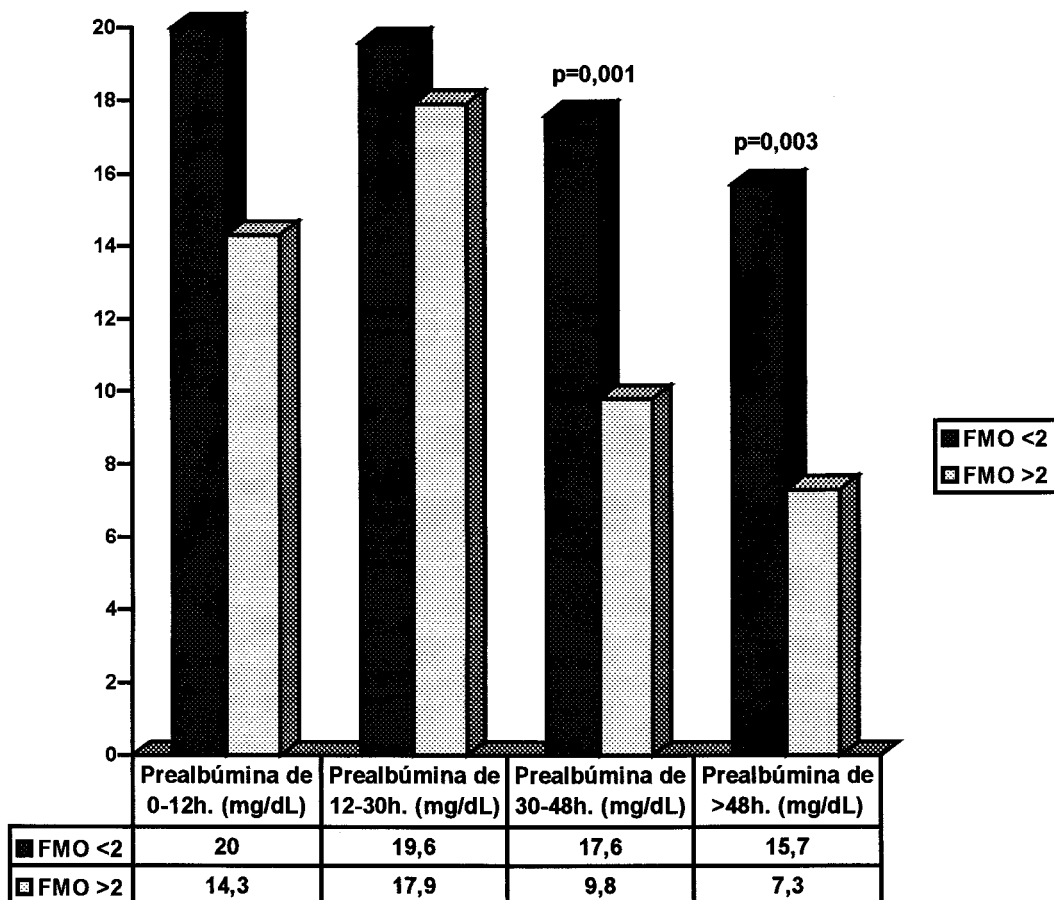
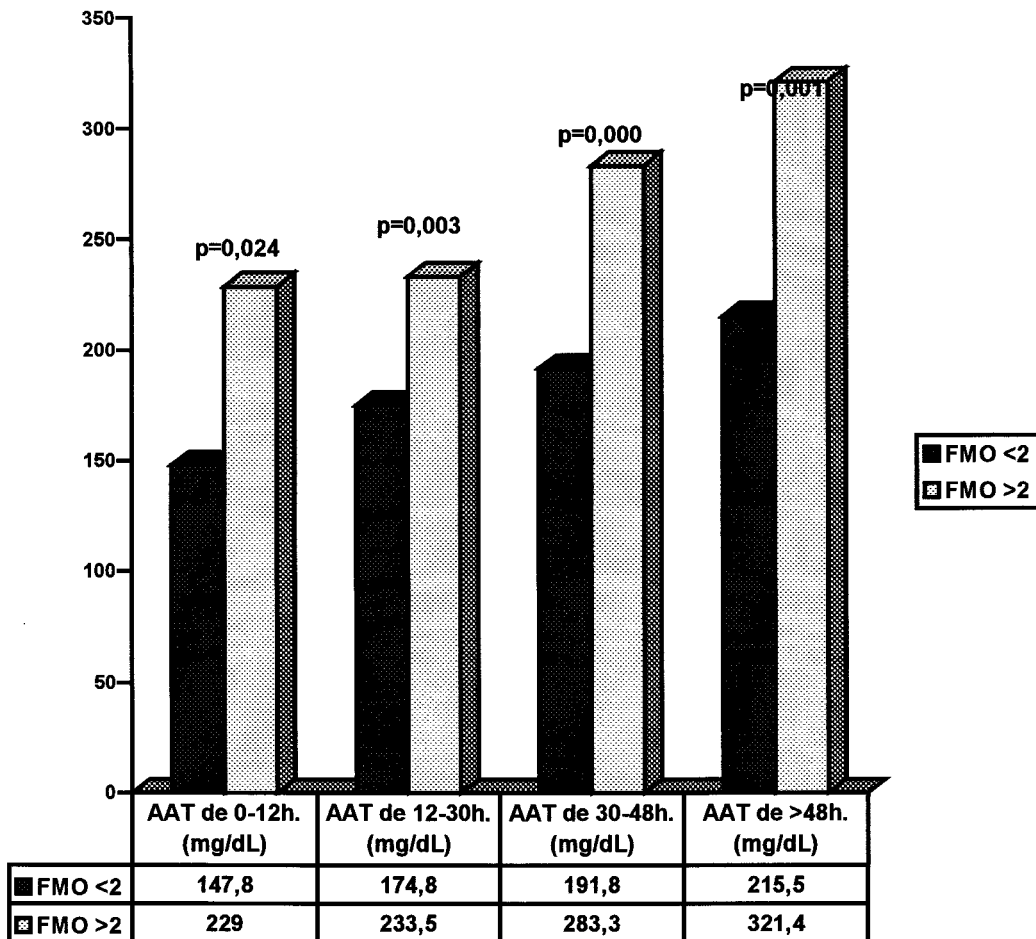


Figura 59. Relación del Fallo Multiorgánico (FMO) y la concentración de Antitripsina (AAT).



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN.

La Pancreatitis Aguda (PA) es un proceso clínicamente caracterizado por un dolor abdominal agudo, acompañado por un aumento de las enzimas pancreáticas en la sangre y consecuentemente en la orina y otros líquidos biológicos, como consecuencia de una inflamación aguda de la glándula. (Rodríguez Conde, N. y cols. 1992).

La edad media de los pacientes estudiados fue de $62,8 \pm 2,06$ años, coincidiendo con otros autores (Domínguez-Muñoz, J. E. y cols. 1991).

En España la incidencia oscila entre 115 y 465 casos por millón de habitantes, con una mortalidad del 5,1 al 17,3%; coincidiendo con la mortalidad encontrada en el presente trabajo que fue del 16,13%. Se calcula que la PA es responsable del 0,14% de las urgencias hospitalarias y el 0,58% de los ingresos. (Arenas Miravé, J.I. y Bujanda Fernández de Piérola, L. 1996). En nuestro estudio la estancia media en el Hospital fue de $27,93 \pm 4,64$ días (rango desde 5 a 87 días), mientras que la estancia media en UVI fue de $8,22 \pm 1,63$ días (rango desde 0 a 35 días).

La litiasis biliar y el alcohol son responsables del 60 al 90% de todos los casos de PA en los países industrializados. Un 10% son debidas a otras múltiples causas y otro 10 a 15% de las PA son consideradas idiopáticas (Arenas Miravé, J.I. 1996). Algunos trabajos recientes muestran que en dos tercios de las PA idiopáticas existen microlitiasis y barro biliar. En España, la litiasis biliar es el factor etiológico más importante. En nuestro estudio la prevalencia fue de un 90,3% para las PA de origen biliar y de un 9,7% para las PA de origen etílico.

Se siguieron los criterios de diagnóstico clínico de "Pancreatitis Aguda" según lo establecido en el Simposium Internacional de Pancreatitis Aguda celebrado en Atlanta en 1992 (Bradley E. 1992) en el que se define la enfermedad aguda pancreática como "un proceso inflamatorio del páncreas

con posibilidad de afectación de tejidos regionales o de sistemas u órganos remotos, con un comienzo habitualmente rápido en forma de dolor abdominal superior, acompañado a menudo de vómitos, fiebre, taquicardia, leucocitosis y elevación de enzimas pancreáticas en sangre y/u orina y con hallazgos patomórficos que van desde el edema intersticial y la necrosis pancreática y peripancreática y hemorrágica”.

El diagnóstico de PA se apoya en datos clínicos, bioquímicos y radiológicos, (Arenas Miravé, J.I. 1996). La determinación de la amilasa sérica total sigue siendo, para la mayoría de estudios realizados, la base fundamental del diagnóstico de la pancreatitis aguda, dado que dicha enzima representa de forma aislada la más sensible y la más fácil de determinar (Moossa, A. R. 1984). Otra muchas enzimas pancreáticas también se utilizan para mejorar el diagnóstico bioquímico de la PA como la Elastasa, (Gustamaste, V. 1994), (Satake, K. y cols. 1982), sin embargo en nuestro estudio esta enzima ha sido utilizada como marcador pronóstico, de acuerdo con autores como (Liras, G. y cols. 1995), (Domínguez-Muñoz, J. E. y cols. 1991), (Mora, A. y cols. 1997) y (Carballo, A. y cols. 1991).

Las técnicas radiológicas nos pueden ayudar tanto en el diagnóstico, a determinar la etiología, como en el pronóstico (Arenas Miravé, J.I. 1996). La Tomografía Computerizada (TAC) es el método estándar para el diagnóstico no invasivo de la necrosis pancreática, con una exactitud del 90% cuando el porcentaje de necrosis de la glándula es más del 30% (Baron, T. H. y Morgan, D. E. 1999).

DISCUSIÓN SOBRE LOS SISTEMAS DE EVALUACIÓN ESPECÍFICOS DE LOS ENFERMOS CON PANCREATITIS AGUDA (RANSON).

En nuestro estudio los criterios de Ranson han sido utilizados como una de las clasificaciones útiles para evaluar el pronóstico de la PA coincidiendo con otros estudios de autores como Padillo, F. J. y cols (1995), Blamey, S. L. (1984), Paredes Cotoré, J. P. y cols (1995), Domínguez Muñoz, J.E. y cols (1993) (1993), Fernández-Cruz, L. y cols (1994).

La edad media de los pacientes que presentaron un índice de Ranson > 4 fue superior a 55 años ($66,4 \pm 7,7$), estando de acuerdo con las conclusiones obtenidas por Ranson, J. H. C. y cols. (1974).

La clasificación de Ranson establece tres tipos de PA según el número de criterios positivos, relacionando el número de criterios positivos con la mortalidad del cuadro: < de 3 factores positivos para las PA leves con una mortalidad del 1%, 3 - 4 factores positivos para las PA moderadas con una mortalidad del 16% y 5 - 6 factores positivos para las PA severas con una mortalidad del 40%. Establece el 100% de mortalidad para las PA con > 7 factores de Ranson (Rodríguez Conde, N. y cols. 1992). En el presente estudio, los pacientes se agruparon según el Ranson se realizara a las 24 ó 48 horas. Para el Ranson de 24 horas se establecieron dos grupos: ≤ 2 factores de Ranson para las PA con buen pronóstico, calculándose una mortalidad nula, y ≥ 3 factores de Ranson para las PA de mal pronóstico con una mortalidad del 21,7%. Para el Ranson de 48 horas los grupos fueron los siguientes: ≤ 4 factores para las PA de buen pronóstico, mortalidad nula y > 4 factores de Ranson para las PA de peor pronóstico, mortalidad del 23,8%.

En nuestro estudio, aquellas PA con buen pronóstico según la clasificación de Ranson de 48 horas presentaron una valoración por TAC < 3 en el 77,8% de los casos y entre 3-4 en el 22,2% de los pacientes. Las PA graves con índice de Ranson > 4 presentan la siguiente valoración por TAC:

TAC 1-2 en el 14,3% de los pacientes, TAC 3-4 en 28,6% de los pacientes y TAC = 5 en el 57,1% de los mismos; coincidiendo con otros autores de la bibliografía (Rodríguez Conde, N. y cols. 1992) y (Block, S. y cols. 1986).

Muchos estudios muestran una correlación entre el número de criterios de Ranson y el número de complicaciones sistémicas (Eckhauser, F. E. y cols. 1994), (Banks, P. A. 1991). En nuestro estudio, un 22,2% de los pacientes con índice de Ranson de 48 horas ≤ 4 presenta complicaciones, mientras que cuando el índice de Ranson es > 4 las presentan un 71,4% de los pacientes. Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,013$) en la incidencia de complicaciones entre los enfermos con un índice de Ranson ≤ 4 y los que presentan más de 4. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos por otros autores (Paredes Cotoré, J. P. y cols. 1995).

La cuantificación de los niveles plasmáticos de Elastasa-Polimorfonuclear permite predecir, con una alta fiabilidad y desde el momento del ingreso del paciente, la severidad del episodio de PA (Domínguez-Muñoz, J. E. 1991). En un estudio realizado por Liras, G. y cols. (1995), se obtuvieron concentraciones plasmáticas máximas de Elastasa-PMN entre 600 y 800 $\mu\text{g/L}$. Nuestros resultados muestran concentraciones máximas de $221,4 \pm 24,4 \mu\text{g/L}$, datos similares a los obtenidos por Mora, A. y cols. (1997).

La concentración plasmática de Elastasa-PMN es superior en los pacientes que evolucionan de forma desfavorable (índice de Ranson > 4), con un pico máximo a las 24 horas desde el comienzo de los síntomas. Esta diferencia se mantiene en todos los periodos de tiempo protocolizados. La relación encontrada entre la concentración de Elastasa-PMN y los criterios de Ranson de 48 horas se acerca a la significancia estadística ($p=0,121$; $Z=-1,587$) cuando es calculada entre las 12-30 h. del comienzo de los síntomas. Es estadísticamente significativa cuando ésta es calculada entre

las 30 y 48 horas desde el comienzo de los síntomas y a más de 48 horas desde el inicio de los síntomas, coincidiendo con otros autores en la afirmación de que es un marcador que permite predecir, con una alta fiabilidad y desde el momento del ingreso del paciente, la severidad del episodio de PA (Domínguez-Muñoz, J. E. 1991).

Se ha demostrado que las interleuquinas IL-6 e IL-8 son marcadores útiles de severidad de PA (Leser, H. G. y cols. 1991), (Viedma, J. A. y cols. 1992), (Gross, V. y cols. 1992) y (Pezzilli, R. y cols. 1995).

Se encontró una relación estadísticamente significativa cuando se relacionó la concentración de IL-6 con el Ranson de 48 horas.

En nuestro estudio se encontró una concentración de IL-6 por encima del rango de normalidad (0-11,3 pg/mL) en todos los pacientes estudiados, tanto en aquellos que presentaron PA leve como en aquellos pacientes que presentaron PA severa, relacionando la severidad del cuadro con un índice de Ranson mayor de 4. Los niveles de IL-6 aumentaron en las primeras 24 horas del comienzo de los síntomas, coincidiendo con otros estudios realizados (Heath, D. I. y cols. 1993) y (Pezzilli, R. y cols. 1999), siendo la concentración significativamente más elevada en los pacientes con PA severa en los intervalos de 12-30 horas, de 30-48 horas y de más de 48 horas. Se obtuvieron concentraciones máximas por encima de los 300 pg/mL coincidiendo en estos resultados con los obtenidos en otros estudios (Heath, D. I. y cols. 1993); siendo estos valores muy superiores a los calculados por otros autores (Pezzilli, R. y cols. 1995). Estas concentraciones de IL-6 por encima de 120 pg/mL muestran según la bibliografía una sensibilidad del 70% y una especificidad del 79% para diferenciar la PA severa de la leve (Heath, D. I. y cols. 1993).

Cuando se estudiaron las concentraciones de IL-8 se hallaron relaciones estadísticamente significativas con el Ranson de 24 y de 48 horas. Las concentraciones de IL-8 fueron significativamente mayores en los

pacientes con índice de Ranson de 24 horas > 2 y en aquellos con índice de Ranson de 48 horas > 4 . La IL-8 juega un importante papel en la inflamación severa y la sepsis, siendo un parámetro muy útil para diferenciar entre las necrosis infectadas y estériles en la PA (Rau, B. y cols. 1997). La IL-8 es una citoquina que tiene un papel crítico como iniciadora y promotora de las reacciones inflamatorias, por lo que aumenta precozmente para disminuir de forma progresiva en los procesos severos. Cuando se mide su concentración en las 12 primeras horas del comienzo de los síntomas, se observan niveles superiores al rango de referencia tanto en los pacientes con PAG como en los que tienen PAL. Estos niveles disminuyen a partir de las 12 h. en ambos casos, siendo la disminución más lenta en los pacientes con PAG.

Las citoquinas proinflamatorias, como el Factor de Necrosis Tumoral α (FNT- α), se encuentran elevadas en la PA y están implicadas en la progresión de la enfermedad asociada a fallo multiorgánico (Norman, J. G. y cols. 1997), (Norman, J. G. y cols. 1994), (Grewal, H. P. y cols. 1994), (De Beaux, A. C. y cols. 1996) y (Exley, A. R. y cols. 1992), mientras que no se ha encontrado correlación en estudios clínicos (Banks, R. E. y cols. 1991).

Nuestros resultados muestran una relación significativa entre los criterios de Ranson de 24 y 48 horas y las concentraciones de FNT- α en los periodos de tiempo de 30-48 horas y de más de 48 horas. Se observan concentraciones de FNT- α más elevadas en los pacientes con PA severas (Ranson de 48 horas > 4).

Se observó un aumento en los niveles séricos de Proteína C Reactiva (PCR) en las primeras 24 horas del comienzo de los síntomas, con un pico entre las 30 y 48 horas desde el inicio del dolor. Estos hallazgos coinciden con los obtenidos por otros autores (Heath, D. I. y cols. 1993), (Pezzilli, R. y cols. 1995. 1999).

En nuestro estudio se obtuvieron concentraciones de PCR por encima de 13 mg/dL en todos los pacientes con índice de Ranson > 4, relacionándose este índice con el número de complicaciones. Se encontraron por tanto diferencias estadísticamente significativas en la concentración de PCR entre las formas leves y severas de PA (7,8 mg/dL vs 27,9 mg/dL). Estos resultados coinciden con los hallados por otros autores que concluyen que un pico de 21 mg/dL en el 2º, 3º ó 4º día es óptimo como marcador para discriminar la enfermedad severa (Wilson, C. y cols. 1989). Se oponen a los hallados por Pezzilli, R. y cols. (1999). Este autor no encuentra diferencias significativas entre la concentración de PCR de los pacientes con PA severa y los pacientes con PA leve, aunque sí las encuentra cuando compara a los pacientes con PA severa y aquellos que tienen Abdomen Agudo No Pancreático.

En los casos de liberación masiva a la cavidad peritoneal de proteinasas pancreáticas activas que exceden la capacidad antiproteinasa, se produce un desequilibrio proteínasa-antiproteínasa. Las proteinasas libres resultantes, básicamente tripsina, son capaces de actuar sobre los factores del complemento y producir fragmentos biológicamente activos que median una importante reacción inflamatoria y agravan el curso de la enfermedad (Domínguez-Muñoz, J. E. y cols. 1995). En el presente estudio hemos encontrado un aumento de la concentración del factor C3 del complemento entre las 12 y 30 horas del comienzo de los síntomas en los pacientes que presentan un índice de Ranson de 24 horas mayor de 2. No se encontraron relaciones estadísticamente significativas en ninguno de los otros intervalos de tiempo estudiados, ni tampoco en la concentración del factor C4 del complemento.

En cuanto a la concentración de proteínas de fase aguda, sintetizadas fundamentalmente en el hígado por mediación de las citoquinas, se ha encontrado una concentración elevada de las mismas en la mayoría de los pacientes con PA, siendo ésta aún mayor en los pacientes con PA severa.

No se encontró en ninguno de los intervalos de tiempo una relación estadísticamente significativa entre las concentraciones de α -1-Antitripsina, Haptoglobina y Ceruloplasmina, y los criterios de Ranson a las 24 y 48 horas del comienzo de los síntomas.

Concentraciones bajas de albúmina en suero se presentan como consecuencia de una síntesis defectuosa del hígado o de pérdidas cuantiosas de proteínas. La concentración de albúmina en suero tiene un significado pronóstico para la mortalidad de los pacientes de edad avanzada que se encuentran hospitalizados. En nuestro estudio se encontraron diferencias significativas en la concentración de Albúmina, observándose un disminución de la misma en aquellos pacientes que presentaban un índice de Ranson de 24 horas > 2 , en el intervalo de 30-48 horas del inicio del dolor. Lo mismo se observó en los pacientes con > 4 factores de Ranson, en los intervalos de 0-12 horas y de 30-48 horas.

Se encontró una disminución estadísticamente significativa en las concentraciones de Prealbúmina medidas en los intervalos de tiempo de 0-12, de 30-48 y de > 48 horas del inicio de los síntomas, en los pacientes con más de 4 criterios de Ranson de 48 horas.

DISCUSIÓN SOBRE LOS SISTEMAS DE CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE GRAVEDAD GENERAL DEL ESTADO FISIOLÓGICO DEL PACIENTE. (APACHE III).

Los sistemas pronósticos de criterios múltiples han sido iniciados por Ranson, siendo éstos los más difundidos, aunque existen varias modificaciones. Su capacidad pronóstica ha sido cuestionada en la literatura (Carballo Álvarez, F. y cols. 1991), y se ha recurrido a otros sistemas, como por ejemplo el APACHE II (Knaus, W. A. y cols. 1985). Mientras que Trann (Trann, D. D. y Cuesta, M. M: 1992) y Demmy (Demmy, T. L. y cols. 1988)

no encuentran especiales avances con el APACHE II II, Wilson (Wilson, C., Heat, D. I. e Imrie, C. W. 1990) y Roumen (Roumen, R. M. H. y cols. 1992) lo encuentran útil para discriminar entre los casos leves y graves a las pocas horas del ingreso hospitalario. Es rápido y fácil de determinar, y puede repetirse secuencialmente para ver la evolución de la enfermedad.

Salvo el APACHE II II, los otros sistemas necesitan 48 h. para completarse y pueden ser usados sólo una vez. El APACHE II II es el más usado para predecir la severidad de la PA porque puede ser utilizado continuamente y es muy exacto (Larvin, M. y McMahon, M. J. 1989) y (Karimgani, I. y cols. 1992).

En nuestro estudio se establecieron dos grupos: los pacientes con PA leves presentaron puntuaciones de APACHE II ≤ 7 puntos, mientras que los pacientes con PA severas presentaron más de 8 puntos en el sistema de APACHE II II; esto se hizo basándonos en estudios anteriores realizados por otros autores (Padillo, F. J. y cols. 1995). Wilson (Wilson, C., Heat, D. I. E Imrie, C. W. 1990) determinó el APACHE II II durante 7 días y obtuvo la mejor discriminación con el valor 5, mejorando la sensibilidad con respecto a los sistemas de Ranson y Osborne. En nuestro estudio se relacionó la puntuación de APACHE II II de 48 horas con los días de estancia en UCI de los enfermos, presentando los pacientes con APACHE II ≤ 7 una media de 5,5 días y los pacientes con APACHE II > 7 una media de 11,9 días de estancia en UCI.

Cuando se relacionó la puntuación de APACHE II II con el porcentaje de complicaciones que presentaron los pacientes, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con APACHE II II ≤ 7 y los que tenían puntuaciones de APACHE II II > 7 . Esto ocurría tanto para aquellos casos en los que el APACHE II se calculó a las 24 horas del comienzo de los síntomas ($p=0,001$) como para los casos en los que se calculó en las 48 horas ($p=0,001$) y 72 horas ($p=0,012$) del comienzo de los

síntomas. Lo mismo ocurrió cuando se relacionó el APACHE II II con la puntuación de Fallo Multiorgánico. Los enfermos con APACHE II de 24 horas ≤ 7 presentaron una puntuación de FMO de 0,33 mientras que los que tenían un APACHE II > 7 presentaban una puntuación de 5,48 ($p=0,000$), los pacientes con APACHE II de 48 horas, 1,30 vs. 6,12 ($p=0,005$) y los pacientes con APACHE II de 72 horas 1,75 vs. 6,40 ($p=0,011$). Por ello coincidimos con Wilson (Wilson, C., Heat, D. I. e Imrie, C. W. 1990) y Roumen (Roumen, R. M. H. y cols. 1992) en que el sistema de APACHE II II es útil para discriminar entre casos leves y graves a las pocas horas del ingreso hospitalario.

Se observó una correlación con la mortalidad cuando se analizó el APACHE II II, encontrándose valores estadísticamente significativos cuando se analizaba este sistema de puntuación a las 24, 48 y 72 horas del comienzo de los síntomas. Encontrábamos que el 100% de los pacientes con PA leves, APACHE II 72 h. ≤ 7 , obtenía el alta domiciliaria, mientras que en los pacientes con PA graves, APACHE II > 7 , recibían el alta un 70,6% y el 29,4% de los mismos fallecía ($p=0,032$). Otros autores (Padillo, F. J. y cols. 1995) no encontraron relación entre el APACHE II II y la mortalidad de los enfermos.

La Tomografía Axial Computerizada (TAC) es el estándar de oro para el diagnóstico no invasivo de PA necrotizante (Baron, T. H. y Morgan, D. E. 1999). En estudios recientes (De Sanctis, J. T. y cols. 1997) no se ha encontrado correlación entre el APACHE II II calculado en las primeras 24 horas del comienzo de los síntomas y el TAC, sin embargo en nuestro estudio hemos encontrado relaciones estadísticamente significativas tanto para el APACHE II II de 24 horas ($p=0,003$) como para el de 48 horas ($p=0,002$) y el de 72 horas ($p=0,011$). Para ello se establecieron tres grupos: grupo 1 para los enfermos con TAC de grado A y B, grupo 2 para los enfermos con TAC de grado C y D, y grupo 3 para los enfermos con TAC de grado E.

En la respuesta inflamatoria que aparece en la PA intervienen los leucocitos polimorfonucleares (PMN). De todas las enzimas de los leucocitos PMN, la elastasa es posiblemente la más destructiva, ya que produce lesión de los pequeños vasos de forma difusa, causando hemorragia y trombosis, con las importantes consecuencias que ello puede conllevar en los distintos sistemas orgánicos afectados (Carballo Álvarez, F. y cols. 1991). La respuesta leucocitaria se evidencia a las pocas horas de iniciarse la enfermedad en cuanto a los niveles plasmáticos de elastasa-PMN, que son, desde ese momento, muy superiores en los episodios que van a presentar una posterior evolución grave, alcanzándose un pico a las 24 horas. En nuestro estudio encontramos una relación estadísticamente significativa cuando relacionamos las puntuaciones de APACHE II de 24, 48 y 72 horas con las concentraciones plasmáticas de elastasa-PMN. Los enfermos con PA leves (APACHE II de 24 h. ≤ 7) presentaron niveles plasmáticos de elastasa-PMN, cuando esta se analizó entre las 12 y 30 horas del comienzo de los síntomas, de 197,1 $\mu\text{g/L}$ frente a una concentración de 221,6 $\mu\text{g/L}$ que obtuvieron los pacientes con PA graves (APACHE II de 24 h. > 7) ($p=0,034$). Cuando los niveles de elastasa-PMN se midieron entre las 30 y 48 horas del comienzo de los síntomas, se obtuvieron valores 170,0 $\mu\text{g/L}$ para los enfermos con PA leves y de 201,0 $\mu\text{g/L}$ para los que presentaban PA graves ($p=0,031$).

Las concentraciones de elastasa-PMN obtenidas en los pacientes con APACHE II de 48 h. ≤ 7 fueron de 196,6 $\mu\text{g/L}$ vs. 226,9 $\mu\text{g/L}$ que presentaron los pacientes con APACHE II > 7 ($p= 0,010$), cuando éstas se calcularon entre las 12-30 horas del comienzo de los síntomas. Cuando los niveles de elastasa-PMN se calculan entre las 30-48 h. Las concentraciones fueron de 173,0 $\mu\text{g/L}$ vs. 203,0 $\mu\text{g/L}$ ($p=0,039$).

Las concentraciones de elastasa-PMN obtenidas en los pacientes con APACHE II de 72 h. ≤ 7 fueron de 201,2 $\mu\text{g/L}$ vs. 225,5 $\mu\text{g/L}$ que presentaron los pacientes con APACHE II > 7 ($p= 0,051$), cuando éstas se

calcularon entre las 12-30 horas del comienzo de los síntomas. Esta relación pierde significancia por ser la elastasa- PMN un marcador que disminuye a partir de alcanzar su concentración máxima a las 24 h.

En todo este proceso también intervienen determinados productos liberados por los linfocitos y macrófagos como son las citoquinas. Los pacientes con PA severas tuvieron concentraciones significativamente más altas de IL-6 e IL-8 que aquellos que presentaban PA leves; esto ocurría cuando los niveles de IL-6 e IL-8 se midieron entre las 12-30 horas del comienzo de los síntomas así como también cuando se determinaban entre las 30-48 horas y más de 48 horas del comienzo de los síntomas. Estos resultados coinciden con los encontrados por otros autores en la literatura (Pezzilli, R. y cols. 1995 y 1999), (Heath, D. I. y cols. 1993) y (Leser, H. G. y cols. 1991). Estos autores encontraron concentraciones de IL-6 e IL-8 significativamente más altas en los pacientes con PA severa, tanto en las primeras 24 horas del comienzo de los síntomas como en los cinco días siguientes. La IL-6 está relacionada principalmente con la activación de fagocitos mononucleares y es un mediador clave en la síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado. La IL-8 es secretada por líneas celulares de severidad (fagocitos mononucleares, células endoteliales, fibroblastos y células de hepatoma) en respuesta a estímulos inflamatorios. Estos autores informan que la determinación en suero de IL-6 es útil para predecir la severidad o el curso letal de la PA en estadios tempranos y de forma más precisa que la PCR. Nuestro estudio muestra conformidad con estos autores ya que cuando se calcula la concentración de IL-6 en los pacientes con APACHE II de 48 horas, se encuentran concentraciones más bajas en los pacientes con PA leves que en los que tienen PA severa y esto ocurre desde el inicio del dolor (0-12 h. desde el comienzo de los síntomas). Estas concentraciones son de 56,7 pg/mL vs. 195,8 pg/mL entre las 0-12 h. ($p=0,052$), 54,6 pg/mL vs. 193,3 pg/mL entre las 12-30 h. ($p=0,011$) y 164,0 pg/mL vs. 375,6 pg/mL entre las 30-48 h. ($p=0,026$).

En nuestro estudio las concentraciones de PCR no muestran diferencias estadísticamente significativas hasta las 12-30 h. del comienzo de los síntomas. En este intervalo de tiempo los pacientes con APACHE II de 24 h. ≤ 7 presentan niveles de PCR de 5,4 mg/dL frente a niveles de 12,6 mg/dL que presentan los pacientes con APACHE II de 24 h. > 7 ($p=0,041$). Por lo tanto coincidimos con otros autores (Heath, D. I. y cols. 1993) en que la concentración de PCR en el momento de la admisión no es significativamente más alta en los pacientes con PA severas que en los que presentan PA leves.

Las concentraciones de Factor de Necrosis Tumoral (FNT- α) fueron significativamente más bajas en los pacientes con APACHE II de 48 h. ≤ 7 que en los que tuvieron APACHE II > 7 , tanto en el periodo de 30-48 h. 13,3 pg/mL vs. 21,9 pg/mL ($p=0,054$), como en el de más de 48 h. 14,0 pg/mL vs. 19,7 pg/mL ($p=0,022$).

Se ha relacionado la activación en exceso del complemento después de la lesión de las células del endotelio vascular, con algunas complicaciones de la PA, entre ellas la hipoxia tisular, hipotensión arterial, síndrome de distrés respiratorio del adulto, insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada (CID) (Domínguez-Muñoz, J. E. y cols. 1995). De entre los péptidos que resultan de la activación del complemento, el C3a y el C5a son los que actúan de forma más extensa en el proceso inflamatorio. En nuestro estudio encontramos una disminución estadísticamente significativa de la concentración de C4, entre las 0-12 horas desde el inicio del dolor, en los pacientes con PA severa 22,1 mg/dL vs. 33,7 mg/dL en los pacientes con PA leves ($p=0,017$).

La concentración de Albúmina y Prealbúmina ponen de manifiesto el estado nutricional de los pacientes, teniendo un significado pronóstico para la mortalidad de los pacientes de edad avanzada que se encuentran hospitalizados. La concentración de Albúmina de 30-48 horas es mayor en

los pacientes con PA leves (APACHE II 24 h. ≤ 7) 3298,3 mg/dL que en aquellos con PA severas (APACHE II 24 h. > 7) 2914,3 mg/dL ($p=0,026$). Los pacientes con APACHE II de 48 horas ≤ 7 presentan una concentración de Albúmina de 0-12 horas desde el comienzo de los síntomas de 3830,0 mg/dL vs. 2940,0 mg/dL que presentan los que tienen APACHE II > 7 ($p=0,032$). La concentración de Albúmina es por tanto un índice pronóstico que nos da idea del estado del paciente desde el comienzo de los síntomas. Lo mismo ocurre con la concentración de Prealbúmina cuando se relaciona con el APACHE II de 48 h. Los pacientes con PA graves tienen unos niveles de Prealbúmina de 22,2 mg/dL vs. 13,8 mg/dL que presentan los pacientes con PA graves en las primeras 12 h. del comienzo de los síntomas ($p=0,008$).

La α_1 -Antitripsina (AAT) es un inhibidor importante de una gran variedad de proteinazas (tripsina, quimotripsina, desmina, trombina, collagenasa, elastasa y kallicreina). Se sintetiza en el hígado y en los macrófagos, siendo un indicador muy preciso de la actividad granulocítica en el área inflamada y sirve como marcador precoz de gravedad en la PA (Domínguez-Muñoz, J. E. y cols. 1995) y (Viedma, J. A. y cols. 1994). En nuestro estudio la concentración de AAT, entre las 12-30 h. del comienzo de los síntomas, aumenta significativamente en los pacientes con PA severas respecto a los que presentaron PA leves. 209,6 mg/dL vs. 156,4 mg/dL para los pacientes en los que se relacionó la gravedad con el APACHE II de 24 h ($p=0,010$). 213,1 mg/dL vs. 162,7 mg/dL para los de APACHE II de 48 h. ($p=0,007$). 216,2 mg/dL vs. 163,8 mg/dL para los pacientes de APACHE II de 72 h. ($p=0,006$).

La Haptoglobina es una proteína que se une a la hemoglobina que queda libre después de la lisis de los eritrocitos. Una mayor liberación de hemoglobina mediante la hemólisis intravascular produce una disminución de la concentración de haptoglobina que puede llevar hasta su consumo total en hemólisis graves. Encontramos menores concentraciones de

haptoglobina en los pacientes con PA severas que en los que presentaron PA leves. La concentración de haptoglobina de 0-12 horas desde el comienzo de los síntomas en los pacientes con APACHE II de 24 h. ≤ 7 fue de 199,7 mg/dL, mientras que la concentración encontrada en los pacientes con APACHE II de 24 h. > 7 fue de 116,3 mg/dL ($p=0,033$).

DISCUSIÓN SOBRE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE FALLO MULTIORGÁNICO (FMO).

La causa de muerte en la PA después de la primera semana es habitualmente el fallo multisistémico (Martínez Rodríguez, E. 1992), (Trann, D. D. y Cuesta, M. M. 1992). De aquí que podamos decir que un sistema de puntuación de fallo multiorgánico nos podría permitir predecir la evolución de los pacientes con PA.

En un estudio sobre 259 episodios de PA, con una etiología alcohólica en el 42% Trann (Trann, D. D. y Cuesta, M. M. 1992) obtiene mayor sensibilidad con el sistema de FMO que con el APACHE II.

En el presente estudio se observó un incremento de la mortalidad de un 0% a un 33,3% cuando la puntuación de FMO fue > 7 ($p=0,015$). Las complicaciones aumentaron de un 33,3% a un 91,7% en este grupo de pacientes ($p=0,002$), siendo un 66,7% de los mismos varones, mientras que un 33,3% son mujeres ($p=0,014$). La estancia media de los enfermos en la Unidad de Medicina Intensiva fue de 5,3 días para los pacientes con una puntuación de FMO ≤ 2 y de 16,2 días para los que tenían una puntuación de FMO > 2 ($p=0,000$).

Algunos pacientes que presentan daño pancreático severo desarrollan complicaciones sistémicas entre las que se incluyen fiebre, síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo renal, shock y depresión miocárdica. Esta respuesta inflamatoria sistémica está probablemente mediada por la

activación de las enzimas pancreáticas (fosfolipasa, elastasa, tripsina, etc.) y de citoquinas que se liberan a la circulación debido a la inflamación del páncreas (Chari, S. T. y DiMagno, E. P. 1999), (Agarwal, N. y Pitchumoni, C. S. 1993). Sin embargo, nosotros no hemos encontrado ninguna relación estadísticamente significativa entre la puntuación de FMO y las concentraciones de Elastasa-PMN en ninguno de los intervalos de tiempo estudiados.

Las citoquinas realizan una función inmunorreguladora promoviendo la comunicación entre las células del sistema inmune y las de la inflamación. Las citoquinas que principalmente están implicadas en la inflamación son la IL-6, IL-8 y FNT- α (Domínguez-Muñoz, J. E. y cols. 1995), (McKay, C. J. y cols. 1996). Realizan importantes actividades en la respuesta inflamatoria tanto a nivel local como a nivel sistémico, por tanto es muy probable que las concentraciones circulantes de citoquinas reflejen la gravedad de la PA. Norman, J. G. y cols. relacionan en diversos artículos la producción sistémica de interleuquinas en la PA con la aparición de FMO (Norman, J. G. y cols. 1997) y (Denham, W., Yang, J. y Norman, J. 1997).

Las concentraciones de IL-6, medidas después de las 48 h. del comienzo de los síntomas, fueron de 111,9 pg/mL para los pacientes con una puntuación de FMO ≤ 2 mientras que para los pacientes con puntuación de FMO > 2 fue de 280,0 pg/mL ($p=0,015$). Coincidimos con otros autores en que la IL-6 es un marcador útil para la predicción temprana de severidad en la PA (Inagaki, T. y cols. 1997) y (Heath, D. I. y cols. 1993).

La IL-8 pertenece a un conjunto de citoquinas quimiotácticas que tienen un papel crítico como iniciadoras y promotoras de las reacciones inflamatorias. En nuestro estudio fue la citoquina que presentó mayor relación con la puntuación de FMO, encontrándose aumentada a partir de las 12 h. del comienzo de los síntomas. Las concentraciones de IL-8 en los pacientes con puntuación de FMO ≤ 2 respecto a la de los que tenían una

puntuación de FMO > 2 fue: 32,3 pg/mL vs. 84,8 pg/mL ($p=0,010$) cuando los niveles se midieron entre 12-30 h. del comienzo de los síntomas; 24,4 pg/mL vs. 79,1 pg/mL ($p=0,001$) entre las 30-48 h. y 25,7 pg/mL vs. 43,2 pg/mL ($p=0,041$) cuando las concentraciones se miden después de las 48 h. del comienzo de los síntomas. Estos resultados coinciden con otros resultados encontrados en la bibliografía (McKay, C. J. y cols. 1996), (Pezzilli, R. y cols. 1995) y (Gross, V. y cols. 1992).

El FNT- α es un importante mediador que puede ser patogénico en la infección y en la inflamación, o beneficioso como mecanismo de defensa (Tracey, K. J., Vlassara, J. and Cerami. A. 1989). A bajas concentraciones coordina la reparación del tejido lesionado en el área inflamada, pero a altas concentraciones produce daño tisular, shock irreversible y la muerte. El FNT- α es el mediador central en la fisiopatología de la sepsis y del fallo multiorgánico (Domínguez-Muñoz, J. E. y cols. 1995), (Denham, W. Yang, J. y Norman, J. 1997). Esta teoría se verifica en el presente estudio, observándose un incremento en la concentración de FNT- α en los enfermos con más de 2 en la puntuación de FMO. Los niveles de FNT- α en el intervalo entre 30-48 h. fueron de 12,4 pg/mL en los pacientes con puntuación de FMO ≤ 2 frente a una concentración de 30,0 pg/mL en los pacientes con FMO > 2 ($p=0,002$). Cuando las concentraciones se midieron después de las 48 h. del comienzo de los síntomas fueron de 11,1 pg/mL vs. 26,9 pg/mL ($p=0,000$).

En la PA la determinación de los niveles de Proteína C Reactiva (PCR) permite cuantificar de forma objetiva la intensidad de la respuesta inflamatoria y, como consecuencia, la gravedad del daño local (Wilson, C. y cols. 1989), (Viedma, J. A. y cols. 1994). La concentración de PCR se mostró elevada en todos los pacientes con FMO, siendo mayor cuando la puntuación de FMO era superior a 2. Las concentraciones de PCR entre las 12-30 h. del comienzo de los síntomas en los pacientes con puntuación de FMO ≤ 2 fue de 7,9 mg/dL respecto a 17,5 mg/dL en los pacientes con

puntuación > 2 ($p=0,007$), 13,6 mg/dL vs. 33,2 mg/dL en el intervalo de 30-48 h. ($p=0,000$) y 18,1 mg/dL vs. 33,8 mg/dL en los pacientes en los que se determinaron los niveles después de las 48 h. ($p=0,002$). El incremento en los niveles de PCR refleja, por tanto, la severidad de la PA; coincidiendo en nuestros resultados con otros encontrados en la literatura (Leser, H. G. y cols. 1991).

Observamos un mayor consumo de C3 complemento en los pacientes con puntuación de FMO > 2 que en los que tenían una puntuación ≤ 2 ; 100,3 mg/dL vs. 161,0 mg/dL ($p=0,024$). Esto se explica en la bibliografía como un catabolismo del mismo que ocurre en una gran variedad de situaciones como sepsis, quemaduras extensas o en la PA (Domínguez-Muñoz, J. E. y cols. 1993). Las proteinasas pancreáticas activas actúan sobre los factores del complemento produciendo fragmentos biológicamente activos que median una importante reacción inflamatoria y agravan el curso de la enfermedad (Fontaine, M and Rivat, C. 1979). Se ha relacionado la activación del complemento después de la lesión de las células del endotelio vascular, con algunas complicaciones de la PA, entre ellas la hipoxia tisular, hipotensión arterial, síndrome de distrés respiratorio del adulto, insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada (Domínguez-Muñoz, J. E. y cols,1995).

La concentración de Albúmina disminuye en los pacientes con una puntuación de FMO > 2 a partir de las 30 horas de evolución de los síntomas, poniendo de manifiesto el empeoramiento del estado nutricional del paciente. Los niveles séricos de Albúmina en el intervalo de 30-48 h. del inicio del dolor fueron de 3223,6 mg/dL para los pacientes con una puntuación de FMO ≤ 2 , mientras que para los pacientes con una puntuación > 2 presentaron una concentración de 2728,2 mg/dL ($p=0,015$).

Los pacientes en los que la concentración de Albúmina se calculó a partir de las 48 h. presentaron los siguientes valores: 3170,0 mg/dL para los

enfermos con puntuación de FMO ≤ 2 frente a 2679,0 mg/dL para los que presentaron una puntuación > 2 ($p=0,049$).

Los niveles de Prealbúmina siguen un comportamiento similar al anterior, disminuyendo en los pacientes que presentan PA severas con una puntuación de FMO > 2 .

Las proteínas de fase aguda son proteínas altamente especializadas, sintetizadas fundamentalmente en el hígado por mediación de las citoquinas (Castell, J. V. y cols. 1989). Poseen una función biológica protectora, modulando la respuesta inflamatoria y participando en el proceso de reparación del tejido lesionado, así como en la redistribución de aminoácidos, hidratos de carbono y metales. De entre todas estas proteínas de fase aguda, la PCR, α_1 -Glicoproteína ácida, Ceruloplasmina y α_1 -Antitripsina son las más relevantes (Viedma, J. A. y cols. 1994).

La α_1 -Antitripsina (AAT) es un inhibidor de proteinasa que se sintetiza en el hígado y en los macrófagos, y su principal función en la respuesta inflamatoria es la inhibición de una gran variedad de proteinasas como la tripsina, quimotripsina, desmina, trombina, elastasa y kalicreina. Es un indicador muy preciso de la actividad granulocítica en el área inflamada y sirve como marcador precoz de la gravedad en la PA (Domínguez-Muñoz, J. E. y cols. 1991). En nuestro estudio, los niveles de AAT aumentan progresivamente desde el inicio del dolor hasta después de la 48 h., siendo estas concentraciones significativamente más elevadas en los pacientes con puntuación de FMO > 2 . Estos datos certifican los resultados hallados por otros autores y encontrados en la bibliografía.

CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES

En función de los resultados obtenidos del trabajo “Relación entre los escores de gravedad clínicos y los marcadores bioquímicos pronósticos en las pancreatitis agudas”, se deducen las siguientes conclusiones:

1. Se observa una relación estadísticamente significativa entre los escores pronósticos y las características de los pacientes estudiados (edad, sexo, inicio del dolor-ingreso, TAC y resultados), demostrándose que son de gran utilidad para predecir la severidad en los procesos de Pancreatitis Agudas.

2. La Elastasa-PMN, medida a partir de las 12 horas del comienzo de los síntomas, es un marcador que permite predecir la severidad de la Pancreatitis Aguda relacionándose con los escores pronósticos (Ranson 48 h. y APACHE II 24 y 48 h.).

3. No se observó relación entre la Elastasa-PMN y el escore de Fallo Multiorgánico en ninguno de los intervalos de tiempo estudiados.

4. Las concentraciones de citoquinas (IL-6 e IL-8 medidas a partir de las 12 h. del comienzo de los síntomas y FNT- α medida a partir de las 30 h.) permiten predecir la severidad de las Pancreatitis Agudas, relacionándose con los escores pronósticos.

5. La Proteína C Reactiva medida a partir de las 30 h. del comienzo de los síntomas permite predecir la severidad de las Pancreatitis Agudas, relacionándose con los escores pronósticos: Ranson de 48 h., APACHE II 24, 48 y 72 h. y escore de Fallo Multiorgánico.

6. Las concentraciones de factores C3 y C4 del complemento sufren una caída inicial, entre la 0-12 h., más acusada en los pacientes con Pancreatitis Agudas severas; para después aumentar a partir de las 12-30

h., siendo las diferencias entre las Pancreatitis Agudas leves y severas estadísticamente significativas.

7. Se observa una disminución en las concentraciones de Albúmina y Prealbúmina en los pacientes con Pancreatitis Agudas severas, relacionándose con los escores pronósticos estudiados.

8. La concentración de α 1-Antitripsina medida a partir de las 12 h. del comienzo de los síntomas permite predecir la severidad de la Pancreatitis Aguda, relacionándose con los escores pronósticos: Ranson de 48 h., APACHE II de 24, 48 y 72 h. y escore de Fallo Multiorgánico.

9. Se detecta una disminución estadísticamente significativa en la concentración de Haptoglobina de los pacientes con Pancreatitis Aguda severa, relacionándose con el escore de APACHE II en cada uno de los intervalos de tiempo estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA.

Acosta, J., C. Pellegrini, y cols. (1980). "Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis." Surgery **88**: 118-125.

Agarwal, N., C. Pitchumoni, y cols. (1990). "Evaluating test for acute pancreatitis." The American Journal of Gastroenterology **85**(4): 356-365.

Arenas Miravé, J. I. and L. Bujanda Fernández de Piérola (1996). "Pancreatitis aguda." Revista Española de Enfermedades Digestivas **88**(12): 851-864.

Baillie, J. (1997). "Treatment of acute biliary pancreatitis." The New England Journal of Medicine **336**(4): 286-287.

Balthazar, E. (1989). "CT diagnosis and staging of acute pancreatitis." **27**: 19-37.

Banks, P. A. (1991). "Predictors of severity in acute pancreatitis." PÁNcreas(6): 7-12.

Banks, P. A., S. W. Evans, y cols. (1991). "Is fatal pancreatitis a consequence of excessive leukocyte stimulation?. The role of tumor necrosis factor." Cytokine(3): 12-16.

Baron, T. and D. Morgan (1999). "Acute necrotizing pancreatitis." The New England Journal of Medicine **340**(18): 1412-1417.

Bello-Fernández, C., C. Bird, y cols. (1991). "Homeostatic action of interleukin-4 on endogenous and recombinant interleukin-2 induced activated killer cell function." Blood **77**(8): 1283-1289.

Blamey, S., C. Imrie, y cols. (1984). "Prognostic factors in acute pancreatitis." Gut(25): 1340-1346.

Block, S., W. Mayer, y cols. (1986). "Identification of pancreatitis necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging." Gut(27): 1035-1042.

Bradley III, E. L. (1993). "Aclinically base classification system for acute pancreatitis: summary of the Atlanta International Symposium." Arch Surg.(128): 586-590.

Bradley III, E. L. (1994). Contemporary management of patients with acute pancreatitis. Acute pancreatitis. Diagnosis and therapy. E. L. Bradley III. New York, Raven Press Ltd.: 281-285.

Brailly, H., F. A. Montero-Julian, y cols. (1994). "Total interleukin-6 in plasma measured by immunoassay." Clinical Chemistry **40**(1): 116-123.

Brockhaus, M. (1997). "Soluble TNF receptor: what is the significance?" Intensive Care Medicine **23**: 808-809.

Büchler, M., P. Malfertheiner, y cols. (1986). "Sensitivity of antiproteases, complement factors and C reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study." Int J Pancreatology: 227-235.

Büchler, M., P. Malfertheiner, y cols. (1992). "Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics." Gastroenterology **103**(6): 1902-1908.

Carballo, F., J. E. Domínguez-Muñoz, y cols. (1991). "Evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda. ¿Qué pueden aportar los marcadores biológicos?" Gastroenterología y Hepatología **14**(4): 187-190.

Castell, J. V., T. Andus, y cols. (1989). "Interleukin-6, the major regulator of acute phase protein synthesis in man and rat." Ann NY Acad Sci(557): 87-101.

Creutzfeldt, W. and P. Lankisch (1987). Pancreatitis aguda: etiología y patogenia. Bockus gastroenterologia. B. JE., H. WS. and K. MH. Barcelona.: 4315-4337.

De Beaux, A. C., A. S. Goldie, y cols. (1996). "Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis." Brithis Journal of Surgery(83): 349-353.

De Bernardinis, M., V. Violi, y cols. (1999). "Discriminant power and infotmation content of Ranson'sprognostic sings in acute pancreatitis: A meta-analytic study." Critical Care of Medicine. **27**(10): 2272-2283.

De Sanctis, J., G. Gazelle, y cols. (1997). "Prognostic indicators in acute pancreatitis: CT vs APACHE II II." Clinical Radiology(52): 842-848.

Demmy, T. L., J. M. Burch, y cols. (1988). "Comparison of multiple-parameter prognostic systems in acute pancreatitis." American Journal of Surgery(156): 492-496.

Denham, W., J. Yang, y cols. (1997). "Evidence for an unknown component of pancreatic ascites that induces adult respiratory distress syndrome through an interleukin-1 and tumor necrosis factor-dependent mechanism." Surgery. **122**(2): 295-301.

Domínguez-Muñoz, J. E., F. Carballo, y cols. (1991). "Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study." Brithis Journal of Surgery **78**: 1230-1234.

Domínguez-Muñoz, J. E. and P. Malferthiner (1993). "Management of serve acute pancreatitis." The Gastroenterologist **1**(4): 248-256.

Domínguez-Muñoz, J. E., R, F. Carballo, y cols. (1993). "Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II II and SAPS systems in the initial

prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study." Pancreas **8**(6): 682-686.

Domínguez-Muñoz, J. E., F. Carballo, y cols. (1993). "Monitoring of serum proteinase-antiproteinase balance and systemic inflammatory response in the prognostic evaluation of acute pancreatitis: results of a prospective multicenter study." Digestive Diseases and Sciences(38): 507-512.

Domínguez-Muñoz, J. E., R. F. Carballo, y cols. (1993). "Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study." Pancreas **8**(6): 682-686.

Domínguez-Muñoz, J. E. (1994). "Diagnosis and staging of acute pancreatitis." Dig Surg **11**: 198-208.

Domínguez-Muñoz, J. E., J. A. Viedma, y cols. (1995). "La respuesta inflamatoria en la fase inicial de la pancreatitis aguda: relación con el comienzo y la gravedad de la enfermedad." Revista Española de Enfermedades Digestivas **87**(3): 236-246.

Döcke, W., P. Reinke, y cols. (1997). "Immunoparalysis in sepsis from phenomenon to treatment strategies." Transplantationsmedizin **9**: 55-62.

Dumonde, D., R. Wolstencroft, y cols. (1969). "Lymphokines: Non-antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation." Nature **224**: 38-42.

Eckhauser, F. E., R. E. Steven, y cols. (1994). A further analysis of severity stratification systems. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Therapy. E. L. Bradley III. New York, Raven Press.: 21-25.

Elsässer-Beile, U. and S. Kleist (1993). "Cytokines as therapeutic and diagnostic agents." Tumor Biol **14**: 69-94.

Eve, F. (1915). "Acute hemorrhagic pancreatitis with remarks on the etiology of chronic pancreatitis." Lancet. i: 1-10.

Exley, A. R., T. Leese, y cols. (1992). "Endotoxaemia and serum tumor necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis." Gut(33): 1126-1128.

Fernández-Del Castillo, C., D. Rattner, y cols. (1993). "Acute pancreatitis." Lancet. **342**: 475-479.

Fernández-Cruz, L., S. Navarro, y cols. (1994). "Acute necrotizing pancreatitis: a multicenter study." Hepato-Gastroenterology **41**: 185-189.

Fitz, R. (1889). "Acute pancreatitis." Med. Surg. J. **120**: 181-187.

Fontaine, M. and C. Rivat (1979). "A study of the breakdown of the third component of human complement (C3)." Annals of Immunology(130): 349-366.

Forsmark, C. and P. Toskes (1995). "Acute pancreatitis. Medical management." Critical Care of Medicine. **11**: 295-309.

Friedreich, N. (1878). Diseases of the pancreas. Cyclopedia of the pancreatic of medicine. H. von Ziemssen. new york: 549-630.

Fu, K., M. P. Sarras, y cols. (1997). "Expression of oxidative stress-responsive genes and cytokine genes during caerulein-induced acute pancreatitis." American Journal of Physiology(273): 696-705.

Gener, J., B. Oller, y cols. (1992). Factores pronósticos en la pancreatitis aguda. Estado actual. Pancreatitis aguda. J. Balibrea and M. Armengol. Barcelona., Pulso Ediciones.: 103-120.

Glazer, G. and C. W. Imrie (1998). "United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis." Gut **42**(Suppl. 2): 1-13.

Grewal, H. P., M. Kotb, y cols. (1994). "Induction of tumor necrosis factor in severe acute pancreatitis and its subsequent reduction after hepatic passage." Surgery.(115): 213-221.

Groote, D., P. F. Zangerie, y cols. (1992). "Direct stimulation of cytokines (IL-1b, TNF-a, IL-6, IL-2, IFN-g and GM-CSF) in whole blood. I. Comparison with isolated PBMC stimulation." Cytokine. **4**(3): 239-248.

Gross, V., J. Scholmerich, y cols. (1990). "Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha1-antitrypsin, and protease inhibitor alpha2-macroglobulin." Digestive Diseases and Sciences(35): 97-105.

Gross, V., R. Andreesen, y cols. (1992). "Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis." Eur J Clin Invest(22): 200-203.

Gross, V., H. G. Leser, y cols. (1993). "Inflammatory mediators and cytokines. New aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis?." Hepatogastroenterology. **40**(6): 522-530.

Guillaumes, S., I. Blanco, y cols. (1996). "Fisiopatología de la pancreatitis aguda." Gastroenterología y Hepatología **19**(4): 224-230.

Gustamaste, V. (1994). "Diagnostic test for acute pancreatitis." Gastroenterologist.(2): 119-130.

Heath, D., A. Cruickshank, y cols. (1993). "Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potencial as an early means of severity assessment in acute pancreatitis." Gut **34**: 41-45.

Inagaki, T., M. Hoshino, y cols. (1997). "Interleukin-6 is a useful marker for early prediction of the severity of acute pancreatitis." Pancreas **14**(1): 1-8.

Jowell, P., J. Affronti, y cols. (1996). "Quantitative assessment of procedural competence." Annals of internal medicine **125**: 983-989.

Karimani, I., K. A. Porter, y cols. (1992). "Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis." Gastroenterology(103): 1636-1640.

Kaufmann, P., G. Tilz, y cols. (1997). "Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis." Intensive Care Medicine **23**: 841-848.

Kempainen, E., J. Hedström, y cols. (1997). "Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis." The New England Journal of Medicine **336**(25): 1788-1792.

King, L., C. Seelig, y cols. (1995). "The lipase to amylase ratio in acute pancreatitis." The American Journal of Gastroenterology. **90**: 67-69.

Knaus, W. A., E. A. Draper, y cols. (1985). "APACHE II: A severity of disease classification system." Critical Care of Medicine.(13): 818-829.

Kragsjerg, P., H. Holmberg, y cols. (1995). "Serum concentrations of Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor-alfa, and C- reactive Protein in patients undergoing major operations." European Journal of Surgery **161**: 17-22.

Kusske, A., A. Rongione, y cols. (1996). "Cytokines and acute pancreatitis." Gastroenterology **110**(2): 639-642.

Larvin, M. and M. J. McMahon (1989). "APACHE II II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis." Lancet.(2): 201.

Layer, P. and G. Holtmann (1994). "Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis." International Journal of Pancreatology **15**(1): 1-11.

Leser, V., C. Gross, y cols. (1991). "Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis." Gastroenterology **101**: 782-785.

Liras, G., F. Carballo, y cols. (1995). "Utilidad pronóstica de un ensayo automatizado de elastasa granulocítica en pancreatitis aguda." Revista Española de Enfermedades Digestivas **87**(9): 641-646.

Loser, C. and U. R. Folsch (1993). "A concept of treatment in acute pancreatitis. Results of controlled trials, and future developments." Hepato-Gastroenterology(40): 569-573.

Maher, O. and J. Steen (1999). "Acute pancreatitis: the pathophysiological role of cytokines and integrins." Digestive Surgery(16): 347-362.

Malfertheiner, P. and J. E. Domínguez-Muñoz (1994). "Diagnosis and staging of acute pancreatitis." Dig Surg. **11**: 198-208.

Manes, G., O. A. Spada, y cols. (1997). "Serum interleukin-6 in acute pancreatitis due to common bile duct stones. A reliable marker of necrosis." Recenti. Prog. Med. **88**(2): 69-72.

Maraví Poma, E., Gutiérrez Oliver, A. y cols. (1998). Infecciones abdominales. Pancreatitis y peritonitis. Medicina Clínica práctica. Barcelona, EDIKA MED: 89-126.

Marshall, J. C., Cook, D. J. y cols. (1995). "Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome." Critical Care Medicine. **23** (10): 1638-1652.

Martínez Rodríguez, E. (1992). Fisiopatología de la pancreatitis aguda. Pancreatitis aguda. B. C. JL. and A. C. M. Barcelona, Pulso: 41-53.

Mayer, A., M. McMahon, y cols. (1984). "C reactive protein: An aid to assessment and monitoring of acute pancreatitis." J Clin Pathol **37**: 207-211.

Mayo-Robson, A. (1904). "Patology and surgery of certain diseases of the pancreas." Brit. Med. J. **1**: 719-723.

McKay, C. J., G. Gallagher, y cols. (1996). "Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis." British Journal of Surgery(83): 919-923.

Moossa, A. (1984). "Diagnostic test and procedures in acute pancreatitis." The New England Journal of Medicine **311**: 639-643.

Mora, A., M. Pérez-Mateo, y cols. (1997). "Activation of cellular immune response in acute pancreatitis." Gut **40**: 794-797.

Morgenroth, K. and W. Kozuschek (1991). Pancreatitis. Berlin.

Nocker, R., D. Schoonbrood, y cols. (1996). "Interleukin-8 in airway inflammation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease." International Archives of Allergy and Immunology **109**: 183-191.

Norman, J. G., M. G. Franz, y cols. (1994). "Rapid elevation of systemic cytokines during acute pancreatitis and their origination within the pancreas." Surgery Forum(45): 148-150.

Norman, J. G., G. W. Fink, y cols. (1997). "Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis." Digestive Diseases and Sciences **42**(8): 1783-1788.

Padillo, F., S. Rufián, y cols. (1995). "Factores pronósticos en la pancreatitis aguda severa. Estudio univariante y multivariante." Revista Española de Enfermedades Digestivas **87**(1): 32-37.

Paredes Cotoré, J., M. Bustamante Montalvo, y cols. (1995). "Pronóstico de la pancreatitis aguda: ¿Ranson o Apache II?" Revista Española de Enfermedades Digestivas **87**(2): 121-126.

Pezzilli, R., P. Billi, y cols. (1995). "Serum Interleukin-6, Interleukin-8, and beta2-Microglobulin in early assesment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-Reactive Protein." Digestive Diseases and Sciences **40**(11): 2341-2348.

Pezzilli, R., P. Billi, y cols. (1997). "Serum Interleukin-10 in Human Acute Pancreatitis." Digestive Diseases and Sciences. **42**(7): 1469-1472.

Pezzilli, R., A. M. Morselli-Labate, y cols. (1999). "Simultaneous serum assays of lipase and interleukin-6 for early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis." Clinical Chemistry **45**(10): 1762-1767.

Pérez-Mateo, M. (1991). "Factores pronósticos clásicos en la pancreatitis aguda." Gastroenterología y Hepatología(14): 181-186.

Pui, C.-H. (1989). "Serum interleukin-2 receptor: clinical and biological implications." Leukemia **3**(5): 323-327.

Rabeneck, L., A. Feinstein, y cols. (1993). "A new clinical prognostic staging system for acute pancreatitis." American Journal of Medicine **95**: 61-70.

Ramos Lora, M., M. Garrido Mora, y cols. (1994). "Pancreatitis crónica hereditaria." Revista Española de Enfermedades Digestivas(86): 622-624.

Ranson, J., K. Rifkind, y cols. (1974). "Prognostic sings and the role of operative management in acute pancreatitis." Surgery, Gynecology and Obstetries **139**: 69-81.

Ranson, J., K. M. Rifkind, y cols. (1976). "Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis." Surgery, Gynecology and Obstetrics(143): 209-219.

Rau, B., G. Steinbach, y cols. (1997). "The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis." Gut **41**(6): 832-840.

Rau, B., B. Poch, y cols. (2000). "Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage?." Annals of Surgery **231**(3): 352-360.

Rimaniol, A., F. Boussin, y cols. (1994). "Induction of soluble tumor necrosis factor receptor (sTNF-R75) release by HIV adsorption on cultured human monocytes." European Journal of Immunology(24): 2055-2060.

Rinderknecht, H. (1986). "Activation of pancreatic zymogens. Normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation." Digestive Diseases and Sciences Digestive(31): 314-321.

Rodríguez Conde, N., B. Oller Sales, y cols. (1992). Protocolo terapéutico general en la pancreatitis aguda. Pancreatitis aguda. J. Balibrea and M. Armengol Carrasco. Barcelona, Pulso Ediciones, S. A.: 13-29.

Roumen, R. M. H., T. J. Schers, y cols. (1992). "Scoring systems for predicting outcome in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis." European Journal of Surgery(158): 167-171.

Rubin, L. and D. Nelson (1990). "The soluble Interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application." Annals of Internal medicine **113**: 619-627.

Sainio, V., E. Kenppainen, y cols. (1995). "Early antibiotic treatment in acute necrositing pancreatitis." Lancet. **346**: 663-667.

Sarles, H. (1965). Introduction. Pancreatitis: Symposium Marseille, April 1963. H. Sarles. New York.

Sarner, M. and P. Cotton (1984). "Classification of pancreatitis." Gut **25**: 756-759.

Sarner, M. (1993). Definition and classification. The pancreas: Biology, pathology and disease. V. y. c. Go. New York: 575-580.

Satake, K., C. Young-Suk, y cols. (1982). "Serum elastase I levels in pancreatic disease." American Journal of Surgery(144): 239-242.

Scholmerich, J., A. Heinisch, y cols. (1993). "Diagnostic approach to acute pancreatitis: diagnosis, assessment of etiology and prognosis." Hepatogastroenterology. **40**(3): 531-537.

Singh, H. (1991). "Alcoholic pancreatitis. Posible role of digestive enzyme and lisosomal hidrolases colocalization and anormal trafficking of proteins after exit site at trans Golgi network." Int J Pancreatol. **8**: 111-118.

Steinberg, W. (1990). "Predictors of severity of acute pancreatitis." Gastroenterology Clinical North America **19**: 849-861.

Steinberg, W. and S. Tenner (1994). "Acute pancreatitis." The New England Journal of Medicine(330): 1198-1210.

Tadeo Ruiz, G., G. Ais Conde, y cols. (1996). "Pancreatitis por hipercalcemia de origen maligno." Revista Española de Enfermedades Digestivas(88): 640-642.

Tanaguchi, T. and Y. Minami (1993). "The IL-2/IL-2 Receptor system: a current overview." Cell **73**: 5-8.

Tracey, K. J., J. Vlassara, y cols. (1989). "Cathectin/Tumor necrosis factor." Lancet(1): 1122-1126.

Tran, D. and M. Cuesta (1992). "Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis." The American Journal of Gastroenterology **87**: 604-608.

Trann, D. D. (1993). "Interleukin-6 in the early assessment of acute pancreatitis." Gut **34**(10): 1467.

Viedma, J., M. Pérez-Mateo, y cols. (1992). "Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A." Gut(33): 1264-1267.

Viedma, J., M. Pérez-Mateo, y cols. (1994). "Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis." Gut **35**: 822-827.

Werner, M., W. Steinberg, y cols. (1989). "Strategic use of individual and combined enzyme indicators for acute pancreatitis. Analyzed by receiver-operator characteristics." Clinical Chemistry **35**(6): 967-971.

Widdison, A. and S. Cunnigham (1996). "Immune function early in acute pancreatitis." British Journal of Surgery **83**: 633-636.

Wigton, R. (1996). "Measuring procedural skills." Annals of internal medicine **125**: 1003-1004.

Williams, M. and H. Simms (1999). "Prognostic usefulness of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis." Critical Care of Medicine. **27**(5): 901-907.

Williamson, R. C. N. (1984). "Early assessment of severity in acute pancreatitis." Gut(25): 1331-1339.

Wilson, C., A. Heads, y cols. (1989). "C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis." British Journal of Surgery(76): 177-181.

Wilson, C., D. I. Heath, y cols. (1990). "Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of Apache II, clinical assessment and multiple factor scoring systems." British Journal of Surgery **77**(1260-1264).

Zavala, F., A. Rimaniol, y cols. (1995). "HIV predominantly induces IL-1 receptor antagonist over IL-1 synthesis in human primary monocytes." The Journal of Immunology.(155): 2784-2793.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D.^o Antonia María Herce Mena —

titulada Relación entre los scores de gravedad clínica y los marcadores pronósticos en las paucocitias agudas.

acordó otorgarle la calificación de Notablemente cum laude
por unanimidad.

Sevilla, 11 de Junio 2001

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,