

**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**Valor predictivo del perfil de coagulación en la morbilidad y mortalidad  
por pancreatitis aguda en el Hospital General del Norte de Guayaquil  
Los Ceibos durante el periodo enero 2017 a enero 2019.**

**AUTORES:**

**Grandes Andrade, Xavier Andrés  
Peralta Benítez, Saul Alejandro**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de  
MÉDICO**

**TUTOR:**

**Dr. Vásquez Cedeño, Diego Antonio**

**Guayaquil, Ecuador  
03 de mayo del 2020**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Grandes Andrade Xavier Andrés y Peralta Benítez Saul Alejandro**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

**TUTOR**

f. \_\_\_\_\_

**Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño**

**DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_

**Dr. Juan Luis Aguirre Martínez**

**Guayaquil, a los 3 días del mes de mayo del año 2020**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Grandes Andrade Xavier Andrés**

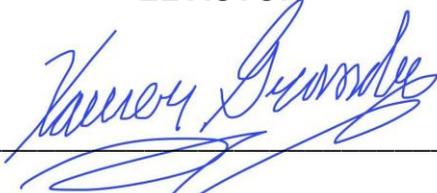
### **DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Valor predictivo del perfil de coagulación en la morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos durante el periodo enero 2017 a enero 2019** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, a los 3 días del mes de mayo del año 2020**

**EL AUTOR**

f.   
**Grandes Andrade Xavier Andrés**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Peralta Benítez Saul Alejandro**

### **DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Valor predictivo del perfil de coagulación en la morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos durante el periodo enero 2017 a enero 2019** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, a los 3 días del mes de mayo del año 2020**

**EL AUTOR**

f. \_\_\_\_\_

**Peralta Benítez Saul Alejandro**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **AUTORIZACIÓN**

Yo, **Grandes Andrade Xavier Andrés**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Valor predictivo del perfil de coagulación en la morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos durante el periodo enero 2017 a enero 2019** cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 3 días del mes de mayo del año 2020**

**EL AUTOR:**

f.   
**Grandes Andrade Xavier Andrés**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **AUTORIZACIÓN**

Yo, **Peralta Benítez Saul Alejandro**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Valor predictivo del perfil de coagulación en la morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos durante el periodo enero 2017 a enero 2019** cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 3 días del mes de mayo del año 2020**

**EL AUTOR:**

f. \_\_\_\_\_

**Peralta Benítez Saul Alejandro**

## REPORTE URKUND



### Urkund Analysis Result

Analysed Document: Trabajo de titulacion Xavier Grandes-Saul Peralta.doc  
(D66893814)  
Submitted: 3/30/2020 9:48:00 AM  
Submitted By: xavierandres2014@gmail.com  
Significance: 1 %

#### Sources included in the report:

OLVERA JAILY y VERA GABRIELA - TESIS MANEJO TERAPEUTICO COMPLICACIONES DE PANCREATITIS AGUDA EN ADULTO.Doc.docx (D48865480)  
<https://academic.oup.com/pcm/article-abstract/2/2/81/552145823>.  
<https://www.medfinis.cl/img/manuales/pancreatitis.pdf>

#### Instances where selected sources appear:

3

**Grandes Andrade, Xavier Andrés**  
**Peralta Benítez, Saul Alejandro**

## **AGRADECIMIENTO**

Los autores de este trabajo de titulación le damos nuestros más sinceros agradecimientos a:

Dr. Diego Vásquez, Dr. Henry Mendoza, Dra. Martha Grandes, Dra. Bella Morales que colaboraron de forma desinteresada en la elaboración de este proyecto de investigación.

## DEDICATORIA

**Yo, Xavier Andrés Grandes Andrade, quiero dedicarle esta tesis a Dios** por permitirme culminar mi carrera de pregrado en medicina y sé que sin su bendición jamás hubiera alcanzado todos mis logros. A toda mi familia por su apoyo incondicional en este gran trayecto.

## DEDICATORIA

**Yo, Saul Alejandro Peralta Benítez, quiero dedicarles esta tesis a** mis padres, de los cuales recibí un apoyo incondicional y amor tan sincero, a mis hermanos que me trazaron expectativas tan altas y me invitaron a superarlas, a Irene, por nunca dejar de cuidarme, a mis amigos que recorrieron conmigo este camino y con quienes siempre pude compartir mis ideales y aspiraciones.



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_

**DR. JORGE DE VERA ALVARADO**  
DOCENTE

f. \_\_\_\_\_

**DR. ANDRÉS MAURICIO AYÓN GENKUONG**  
DOCENTE

# ÍNDICE

Resumen.....	XV
Abstract .....	XVI
Introducción .....	2
Justificación .....	3
Objetivo General .....	3
Objetivos Específicos.....	4
Marco Teórico .....	4
1. Pancreatitis Aguda .....	4
1.1 Definición .....	4
1.2 Epidemiología .....	5
1.3 Factores de Riesgo.....	5
1.4 Etiología .....	6
1.5 Fisiopatología .....	7
1.6 Clasificación .....	9
1.7 Marcadores de gravedad .....	10
1.8 Diagnóstico .....	12
1.9 Tratamiento .....	13
1.10 Complicaciones .....	18
1.10.1 Locales .....	18
1.10.2 Complicaciones Sistémicas.....	20
1.10.2.1 Falla Orgánica Múltiple .....	20
1.11 Prevención .....	21
2. Perfil de Coagulación .....	23
2.1 Definición .....	23
2.2 Cascada de la coagulación.....	23
2.3 Tiempo de Protrombina .....	24
2.4 Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado .....	25
2.5 International Normalized Ratio (INR) .....	25
2.6 Recuento plaquetario .....	27
3. Perfil de coagulación como predictor de morbilidad y mortalidad en pancreatitis aguda .....	29
Materiales y Métodos.....	31
Resultados.....	33
Discusión.....	36

<b>Conclusión .....</b>	<b>38</b>
<b>Recomendaciones .....</b>	<b>39</b>
<b>Referencias Bibliográficas .....</b>	<b>40</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>44</b>
<b>Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.....</b>	<b>44</b>
<b>Tabla 1. Comparación entre la frecuencia de falla orgánica en el grupo de morbilidad y mortalidad.....</b>	<b>45</b>
<b>Tabla 2. Características demográficas de los pacientes y perfil de coagulación en los diferentes grupos de estudio.....</b>	<b>46</b>
<b>Tabla 3. Frecuencia del tipo de falla orgánica entre los pacientes con pancreatitis aguda.....</b>	<b>47</b>
<b>Tabla 4. Comparación entre la frecuencia de sexo en el grupo de morbilidad y mortalidad.....</b>	<b>48</b>
<b>Tabla 5. Tabla de asociación de valores del perfil de coagulación en rangos normales (0) y rangos elevados (1) en comparación con el desarrollo de falla orgánica.....</b>	<b>49</b>
<b>Tabla 6. Tablas comparativas de valores del perfil de coagulación en rangos normales (0) y con elevación (1) que hicieron falla orgánica y su correlación con las condiciones al alta.....</b>	<b>51</b>
<b>Gráfico 1.- Prevalencia de pancreatitis aguda por grupo etario.....</b>	<b>53</b>
<b>Gráfico 2.- Distribución de casos según el sexo.....</b>	<b>53</b>
<b>Gráfico 3.- Distribución de casos según IMC.....</b>	<b>54</b>
<b>Gráfico 4.- Promedio de TP según grupo de la población. 1: Población de estudio. 2: Grupo de morbilidad. 3: Grupo de mortalidad.....</b>	<b>54</b>
<b>Gráfico 5. Promedio de TPPa según grupo de población. 1: Población de estudio. 2: Grupo de morbilidad. 3: Grupo de mortalidad.....</b>	<b>55</b>
<b>Gráfico 6.- Promedio de recuento plaquetario según grupo de población. 1: Población de estudio. 2: Grupo de morbilidad. 3: Grupo de mortalidad.....</b>	<b>55</b>
<b>Gráfico 7. Promedio de INR según grupo de población. 1: Población de estudio. 2: Grupo de morbilidad. 3: Grupo de mortalidad.....</b>	<b>56</b>
<b>Gráfico 8. Distribución de la estancia hospitalaria.....</b>	<b>56</b>

## Resumen

Se ha demostrado que los cambios microvasculares son eventos significativos en la progresión de la pancreatitis aguda y que los trastornos de la coagulación están relacionados con su gravedad. Sin embargo, los estudios significativos sobre el valor clínico de los parámetros del sistema de coagulación en la predicción de mortalidad y morbilidad por falla orgánica aún son escasos. Resulta esencial la realización de un estudio que aporte datos acerca de la utilidad de diversos parámetros del perfil de coagulación sobre la morbilidad y mortalidad en casos de pancreatitis aguda.

**Objetivos:** El principal objetivo del estudio fue determinar el valor predictivo positivo de las alteraciones del perfil de coagulación sobre la morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal, observacional y descriptivo de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda tomados del Hospital General Norte de Guayaquil Ceibos durante el periodo 2017 – 2019.

**Resultados:** Se incluyeron 133 sujetos en el estudio. De los sujetos estudiados 80 (60.15%) fueron pacientes femeninas, la edad promedio fue 50.9 años (+-1.60), el IMC está en 26.2 Kg/m<sup>2</sup> (+-0.42) y la media de estancia hospitalaria fue 12.68 días (+-0.78). El TP ( $p < 0.000$ ) fue estadísticamente significativo para morbilidad como mortalidad. Las otras variables, tanto plaquetas como TPPa fueron significativas en mortalidad, pero no en morbilidad ( $p < 0.509$  y  $p < 0.079$ ) respectivamente.

**Conclusión:** El tiempo de protrombina prolongado al ingreso o INR alterado puede ser un marcador útil en predecir el desarrollo de falla orgánica y mortalidad por pancreatitis aguda.

**Palabras Claves:** Pancreatitis Aguda, Falla Orgánica, Tiempo de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado, INR, Recuento Plaquetario.

## **Abstract**

**Background:** Microvascular changes have been shown to be significant events in the progression of acute pancreatitis and that bleeding disorders are related to their severity. However, significant studies on the clinical value of coagulation system parameters in predicting mortality and morbidity from organ failure are still scarce. It is essential to carry out a study that provides data on the usefulness of various parameters of the coagulation profile on morbidity and mortality in cases of acute pancreatitis.

**Objectives:** The main objective of the study was to determine the positive predictive value of alterations in the coagulation profile on morbidity and mortality from acute pancreatitis.

**Materials and methods:** A cross-sectional, observational and descriptive study of patients with a diagnosis of acute pancreatitis taken from the Hospital General Norte de Guayaquil Ceibos during the period 2017-2019 was performed.

**Results:** 133 subjects were included in the study. Of the subjects studied, 80 (60.15%) were female patients, the average age was 50.9 years (+ -1.60), the BMI was 26.2 Kg / m<sup>2</sup> (+ -0.42) and the average hospital stay was 12.68 days (+ - 0.78). The TP ( $p < 0.000$ ) was statistically significant for morbidity and mortality. The other variables, both platelets and TPPa were significant in mortality, but not in morbidity ( $p < 0.509$  and  $p < 0.079$ ) respectively.

**Conclusion:** Prolonged prothrombin time at admission or altered INR may be a useful marker in predicting the development of organ failure and mortality from acute pancreatitis.

**Key words:** Acute Pancreatitis, Organ Failure, Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, INR, Platelet Count.

## Introducción

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo que involucra al tejido pancreático y a las estructuras vecinas provocando su autólisis. Dicha enfermedad constituye un problema médico frecuente a nivel nacional y es causa de un gran número de ingresos hospitalarios que a nivel mundial llegan a generar costos de 2.6 billones de dólares anuales (1). En general, la pancreatitis aguda está asociada con una tasa de mortalidad significativa de 1% a 5%. Sin embargo, un 20% de los pacientes con pancreatitis aguda adoptan un curso evolutivo grave, con aparición de sepsis fulminante, síndrome de distrés respiratorio, insuficiencia renal y fallo multiorgánico con una tasa de mortalidad del 25% (2).

Los trastornos de la coagulación ocurren en la pancreatitis aguda y están relacionados con su gravedad. Estos trastornos van desde trombosis intravascular a coagulación intravascular diseminada. Un aspecto importante de la patogenia en pancreatitis aguda es la disfunción micro circulatoria que provoca un aumento de la permeabilidad vascular, reducción del flujo sanguíneo, isquemia, formación de trombos intravasculares, e hipercoagulación (3).

Existen diversos parámetros clínicos y analíticos que ayudan a predecir gravedad en casos de pancreatitis aguda. Clásicamente la edad avanzada, fiebre, taquipnea, tetania, masa abdominal palpable, íleo parálitico persistente, obesidad, shock y signos hemorrágicos (Cullen y Grey-Turner) tienen cierto valor pronóstico. Diferentes parámetros analíticos (hematocrito, leucocitos, factores de coagulación, glucemia, urea, calcio, amilasa, transaminasas, presión arterial de O<sub>2</sub>, déficit de bases, lactato-deshidrogenasa) también se han evaluado en este sentido, pero su eficacia es escasa cuando se valoran aisladamente. No obstante, su valor pronóstico aumenta cuando son integrados en sistemas de puntuación multifactoriales como son: Criterios de Ranson, APACHE –II y el Score de BISAP (4).

Diversos estudios han demostrado que los cambios microvasculares son eventos significativos en la progresión de la pancreatitis aguda y que los trastornos de la coagulación están relacionados con su gravedad. Sin embargo, a pesar de que la evidencia creciente sugiere un papel importante

del sistema de coagulación en la pancreatitis aguda, los estudios significativos sobre el valor clínico de los parámetros del sistema de coagulación en la predicción de mortalidad y la falla orgánica aún son escasos (5).

## **Justificación**

La elaboración de un estudio que aporta un valor predictivo acerca del riesgo de morbilidad por falla orgánica y la mortalidad en casos de pancreatitis aguda utilizando exámenes rutinarios de ingreso, como el perfil de coagulación, resultaría de gran importancia en nuestro medio por el impacto que esto puede generar sobre el pronóstico actual de la enfermedad. En el Ecuador no se han realizado estudios que demuestren el valor predictivo de la alteración en los tiempos de coagulación y recuento plaquetario con el riesgo de morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda. El propósito de nuestro estudio es determinar el valor predictivo positivo del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, INR y recuento plaquetario. De esta forma se podrá identificar aquellos cuadros clínicos con mayor potencial de mortalidad y riesgo de desarrollar complicaciones para la realización de una intervención oportuna en aquellos pacientes logrando alterar el curso grave y potencialmente fatal de la enfermedad.

## **Objetivo General**

Determinar el valor predictivo positivo de las alteraciones del perfil de coagulación sobre la morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda en pacientes que ingresan al Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos durante el periodo de enero 2017- enero 2019.

## **Objetivos Específicos**

- Demostrar el tipo de falla orgánica más prevalente en los pacientes con pancreatitis aguda.
- Describir el grupo etario, sexo e IMC que presenta mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda.
- Determinar el valor predictivo positivo que tiene el tiempo de protrombina, tromboplastina parcial activada, INR y recuento plaquetario sobre la morbilidad por pancreatitis aguda.
- Determinar el valor predictivo positivo que tiene el tiempo de protrombina, tromboplastina parcial activada, INR y recuento plaquetario sobre la mortalidad por pancreatitis aguda
- Señalar que parámetro del perfil de coagulación orienta a un peor pronóstico en el curso natural de la pancreatitis aguda.

## **Marco Teórico**

### **1. Pancreatitis Aguda**

#### **1.1 Definición**

La pancreatitis aguda se puede definir como una enfermedad inflamatoria que involucra al tejido pancreático y a las estructuras vecinas provocando su autólisis. La autólisis en pacientes con pancreatitis aguda se debe a la activación precoz de enzimas digestivas producidas por el páncreas exocrino, esencialmente la tripsina y tripsinógeno, dentro de los acinos pancreáticos que provoca su destrucción y estimula a la aparición de macrófagos con la consecuente producción de citoquinas pro-inflamatorias, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) e interleucinas 6 y 8 (6). Se ha descrito como un proceso inflamatorio que se caracteriza por presentar una evolución súbita y en determinados casos logra ser una importante causa de morbimortalidad.

Excepcionalmente, la pancreatitis aguda se asocia a una tasa de mortalidad significativa de 1% a 5%. A pesar de esto, estimaciones proyectan que un 20% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan un trayecto evolutivo grave, con la aparición de sepsis grave, síndrome de distrés respiratorio, insuficiencia renal y falla multiorgánica que eleva la tasa de mortalidad a un 25% (2).

## **1.2 Epidemiología**

Globalmente la incidencia de pancreatitis aguda se encuentra en torno a 34 casos por cada 100,000 habitantes en una determinada población, a diferencia de la pancreatitis crónica que solo cuenta con alrededor de 10 casos por 100 mil habitantes. De forma preferencial afecta a personas de edad media o mayores siendo el grupo etario más afectado aquellos entre 45 y 75 años de edad. Otro grupo con mayor riesgo de desarrollar pancreatitis aguda son aquellos que tuvieron un episodio de recurrencia en los últimos 6 meses. Según estimaciones recientes de la Nationwide Inpatient Sample, cuyas mediciones calculan el costo de estancia hospitalaria en los Estados Unidos, la pancreatitis aguda ocupa el primer lugar de estancia hospitalaria entre las enfermedades gastrointestinales. Existen alrededor de 40 a 50 casos en los Estados Unidos por cada 100,000 pacientes anuales siendo el lugar de mayor prevalencia de esta enfermedad seguido solo por regiones del pacifico oeste, resultando en > 250,000 hospitalizaciones por año, siendo la estadía media 4 días. Las hospitalizaciones aumentan conforme a la edad (1). Dentro de los casos de pancreatitis aguda va a existir una predominancia del sexo masculino sobre el femenino además de ser 88% más frecuentes en personas de raza negra.

## **1.3 Factores de Riesgo**

Diversos factores de riesgo se han asociado al desarrollo de pancreatitis aguda y en gran variedad dependen de la causa etiológica que dio origen a la aparición del proceso. Dae Bum Kim et al, realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con PA durante una década e investigaron los factores asociados con severidad de acuerdo a la etiología (7). Dentro de los

resultados obtenidos se identificaron factores de riesgo tales como tabaquismo, alcoholismo, bacteriemia y dislipidemia. Un estudio prospectivo realizado en adultos por Yuanjie Pang demostró factores de riesgo asociados al estilo de vida y aquellos de origen metabólico (8). El tabaquismo y el alcoholismo crónico se han demostrado como los principales factores de riesgo potencialmente modificables. Otros factores de riesgo demostrados en el estudio fueron la presencia de un IMC elevado, adiposidad abdominal exagerada, diabetes mellitus, intolerancia oral a la glucosa, inactividad física, presencia de cálculos de vesícula biliar y el género masculino (8).

## **1.4 Etiología**

Existen actualmente varias causas de pancreatitis aguda pero los mecanismos de inflamación pancreática no han sido completamente dilucidados. La litiasis vesicular es responsable del 40 al 70% de casos, esto sucede especialmente en litos < 5mm mientras que aquellos mayores en diámetro no tienen un aumento del riesgo pancreatitis aguda. El consumo de alcohol ocasiona aproximadamente 25 a 35% de casos de pancreatitis aguda en Estados Unidos, se cree que el consumo de tabaco tiene un efectivo aditivo a la inducción de pancreatitis, el alcohol causa un aumento de secreción de enzimas lisosomales por parte de las células acinares del páncreas lo cual causa una respuesta inflamatoria en el mismo, mecanismos de la patogénesis más allá de esto son todavía desconocidos. La hipertrigliceridemia, es decir niveles séricos mayores a 1000 mg/dl pueden causar pancreatitis aguda y es responsable del 1 al 14% de casos, este tipo de pancreatitis es usualmente acompañada por factores como diabetes mellitus tipo 2, alcoholismo, anormalidades genéticas como hipertrigliceridemia familiar (9).

La pancreatitis también ha sido asociada a múltiples infecciones, entre las cuales están virus como Hepatitis B, CMV, Herpes simplex, bacterias como Mycoplasma, Legionella, Salmonella, hongos como el Aspergillus y parásitos como Toxoplasma y Áscaris. Existen también pancreatitis inducida por medicamentos, que, aunque rara ocasiona < 5% de los casos y es un diagnostico bastante complejo porque es sobre todo por exclusión. Las drogas

más comúnmente implicadas incluyen aminosalicilatos, sulfonamidas, diuréticos, ácido valproico, didanosine, pentamidina, tetraciclina, azatioprina, esteroides y recientemente los GLP-1 (10).

Existen algunos casos en el que la etiología no puede ser determinada incluso al haber desarrollado una historia clínica exhausta, pruebas diagnósticas o de imágenes, en los que se determina como una pancreatitis aguda de causa idiopática que abarca el 25% de las causas. Algunos estudios indican que los sujetos que presentan estos casos tienen también un perfil genético complejo, cuya relación aún no se ha determinado (10).

## **1.5 Fisiopatología**

Fisiológicamente las enzimas digestivas producidas por el páncreas son activadas en la luz del duodeno. Existen diversos mecanismos que impiden la activación enzimática dentro del páncreas y el subsecuente desarrollo de pancreatitis aguda (5). Dichos mecanismos incluyen:

- Almacenamiento de enzimas en forma de gránulos de zimógeno
- Secreción de enzimas pancreáticas inactivadas
- Enzima que activa zimógenos se localiza fuera del páncreas (enteroquinasa duodenal)
- Producción de inhibidores de tripsina (serina proteasa inhibidor Kazal tipo 1) por las células acinares
- Gradiente de presión que facilita el flujo del jugo pancreático hacia el duodeno
- Concentraciones bajas de calcio ionizado intracelular

Estudios han determinado que el bloqueo de las secreciones enzimáticas y la posterior activación del tripsinógeno junto con otros zimógenos son los eventos más tempranos que ocurren al inicio de la pancreatitis aguda. Existen muchas teorías que pretenden explicar la activación intraacinar de zimógenos. La más aceptada es la hipótesis de colocalización. Dicha teoría plantea que el evento inicial es el bloqueo de la excreción de los zimógenos (11). Dado

que la síntesis de enzimas es un acto continuo, al existir un bloqueo en su excreción se acumulan los zimógenos de forma progresiva que da como consecuencia la agrupación y fusión de los zimógenos con enzimas lisosomales. Esto lleva a que las enzimas lisosomales como la catepsina B activen los zimógenos a tripsina (enzima que inicia el daño del acino pancreático). Otras hipótesis plantean que la elevación del calcio intracelular es el evento inicial en la activación de los zimógenos. Actualmente existe evidencia irrefutable de que la elevación del calcio intracelular es un evento necesario, pero no indispensable para la activación del tripsinógeno en tripsina.

La lesión que se produce sobre el tejido pancreático desencadena una respuesta inflamatoria de tipo TH1 con la participación primordial de linfocitos CD40, linfocitos B, T y monocitos. Todo este proceso inicia con la producción y liberación de citoquinas que favorecen el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos que a su vez aumentan la injuria pancreática y conlleva la producción de sustancias proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) y de interleucinas (IL1, IL2, IL6). De estas citoquinas la IL 6 es la más estudiada y se reconoce como inductor de reactante de fase aguda. A medida que se produce el daño pancreático, aparece la isquemia microvascular del tejido acinar que lleva a su destrucción y obstrucción. Frecuentemente, en la pancreatitis aguda grave se pueden presentar grandes complicaciones sistémicas, como sepsis fulminante, insuficiencia respiratoria y falla orgánica múltiple, que frecuentemente llevan a la muerte del paciente (12).

Los mecanismos por los que estas complicaciones se desarrollan no se entienden por completo, pero las endotoxinas intestinales y los mediadores inflamatorios juegan un papel fundamental. Estos marcadores inflamatorios, una vez que entran en contacto con receptores específicos en diferentes órganos, comienzan un evento inflamatorio diseminado en los mismos que produce daño fulminante y da lugar a la aparición de falla orgánica múltiple.

En resumen, sea cual sea la etiología de base, la severidad de la pancreatitis está relacionada con la magnitud y extensión del daño del acino pancreático.

La activación de la respuesta inflamatoria y la injuria endotelial que ocasiona la aparición de complicaciones locales como necrosis pancreática, pseudoquistes y abscesos son eventos secundarios al daño propio del acino en respuesta a la activación de zimógenos dentro del páncreas. El compromiso sistémico y pulmonar se produce por la liberación de mediadores inflamatorios en el páncreas o en otros órganos extra pancreáticos como el hígado (12).

## **1.6 Clasificación**

La clasificación puede variar de acuerdo a la característica de la enfermedad por la que se quiera diferenciar. Tenemos la clasificación de acuerdo a la fase de acción en la que se encuentra, son la temprana (< 2 semanas) y la tardía (> 2 semanas), en la fase temprana se va a priorizar hallazgos clínicos sobre los morfológicos al momento de hablar de severidad del cuadro, ya que desde la fase temprana comienzan a exhibir signos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y si no es manejado a tiempo puede llegar a falla orgánica, este se vuelve especialmente grave si persiste la falla orgánica > 48 horas y puede llegar a volverse una falla multi sistémica (13).

La fase tardía se caracteriza por un periodo sintomático de larga data que requiere imágenes para evaluar complicaciones locales, el factor más importante de severidad es como en la etapa temprana la falla orgánica, estos paciente pueden llegar a requerir medidas de apoyo como diálisis, ventilación mecánica o nutrición parenteral, es de vital importancia en esta fase reconocer pancreatitis necrotizante en tomografía computarizada (TC), ya que esto prolonga hospitalización y en algunos casos se puede llegar a infectar y requerir intervencionismo (14).

Tenemos la clasificación de acuerdo a la severidad de la pancreatitis, puede ser leve cuando no hay complicaciones locales ni falla orgánica, en esta la enfermedad es auto limitada y cede de manera espontánea en menos de 1 semana. La moderada se caracteriza por atravesar con falla orgánica < 48 horas o complicaciones locales/sistémicas, como colección de fluidos que

prolongan su hospitalización, pueden como no desarrollar necrosis. Por último, tenemos la severa, cursa con galla orgánica >48 horas única o múltiple, se realiza TC o RMN para evaluar complicaciones y necrosis (15).

La clasificación por imágenes las divide en dos, intersticial y necrotizante, basándose en la perfusión pancreática, esta se hace mediante una tomografía computada la cual es evaluada tras 3-5 días de estancia hospitalaria cuando los pacientes no responden a los cuidados hospitalarios y se sospecha de complicaciones como necrosis, actualmente existen los criterios revisados de Atlanta que explica la terminología para complicaciones locales y colecciones de fluidos tomografías. La pancreatitis intersticial ocurre en 90-95% de las admisiones y se caracteriza por crecimiento difuso glandular con cambios inflamatorios y un aumento del contraste homogéneo, los síntomas generalmente se resuelven en 1 semana de hospitalización. La pancreatitis necrotizante ocurre entre el 5 – 10 % y no hay evolución hasta algunos días de hospitalización, se caracteriza por falta de aumento del parénquima al usar contraste intravenoso (16).

## **1.7 Marcadores de gravedad**

El poder predecir que un paciente desarrollara pancreatitis severa nos permitiría emplear medidas que garanticen el traslado oportuno a una unidad de cuidados intermedios o cuidados intensivos además de iniciar un tratamiento temprano y efectivo. La predicción de severidad se ha logrado a través de la observación cuidadosa por médicos experimentados, signo-sintomatología de gravedad y por laboratorios de rutina al igual que estudios por imágenes. Esto ha permitido la identificación de pancreatitis severa a medida que se desarrolla (4).

Un gran número de predictores, clínicos y de laboratorio, al igual que sistemas de puntaje se han formulado para ayudar al médico al momento de tomar decisiones críticas. Existen factores clínicos que aumentan el riesgo de complicaciones y muerte en pacientes con pancreatitis aguda que incluyen edad avanzada ( $\geq 60$  años), condiciones severas coexistentes, obesidad y el alcoholismo crónico. Se ha estudiado una gran variedad de predictores de

laboratorio, específicamente aquellos que miden la depleción del volumen intravascular (hemoconcentración y azotemia), marcadores inflamatorios (Proteína C reactiva, IL-6, IL-8, IL-10). Algunos de estos marcadores poseen un valor predictivo razonable para la pancreatitis aguda severa. Los marcadores más útiles son los niveles de BUN y creatinina elevados, Hematocrito elevado, particularmente si no regresan a sus valores de referencia después de tratamiento con fluidos (13). El grado de elevación de los niveles séricos de amilasa o lipasa no posee algún valor pronostico. Otros sistemas predictivos utilizan hallazgos obtenidos por tomografía computarizada pero la evidencia de TC en pancreatitis aguda grave va a la zaga de los hallazgos clínicos, y un estudio temprano de CT puede subestimar la gravedad del trastorno.

Se han desarrollado varios sistemas de puntuación para incorporar los hallazgos clínicos, radiográficos y de laboratorio en varias combinaciones: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), APACHE combinado con la puntuación de la obesidad (APACHE-O), el sistema de puntuación de Glasgow, el inofensivo Puntaje de pancreatitis aguda (HAPS), PANC 3, puntaje de gravedad japonés (JSS), Pancreatitis Outcome Prediction (POP) y el índice de cabecera para la gravedad en la pancreatitis aguda (BISAP). Todos estos sistemas de puntuación tienen una alta tasa de falsos positivos (es decir, en muchos pacientes con puntajes altos, no se desarrolla pancreatitis severa), lo cual es una consecuencia inevitable del hecho de que en la mayoría de los pacientes no se desarrolla una enfermedad grave (17). Los sistemas de puntuación son complejos y engorrosos y no se usan de manera rutinaria. Estos sistemas de puntuación no pueden reemplazar la evaluación en curso por parte de un clínico experimentado.

La presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) suele ser obvia, aunque puede no ser reconocida. El SRIS se puede diagnosticar sobre la base de cuatro mediciones clínicas de rutina, con hallazgos de dos o más de los siguientes valores: temperatura, inferior a 36 ° C o superior a 38 ° C; pulso, mayor de 90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria, mayor de 20 respiraciones por minuto (o presión parcial de dióxido de carbono arterial, <

32 mm Hg); y recuento de glóbulos blancos, inferior a 4000 o superior a 12,000 por milímetro cúbico. El SRIS que persiste durante 48 horas o más después del inicio de los síntomas es indicativo de un mal pronóstico. Las pautas recientes recomiendan el uso de factores demográficos y clínicos al ingreso (edad avanzada, alto índice de masa corporal y condiciones coexistentes), valores de laboratorio simples al ingreso y durante las siguientes 24 a 48 horas (hematocrito, > 44%; nivel de nitrógeno ureico en sangre, > 20 mg por decilitro [7 mmol por litro]; o nivel de creatinina, > 1.8 mg por decilitro [159 µmol por litro]), y la presencia de SRIS para identificar a los pacientes con mayor riesgo de enfermedad grave. Durante las primeras 48 a 72 horas, un aumento de los niveles de nitrógeno o creatinina en el hematocrito o de urea en la sangre, SRIS persistente después de una reanimación adecuada con líquidos, o la presencia de necrosis pancreática o peripancreática en la imagen transversal constituye evidencia de pancreatitis severa en evolución.

Es importante recordar que no hay predictor fidedigno ni consenso en la preferencia de utilizar uno u otro de los sistemas para la falla orgánica persistente, a pesar de la evidencia no hay estudios con relación directa entre marcadores de pronóstico y mortalidad (13).

## **1.8 Diagnóstico**

Para llegar a un diagnóstico de pancreatitis aguda, la sospecha clínica del investigador al escuchar la historia clínica (nausea, fiebre, taquicardia) y al examen físico (dolor abdominal típico en epigastrio que irradia a la espalda en forma de cinturón) nos va a poner en buen camino para pedir los exámenes apropiados que refuercen nuestra presunción diagnóstica. Exámenes como amilasa sérica que en PA cursan con niveles 3 a 4 veces mayores de lo normal apoya el diagnóstico siendo este el Gold standard, también se incluye la lipasa sérica que tiene una mayor especificidad debido a que los valores se mantienen alto por más tiempo, pacientes con hipertrigliceridemia cursan con niveles falsamente bajos de amilasa en los resultados. En los exámenes también se puede hallar leucocitosis, hipocalcemia e hiperglicemia (18).

Por último, para confirmar los hallazgos se realizan estudios de imágenes abdominales, comenzando con una ultrasonografía para descartar los diagnósticos diferenciales más comunes, posterior se realiza tomografía Computada (TC) con el fin de estudiar cambios morfológicos que nos indiquen la severidad del caso (19).

## **1.9 Tratamiento**

Los requisitos esenciales para el tratamiento de la pancreatitis aguda son el diagnóstico preciso, el triage apropiado, atención de alta calidad, monitoreo constante y el tratamiento de complicaciones además de la prevención de recaídas (19).

### ***1.9.1 Evaluación inicial***

Un primer paso crucial en el tratamiento de pacientes con PA es la evaluación inicial y el triage en el entorno hospitalario. Esto debe abordarse temprano dentro de la hospitalización para permitir un manejo adecuado. Directrices recientes de la AGA recomiendan que los pacientes con insuficiencia orgánica y/o síndrome de respuesta inflamatoria severa (SRIS) sean admitidos directamente en la UCI. El sistema de puntuación BISAP en particular es muy útil con la evaluación inicial de pacientes con PA. Un puntaje mayor o igual a tres es un puntaje apropiado para identificar a un paciente con alto riesgo de mortalidad y, por lo tanto, debe someterse a evaluación para la admisión en UCI. Sin embargo, se recomienda que el tratamiento sea individualizado (20).

### ***1.9.2 Reanimación con Fluidos***

La pérdida sustancial de líquido al tercer espacio y el agotamiento del volumen intravascular son la base de muchas de las características predictivas negativas en la pancreatitis aguda (hemoconcentración y azotemia). Diversos estudios retrospectivos sugieren que la administración agresiva de líquidos durante las primeras 24 horas reduce la morbilidad y la mortalidad, guías actuales proporcionan instrucciones para la administración temprana y agresiva de líquidos. La terapia fluida vigorosa es más importante durante las primeras 12 a 24 horas después del inicio de los síntomas y tiene poco valor

después de 24 horas. Se ha recomendado la administración de una solución cristaloide equilibrada a razón de 200 a 500 ml por hora, o de 5 a 10 ml por kilogramo de peso por hora, que generalmente asciende a 2500 a 4000 ml dentro de las primeras 24 horas (21). Un ensayo clínico realizado en el año 2018 sugirió la superioridad del lactato de Ringer en comparación con la solución salina normal en la reducción de marcadores inflamatorios. Se logró demostrar en ratas con pancreatitis aguda necrotizante que la solución Ethyl Piruvato de Ringer (reemplazando el Lactato) es un potente antioxidante que disminuyó el edema y necrosis pancreática logrando reducción de falla orgánica terminal y mejoría en la supervivencia global. El monitoreo clínico de la función cardiopulmonar, la medición horaria del output urinario y la medición de los niveles del BUN y el hematocrito son formas prácticas de evaluar la efectividad de la fluidoterapia. El riesgo principal de la fluidoterapia es la posible sobrecarga de volumen y sus efectos perjudiciales sobre la función multiorgánica del paciente. La administración excesiva de líquidos aumenta el riesgo de síndrome compartimental abdominal, sepsis, necesidad de intubación y muerte. La terapia con líquidos debe adaptarse al grado de agotamiento del volumen intravascular y a la reserva cardiopulmonar. Todas las recomendaciones sobre reanimación con líquidos en pacientes con pancreatitis aguda se basan en gran medida en la opinión de expertos. No se han realizado ensayos clínicos aleatorios para determinar el tipo de líquido ideal, la velocidad de administración y los objetivos de la terapia (16).

### **1.9.3 Soporte Nutricional**

La evidencia respalda la introducción temprana y segura de una dieta sólida baja en grasas en pacientes con pancreatitis leve o moderadamente severa sin adoptar un enfoque gradual (es decir, nada por vía oral seguida de una dieta líquida y luego sólida). Para aquellos pacientes que pueden tolerar una dieta oral, se prefiere una dieta sólida blanda inicial baja en grasa. Estos enfoques tempranos y agresivos para la alimentación reducen la duración de la estancia hospitalaria en pacientes con pancreatitis leve o moderadamente grave. En pacientes con pancreatitis aguda leve a moderada que no toleran alimentación oral dentro de 3 a 5 días, se debe considerar la alimentación por sonda enteral. La alimentación nasoyeyunal ha sido tradicionalmente

preferida sobre la alimentación nasogástrica porque en teoría debería ser mejor tolerada por los pacientes. La nutrición parenteral total debe reservarse para los casos raros en los que no se tolera la nutrición enteral o no se cumplen los objetivos nutricionales (22). Desafortunadamente, la nutrición parenteral total continúa usándose frecuentemente en pacientes con pancreatitis aguda. El inicio temprano de la alimentación naso entérica (dentro de las 24 horas posteriores al ingreso) no es superior a una estrategia de intentar una dieta oral a las 72 horas, con alimentación por sonda solo si no se tolera la alimentación oral durante los siguientes 2 a 3 días. Incluso los pacientes con pancreatitis severa o necrotizante no se ha determinado el beneficio del inicio temprano de la nutrición enteral. La alimentación oral generalmente se puede iniciar cuando los síntomas mejoran, con un intervalo de 3 a 5 días antes de considerar la alimentación por sonda. En pacientes que no pueden tolerar la alimentación oral después de este tiempo, la alimentación por sonda se puede iniciar con el uso de una sonda de alimentación naso duodenal estándar (Dobhoff) y una fórmula polimérica estándar.

#### **1.9.4 Analgesia**

El manejo del dolor sigue siendo esencial en el tratamiento de la AP. El dolor descontrolado puede conducir a una inestabilidad hemodinámica que conduce a peores resultados. Los opioides siguen siendo la primera línea de medicamentos para el dolor en la AP. Estudios recientes no mostraron diferencias en el riesgo de complicaciones relacionadas con pancreatitis o eventos adversos al comparar diferentes opioides y vías de administración. Los opioides más utilizados en la práctica clínica son la buprenorfina, petidina, pentazocina, fentanilo y morfina (14).

#### **1.9.5 Tratamiento Antibiótico**

Aunque el desarrollo de necrosis pancreática infectada confiere un riesgo significativo de muerte, los ensayos bien diseñados y los metaanálisis no han mostrado ningún beneficio del uso profiláctico de antibióticos en PA. No se recomienda la profilaxis con antibióticos para ningún tipo de pancreatitis aguda a menos que se sospeche o se haya confirmado la infección. Sin

embargo, muchos pacientes continúan recibiendo antibióticos profilácticos a pesar de las pautas en contrario (15). El uso de antibióticos debe reservarse ante sospecha o confirmación de infecciones locales o extrapancreáticas como neumonías, infección del tracto urinario, colangitis, sepsis, flebitis en sitio de venopunción. Recomendaciones actuales de guías prácticas clínicas de la Asociación Americana de Gastroenterología sugieren restringir su uso exclusivamente a pacientes con pancreatitis aguda necrotizante que presente necrosis del páncreas >30% y necrosis pancreática per se o extrapancreática son signos de infección. Se debe sospechar estas situaciones clínicas ante el deterioro clínico o pobre mejoría del paciente después de 7-10 días de tratamiento intrahospitalario. Diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas en Cochrane revelaron que los carbapenémicos Imipenem/Cilastatin, son la monoterapia empírica más efectiva para el tratamiento de la infección pancreática. Podrían ser de utilidad otros grupos farmacológicos como las quinolonas, cefalosporinas y metronidazol en altas dosis por la presencia de microorganismos frecuentemente aislados como son: E. coli, Bacteroides, Enterobacter, Klebsiella, S. faecalis, S. epidermidis y S. aureus (23).

### **1.9.6 Endoscopia**

La intervención endoscópica está indicada en pacientes con pancreatitis aguda que tienen colangitis u obstrucción biliar concurrentes. En un pequeño subgrupo de pacientes, la coledocolitiasis persistente puede volverse obstructiva y provocar obstrucción del árbol pancreático/biliar (23). Esto eventualmente conducirá a una pancreatitis aguda grave que puede complicarse con la aparición de colangitis. Las pautas recomiendan que los pacientes con colangitis se sometan a colangiografía pancreática retrógrada endoscópica (CPRE) dentro de las veinticuatro horas posteriores al ingreso. Informes anteriores han demostrado que los pacientes sometidos a CPRE en 24 horas frente a pacientes con tratamiento conservador tuvieron menos complicaciones. Además, se ha demostrado que los pacientes con pancreatitis aguda complicada con colangitis o sepsis biliar que reciben CPRE precoz tienen tasas más bajas de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, el momento de la realización de CPRE en pacientes con pancreatitis biliar

continúa siendo controvertido. Estudios recientes han logrado demostrar que la CPRE urgente e inmediata en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar sin presencia de colangitis no tuvo gran impacto sobre resultados clínicos como la morbi-mortalidad, desarrollo de infecciones pancreáticas y la aparición de falla orgánica (15).

### **1.9.7 Cirugía**

Las indicaciones para la intervención quirúrgica incluyen la presencia de cálculos biliares en la vesícula o el árbol biliar, necrosis infectada del tejido pancreático preferiblemente aquella que dura más de 4 semanas después del uso de antibióticos y la necrosectomía en pacientes sintomáticos. Todos los pacientes con pancreatitis aguda leve relacionada a cálculos biliares deben someterse a colecistectomía durante el mismo ingreso antes del alta. La intervención quirúrgica temprana en la pancreatitis biliar reduce drásticamente la mortalidad y las complicaciones relacionadas con los cálculos biliares. Además, los pacientes con pancreatitis aguda moderadamente grave y grave deben someterse a una colecistectomía a intervalos después del alta. En general, se ha demostrado que la colecistectomía en pacientes con pancreatitis relacionada con cálculos biliares reduce drásticamente la incidencia de pancreatitis aguda recurrente. Los pacientes asintomáticos con hallazgos de pseudoquistes y / o necrosis del páncreas o tejido extrapancreático no requieren intervención quirúrgica. Históricamente, el tratamiento para la necrosis pancreática fue la intervención quirúrgica, sin embargo, las pautas recientes apuntan lejos de la intervención quirúrgica inmediata. Las pautas actuales recomiendan posponer la necrosectomía durante cuatro semanas en pacientes que están clínicamente estables (16). Se demostró que este retraso en la cirugía se asocia con una disminución de la mortalidad del 39% al 12% en pacientes con pancreatitis aguda grave. Sin embargo, en pacientes sintomáticos con necrosis infectada, la necrosectomía aún se recomienda con métodos mínimamente invasivos como la necrosectomía endoscópica en comparación con la cirugía tradicional (23).

## **1.10 Complicaciones**

### **1.10.1 Locales**

Las complicaciones más comunes después de un episodio de pancreatitis aguda incluyen la recolección aguda de líquido peripancreático, el pseudoquiste pancreático, las colecciones necróticas agudas y la necrosis amurallada (Walled off necrosis). Se sospechan al presentar dolor abdominal persistente o recurrente con elevación de enzimas pancreáticas, aumento de riesgo de falla orgánica y/o signos de SRIS. Por sí solas no definen la severidad de pancreatitis aguda. Se describen mediante TC en base a la localización (pancreática, peripancreática u otras), el contenido (líquido, sólido o gas) y grosor de la pared (delgada o gruesa). En la actualidad la PET-TC es una herramienta diagnóstica no invasiva que puede ser utilizada para detectar colecciones (24).

#### ***Pancreatitis edematosa intersticial***

Se define como una inflamación aguda del parénquima pancreático y de los tejidos peripancreáticos. Sin embargo, esta no tiene signos de necrosis tisular reconocible. En la tomografía computarizada con contraste, se observa edema del parénquima pancreático con ausencia de signos de necrosis (24).

#### ***Pancreatitis necrotizante***

La pancreatitis necrotizante se manifiesta comúnmente como una necrosis que abarca los tejidos del parénquima pancreático y / o peripancreático. En las imágenes, estos hallazgos se manifiestan como una colección necrótica aguda que carece de una pared delimitada que contenga cantidades variables de líquido, o una necrosis amurallada (Walled off necrosis) que contiene una colección encapsulada bien definida de tejidos pancreáticos y/o peripancreáticos. Estos hallazgos son inicialmente estériles y eventualmente pueden infectarse (19).

#### ***Colección de aguda de líquido peripancreático***

Se definen como colecciones homogéneas de líquido sin paredes inflamatorias localizadas fuera del páncreas que contienen necrosis mínima o

nula. A menudo ocurre dentro de las primeras cuatro semanas después del comienzo de la pancreatitis edematosa intersticial. En la tomografía computarizada con contraste se visualiza como una colección homogénea con líquido confinado por los planos fasciales normales adyacentes al páncreas (19).

### ***Pseudoquistes pancreáticos***

Los pseudoquistes pancreáticos son colecciones de fluido que contienen distintas paredes inflamatorias fuera del páncreas con necrosis mínima o nula. Esto a menudo ocurre cuatro semanas después del episodio inicial de la pancreatitis edematosa intersticial. Los criterios de tomografía computarizada con contraste incluyen una imagen que demuestra densidad de fluido clara y homogénea con bordes bien definidos de forma encapsulada (19).

### ***Colección necrótica aguda***

Una colección necrótica aguda es una colección de líquido y necrosis comúnmente observada en casos de pancreatitis necrotizante. Esto involucra el tejido pancreático y / o peripancreático. La TC contrastada muestra una densidad no líquida heterogénea intrapancreática o extrapancreática de diversos grados sin una pared definida (21).

### ***Necrosis amurallada (Walled off Necrosis)***

La necrosis amurallada se define como una colección encapsulada de necrosis pancreática o peripancreática que ha formado una pared inflamatoria distinta. Esto ocurre más de cuatro semanas después del episodio inicial de la pancreatitis necrotizante. La tomografía computarizada con contraste de abdomen muestra una densidad heterogénea líquida / no líquida con variadas floculaciones. La estructura tiene un muro bien delimitado que está completamente encapsulado (21).

### ***Pancreatitis hemorrágica***

Aunque es poco frecuente, pueden observarse complicaciones hemorrágicas y se consideran secuelas tardías de la pancreatitis aguda. Se puede desarrollar hemorragia secundaria a pseudoaneurismas rotos o con fugas,

hemorragia asociada a necrosis pancreática y pseudoquistes hemorrágicos. La detección temprana de esta complicación es importante y se ha demostrado que la embolización quirúrgica o la intervención disminuyen la mortalidad general (22).

### ***Complicaciones Peripancreáticas***

Las complicaciones peripancreáticas abarcan un espectro variable de patologías. Una complicación infrecuente de pancreatitis aguda incluye la trombosis de la circulación venosa esplácnica. Esto ocurre primeramente en la vena esplénica, pero puede ocurrir en la vena porta y / o las venas mesentéricas superiores. Esta manifestación se puede observar en alrededor del 24% de los pacientes con pancreatitis aguda. Otra complicación rara pero grave que puede ocurrir incluye el desarrollo de un pseudoaneurisma. Esto debe sospecharse cuando los pacientes desarrollan sangrado gastrointestinal repentino, disminución de los niveles de hemoglobina y empeoramiento del dolor abdominal. Estos pacientes se pueden beneficiar de la angioembolización realizada por intervención radiológica y en algunos casos la intervención quirúrgica puede ser utilizada como último recurso. Además, ciertos pacientes, excepcionalmente aquellos que reciben tratamiento excesivo y agresivo con líquidos, presentan mayor riesgo para desarrollar un síndrome compartimental abdominal secundario al edema tisular, inflamación peripancreática per se y ascitis (7).

## **1.10.2 Complicaciones Sistémicas**

La participación multisistémica en la pancreatitis aguda (PA) es un reflejo de la capacidad de la glándula pancreática para producir una serie de péptidos, hormonas y enzimas vasoactivos potentes que logran perturbar la función normal de los diferentes órganos y sistemas corporales. Los diversos criterios pronósticos son evaluaciones tempranas de estos trastornos metabólicos.

### **1.10.2.1 Falla Orgánica Múltiple**

Se define como falla orgánica múltiple cuando se involucran 3 sistemas corporales.

- Aparato Respiratorio: Niveles de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>=300
- Aparato Cardiovascular: Necesidad del uso de agentes inotrópicos
- Aparato Renal: Creatinina igual a 171 mmol/L o 2,0 mg/dL en un período de 24 horas

Además, se necesita de una puntuación  $\geq 2$  con el sistema modificado de Marshall. Es preferible al sistema de SOFA debido a su simplicidad, universalidad y capacidad de estratificar severidad en pacientes en estado crítico que requieren uso de agentes inotrópicos y soporte ventilatorio. La falla orgánica se clasifica de acuerdo a su tiempo de evolución y esta puede ser transitoria si el cuadro se resuelve en  $<48$  horas o persistente si es  $\geq 48$  horas y en dichos casos persistentes la tasa de mortalidad se puede elevar hasta un 30% (6).

### **1.11 Prevención**

La colecistectomía es una de las mejores medidas preventivas para la pancreatitis recurrente de origen biliar. Un retraso de la colecistectomía durante más de unas pocas semanas coloca al paciente en un alto riesgo (hasta 30%) de recaída (24). La colecistectomía realizada durante la hospitalización inicial por pancreatitis leve debido a cálculos biliares reduce la tasa de complicaciones posteriores relacionadas con cálculos biliares. Para los pacientes con pancreatitis grave o necrosante, la colecistectomía puede retrasarse para tratar otras afecciones clínicamente significativas o proporcionar tiempo para que disminuya la inflamación pancreática. Aquellos pacientes que no se consideran candidatos para la cirugía podrían beneficiarse de la esfinterotomía biliar endoscópica. Este procedimiento reducirá (pero no eliminará) el riesgo de pancreatitis biliar recurrente, pero puede no reducir el riesgo de colecistitis aguda y cólicos biliares posteriores.

Pacientes con pancreatitis aguda asociada al consumo de alcohol que continúan consumiendo tienen un alto riesgo de pancreatitis recurrente y, en última instancia, pancreatitis crónica. La mitad de estos pacientes tienen una recurrencia; el riesgo es marcadamente más bajo para aquellos que se abstienen. La abstinencia es efectiva para prevenir la recaída, pero a menudo

no se usa. Las intervenciones dirigidas a dejar el tabaquismo también son medidas preventivas efectivas, ya que tanto el alcohol como el tabaco son factores de riesgo comunes para la pancreatitis (21).

Categorizar a un medicamento exclusivo como causa de pancreatitis aguda es incorrecto y potencialmente peligroso si se pasa por alto los otros efectos adversos potenciales de este medicamento. En ausencia de cualquier otra causa, retirar un medicamento implicado puede prevenir una recaída. El control estricto de la hiperlipidemia puede prevenir una recaída de la pancreatitis causada por hipertrigliceridemia. Los niveles de triglicéridos en suero disminuirán en ausencia de ingesta oral de alimentos y líquidos. Por lo tanto, si no está claro si la hiperlipidemia causó el ataque agudo, las mediciones repetidas de los niveles de triglicéridos en la sangre después del alta, mientras el paciente sigue una dieta oral estable, pueden ser informativas (23).

La prevención primaria de la pancreatitis es posible solo en el caso de pancreatitis causada por CPRE. Se debe evitar la CPRE en pacientes que probablemente no se beneficien de ella (por ejemplo, aquellos con sospecha de disfunción del esfínter de Oddi). Las terapias preventivas se pueden usar en pacientes con alto riesgo de pancreatitis post-CPRE por razones demográficas o clínicas. Actualmente se encuentran disponibles dos terapias moderadamente efectivas: colocación temporal de stents del conducto pancreático y profilaxis farmacológica con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

## **2. Perfil de Coagulación**

### **2.1 Definición**

El perfil de coagulación son todas aquellas pruebas clínicas que representan ensayos funcionales que evalúan la tasa de formación de coágulos desde el momento en que se activa la cascada de coagulación (25). La coagulación se puede definir como el producto final de una serie de interacciones complejas y coordinadas entre diversas proteínas de la sangre, células circulantes en el plasma, células vasculares y las proteínas de la matriz extracelular en la pared de los vasos sanguíneos. Este proceso, sumamente complejo en su origen, resulta ser difícil de evaluar en el laboratorio debido a que los equipos sólo se limitan a medir las proteínas de la coagulación y células circulantes, mientras que los elementos vasculares no suelen determinarse adecuadamente. Estas pruebas se usan comúnmente para identificar defectos de las vías extrínsecas, intrínsecas y vía común de la cascada de coagulación para que se puedan realizar pruebas más avanzadas para identificar defectos específicos. El tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el tiempo de trombina (TT), tiempo de sangría y fibrinógeno se usan comúnmente para detectar anomalías secundarias de la hemostasia. El rol de las plaquetas en la hemostasia consiste en iniciar la hemostasia primaria ante cualquier evento que provoque lesión del endotelio vascular con la posterior adhesión, activación y agregación de más plaquetas para lograr la formación del tapón plaquetario consiguiendo la detención del sangrado. Resulta inequívoco la realización de la biometría hemática para lograr evaluar la función y recuento plaquetario (26).

### **2.2 Cascada de la coagulación**

Este es el proceso de una serie de mecanismos intrínsecos en respuesta a la ruptura o daño de un vaso sanguíneo. Antes de hablar de la cascada hay que saber que pasa antes. Posterior al traumatismo del vaso, la pared sufre una contracción con el fin de limitar y disminuir la salida de sangre, en el lugar de la salida de sangre se comienzan a adherir plaquetas para formar el tapón plaquetario y bloquear la salida de sangre, se forma el coágulo dentro de 15

a 20s. Si el trauma no fue grave, todo el orificio es bloqueado por el coagulo y comienzan a llegar fibroblastos que regeneran el tejido conjuntivo y cierran del todo la lesión.

Pero lo importante de todo esto son los mecanismos por los que ocurre cada uno de estos fenómenos, comenzando desde la rotura del vaso, se forma un complejo de sustancias llamado activador de la protrombina, este cataliza la conversión de protrombina en trombina, la trombina actúa convirtiendo el fibrinógeno en hebras de fibrina que unen las plaquetas, las células sanguíneas y el plasma para formar el coagulo.

### **2.3 Tiempo de Protrombina**

El tiempo de protrombina mide la función de la vía extrínseca y la vía común final de la coagulación. El primero en describir esta prueba fue el Dr. Armand Quick, un médico estadounidense, en el año 1935. El TP es sensible a factores extrínsecos (FVII) y comunes (factores II, V y X), así como el fibrinógeno (27). El TP se usa comúnmente para controlar la terapia anticoagulante con Warfarina. Esto a menudo se realiza como una prueba de punto de atención. Niveles muy altos de heparina, niveles altos de anticuerpos antifosfolípidicos y niveles elevados de productos de fibrina pueden prolongar el TP. El TP se realiza como un ensayo de 1 etapa (rápido). El plasma del paciente se agrega a un producto comercial precalentado tromboplastina /  $\text{CaCl}_2$  reactivo. La tromboplastina /  $\text{CaCl}_2$  se precalienta para mejorar la activación de los factores de coagulación enzimáticos. El citrato de sodio es la anticoagulación preferida para la recolección de muestras de pacientes. Esto coloca la cascada de coagulación en estado de estasis hasta que se puedan realizar las pruebas. La adición de cloruro de calcio restaura el calcio requerido para la coagulación y reemplaza efectivamente el calcio que se encontraba unido al citrato de sodio. La formación del coágulo resultante se detecta por una mayor impedancia o turbidez (detección de coágulos mecánicos) o disminución óptica claridad (detección de coágulo óptico), dependiendo de la instrumentación utilizada. El tiempo para la formación de coágulos se mide en 0.1 segundos. El intervalo de referencia para el TP generalmente es de 12 a 15 segundos y varía según el tipo de tromboplastina

utilizada en el procedimiento de la prueba y el método de detección del coagulo. Existen diversos procesos que pueden producir alteraciones en los tiempos de protrombina como se pueden observar en la siguiente tabla (27).

<b>Causas de prolongación del tiempo de protrombina</b>
<b>Deficiencia de factores VII, X, II (protrombina) y I (fibrinógeno)</b>
<b>Falla hepática</b>
<b>Coagulación intravascular diseminada</b>
<b>Elevación de los productos de la degradación de fibrina</b>
<b>Deficiencia de vitamina K</b>
<b>Heparina (dosis elevadas)</b>
<b>Anticoagulante lúpico (niveles elevados)</b>

*Adaptada de: Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation testing in the core laboratory. Vol. 48, Lab Medicine. Oxford University Press; 2017. p. 295–313*

## **2.4 Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado**

El TTPa es el procedimiento de coagulación más común realizado en laboratorios de forma rutinaria al igual que el TP. La prueba se usa tradicionalmente para identificar anomalías cuantitativas y cualitativas en el sistema intrínseco y vías comunes de coagulación. Se puede utilizar para el monitoreo de la terapia anticoagulante con heparina no fraccionada y detección de inhibidores de la coagulación sanguínea (anticoagulante lúpico). Evidencia reciente sugiere un papel emergente para esta prueba, en que su análisis y valores prolongados pueden permitir la identificación de sepsis o coagulación intravascular diseminada en pacientes críticos y valores acortados podría reflejar la presencia de un estado hipercoagulable (28).

## **2.5 International Normalized Ratio (INR)**

El INR se deriva del tiempo de protrombina (TP) que se calcula como una relación del TP del paciente con un TP de control estandarizado para la potencia del reactivo de tromboplastina desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) utilizando la siguiente fórmula:

- $INR = TP \text{ del paciente} / TP \text{ de control}$

TP, el tiempo en segundos, se mide en plasma para formar un coágulo en presencia de suficiente concentración de calcio y tromboplastina tisular mediante la activación de la coagulación a través de la vía extrínseca. Los valores de referencia para INR tienen en cuenta en la medición de TP en las variaciones relacionadas con el dispositivo, el tipo de reactivos utilizados y las diferencias de sensibilidad en el activador del factor tisular.

Las pruebas de coagulación convencionales se pueden realizar en el laboratorio para medir PT / INR. Sin embargo, dado el mayor tiempo de respuesta, incluida la recolección, el transporte y el procesamiento de muestras de sangre, se ha desarrollado la prueba de coagulación en el punto de atención, también conocida como "prueba de cabecera" o "prueba cercana al paciente".

Los Institutos De Estándares Clínicos y de Laboratorio (2017) recomiendan que las muestras de sangre para las pruebas de INR / PT en el laboratorio se recojan de la sangre venosa y se obtengan directamente en un tubo con una tapa azul claro. El anticoagulante aceptable es la concentración de citrato de sodio 3.2%. Los tubos deben llenarse dentro del 90% del volumen total de recolección. Luego, se debe invertir el tubo varias veces, suavemente y lo antes posible, para mezclarlo adecuadamente con el anticoagulante. El tiempo total entre la recolección de muestras y las pruebas no debe exceder las 24 horas.

Para los pacientes normales que no están en anticoagulación, el INR generalmente es 1.0, independientemente del ISI o del laboratorio en particular. Para los pacientes que están recibiendo terapia anticoagulante, el INR terapéutico oscila entre 2.0 y 3.0. Los niveles de INR superiores a 4.9 se consideran valores críticos y aumentan el riesgo de sangrado.

Las indicaciones para obtener un valor INR incluyen (29):

- Diátesis hemorrágica en pacientes con deficiencia de factores de coagulación (fibrinógeno y factores II, V, VII o X, o una deficiencia combinada) en la vía extrínseca
- Coagulación intravascular diseminada (CID)

- Recolección de muestras de referencia antes de comenzar la anticoagulación
- Monitoreo de la eficacia y seguridad mientras los pacientes toman Warfarina debido a condiciones clínicas con un mayor riesgo de trombosis, como válvulas cardíacas mecánicas, fibrilación auricular persistente, tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.
- Prueba de la función sintética hepática y cálculo de puntaje de enfermedad hepática en etapa terminal.

## **2.6 Recuento plaquetario**

El recuento plaquetario refleja en pacientes en condiciones normales el balance que existe entre su formación en la médula ósea y la cantidad de plaquetas que se encuentran en la circulación (25). Es necesario trabajar con dispositivos plásticos o de vidrio siliconado debido a la tendencia de las plaquetas a adherirse y agregarse en un entorno que no brinde las propiedades antiadherentes que normalmente se encuentran en el endotelio normal. Existen diversos métodos de recuento: Manuales, semiautomatizados y automatizados.

### ***Método Automatizado***

Se utilizan contadores que cumplen múltiples parámetros donde el recuento plaquetario se considera un elemento del perfil sanguíneo. Es necesario trabajar con sangre previamente anticoagulada con EDTA. Los contadores utilizan una metodología peculiar denominada apertura-impedancia. Esta metodología consiste en pasar la célula a través de un agujero donde existe un gradiente de potenciales y genera un pulso eléctrico de iguales proporciones al volumen celular. Para que esto pueda realizarse, la muestra es diluida automáticamente con una solución que presenta una conductividad establecida y se conduce en una sola dirección por un agujero de tamaño fijo. Se pasa un flujo eléctrico de forma constante entre los electrodos que se ubican en ambos lados del agujero en un lugar conocido como zona de censado. A medida que se realiza la medición, cada célula que atraviesa esta

zona genera una interrupción de la corriente eléctrica y genera un pulso con una amplitud igual al tamaño de la célula. La cantidad de pulsos que se generan durante la medición equivale a la cantidad de células que fueron censadas. Dichos pulsos son amplificados y se comparan con voltajes en canales de referencia que deberán ser calibrados previamente para incluir solo aquellas señales con una amplitud específica. A continuación, se procede a clasificar las células por su tamaño dependiendo del equipo utilizado (25). Otros contadores automatizados que utilizan formas de conteo por dispersión de luz provocada por láser monocromática. Las células circulan en un sistema que atraviesan la zona en que se realiza el censo, luz impacta en ellas y se provoca una alteración en el flujo lumínico unidireccional. La luz se dispersa en diferentes direcciones con varios ángulos dependiendo de las características de cada célula. Esta luz dispersa se detecta por un sistema intrínseco de espejos, lentes y detectores de luz que registran el número de señales eléctricas que se generaron con esta luz dispersa en los distintos ángulos para poder relacionarla con el volumen de la célula. Este tipo de contadores permiten calcular el volumen plaquetario medio (VPM), Ancho de distribución plaquetario (PDW) al igual que visualizar su forma de ser distribuidas.

Es de suma importancia realizar la confirmación por frotis de cualquier caso de trombocitopenia debido a que acúmulos plaquetarios que se encuentren en la muestra pueden dar lugar a una falsa lectura con una disminución del recuento plaquetario. Esto se explica por la presencia de acúmulos que no logran ser contados como una unidad y cambian el tamaño plaquetario dando lugar a una disminución del número final de plaquetas. Los valores de referencia se consideran entre 150,000 – 400,000 cel/mm<sup>3</sup>. Sin embargo, se define como trombocitopenia aquellos casos que presenten un recuento plaquetario menor a 100,000 cel/mm<sup>3</sup> (27).

### **3. Perfil de coagulación como predictor de morbilidad y mortalidad en pancreatitis aguda**

Actualmente se reconocen diversas teorías acerca de la patogénesis y evolución de la pancreatitis aguda que no solo se limita a la auto digestión de la glándula por acción enzimática de la tripsina (30). En su patogénesis existe el reclutamiento de leucocitos, activación de la cascada inflamatoria con la producción de citoquinas, apoptosis, sobrecarga de calcio intracelular y por último estudios recientes han demostrado que existen diversos cambios notorios a nivel de la microvasculatura pancreática(31). El rol de estos cambios microvasculares juega un papel crucial en el desarrollo de las complicaciones sistémicas que se podrían presentar en el curso evolutivo de la pancreatitis aguda. En la pancreatitis aguda, la calicreína puede transformarse en calicreínogeno en cinina y bradiquinina aumentando la vasodilación y permeabilidad que conduce a estos cambios microvasculares. Particularmente, en los pacientes con pancreatitis aguda severa las anomalías en el perfil de coagulación se asocian significativamente a su gravedad y a un curso evolutivo desfavorable. El perfil de coagulación determinado de forma temprana demuestra un estado de hipercoagulabilidad sanguínea seguido de una activación secundaria del sistema fibrinolítico (3). Todos estos cambios se encuentran relacionados con la producción de citoquinas proinflamatorias y esta es la principal causa de trastornos en la microcirculación pancreática. Por lo tanto, en un paciente con pancreatitis aguda severa en el que no se logre corregir de forma oportuna los trastornos microvasculares se llegaría a desarrollar falla orgánica múltiple con una elevada morbimortalidad (32).

Se conoce que las plaquetas, paredes vasculares, factores de coagulación, factores anticoagulantes, sistema fibrinolítico, integridad hemodinámica y el balance entre ellos están involucrados en los mecanismos fisiológicos de la coagulación. La activación de los factores de la coagulación se realiza en forma de reacción de cadena. Como bien sabemos el rol hemostático de los factores de la coagulación se realiza por tres vías: Intrínseca, Extrínseca, y Vía común. Adicionalmente, sabemos que los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial activado son índices sensitivos que pueden reflejar las

funciones endógenas y exógenas de la coagulación. La prolongación de los tiempos nos sugiere que el paciente se encuentra en un estado de hipercoagulabilidad e indica un trastorno del mecanismo de la coagulación. Entre otras pruebas clínicas que logran detectar las funciones de la coagulación tenemos el TP, TTPA, Fibrinógeno e INR. El rol que cumplen las plaquetas en la fisiopatología de la pancreatitis aguda no se ha determinado con exactitud (33). Se ha demostrado la existencia de trombocitopenia y trombocitosis en casos de pancreatitis aguda. Diversos estudios han demostrado que la presencia de trombocitopenia persistencia indica un peor pronóstico de la enfermedad. Estos resultados sugieren que el recuento plaquetario en la admisión y sus cambios durante el curso hospitalario puede utilizarse como medida predictiva de morbilidad y mortalidad en pacientes con PA.

En un estudio retrospectivo realizado por Chaonan Liu, et al en el año 2019 logro determinar el valor predictivo de la coagulación y marcadores fibrinolíticos en la morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda (34). Dicho estudio revelo que los niveles de Dímero D, Anti-Trombina III, recuento plaquetario, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, fibrinógeno tomados durante la hospitalización están asociados con un aumento de la mortalidad y morbilidad por falla orgánica múltiple en casos de pancreatitis aguda. Además, demostraron los cambios dinámicos que se producen en la coagulación y marcadores fibrinolíticos en el curso evolutivo de la pancreatitis aguda y la utilidad predictiva que poseen para la mortalidad y el desarrollo de falla orgánica múltiple (34).

En resumen, las anomalías de la coagulación están relacionadas con la gravedad de la pancreatitis aguda. Los trastornos hemostáticos pueden variar desde trombosis intravascular dispersa hasta Coagulación intravascular Diseminada. Las enzimas pancreáticas y los mediadores inflamatorios liberados del páncreas lesionado pueden convertirla en una enfermedad que afecta un solo órgano en un proceso grave con el desarrollo de falla multiorgánica. El recuento plaquetario, tiempos de coagulación y los productos de degradación de fibrina pueden resultar útiles en la evaluación de la

progresión de la enfermedad, predicción de mortalidad y morbilidad por falla orgánica múltiple (34).

## **Materiales y Métodos**

### **Diseño del estudio**

El estudio que tenemos a continuación es de corte transversal, observacional y descriptivo de pacientes tomados del Hospital General Norte de Guayaquil Ceibos durante el periodo 2017 – 2019, los mismos que fueron tomados de una base de datos proporcionada por el departamento de estadística del hospital en respuesta a nuestro oficio presentado para el respectivo acceso de historias clínicas que hayan tenido como diagnóstico los siguientes CIE 10, k85, K850, K851, K852, K853, K858, K859.

### **Población y muestra**

De los pacientes proporcionados, que en su totalidad fueron 410, fueron tomados como muestra un total de 199 como recomendación de la calculadora estadística, NETQUEST, teniendo en cuenta que se quería tener un intervalo de confianza del 95% y un margen de error del 5% por lo que los 199 fueron elegidos mediante un muestreo probabilístico aleatorio en la base de datos, una vez seleccionados se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión que se decidieron usar en el estudio:

#### ***Criterios de inclusión***

1. Pacientes Mayores de 18 años.
2. No haber recibido tratamiento con anticoagulantes y Antiagregantes previa admisión al hospital.
3. Dolor abdominal característico de Pancreatitis Aguda.
4. Amilasa y lipasa sérica con elevación mayor a 3 veces su límite normal.
5. Ultrasonografía abdominal compatible con sospecha de pancreatitis.

### **Criterios de exclusión**

1. Admisión 72 horas posterior al inicio de los síntomas
2. Cáncer activo
3. Tomar anticoagulantes diariamente
4. Sufrir algún tipo de falla orgánica, entiéndase Falla Renal (FG <15ml/min/1.73m<sup>3</sup>), Disfunción del aparato respiratorio (PaO<sub>2</sub> <60mmHg), Falla Cardíaca Severa (NYHA Grado IV) entre otras.
5. Información incompleta en el sistema AS400

### **Instrumentos**

Los valores de laboratorio tomados del sistema fueron determinados usando la maquina ARCHITECT i2000SR immunoassay analyzer que procesa los tiempos del perfil de coagulación. La recolección de datos fue hecha a partir de los registros obtenidos que el hospital nos dio acceso mediante la base de datos proporcionada, estos datos recolectados del sistema AS400 pasaron a una base de datos hecha por nosotros en el software Excel 365 para luego encargamos de ordenar y filtrar. Una vez organizada nuestra base de datos, se usó Stata 14.2 para realizar la gestión de datos.

### **Gestión de datos**

La herramienta estadística que se utilizó para el análisis de las variables cualitativas y cuantitativas fue el software Stata versión 14.2 con el que se realizaron promedios, frecuencia, error estándar (Std. err.), Chi cuadrado, intervalo intercuartílico y coeficiente de correlación de Spearman. Se enfocó sobre todo en correlacionar los valores de las diferentes variables cuantitativas del perfil de coagulación (TP, TPPA, INR, PLAQ) con las variables cualitativas de falla orgánica (Y/N) y el motivo del alta (ALT/F) para demostrar si existe una relación estadísticamente significativa mediante chi cuadrado y Spearman.

### **Ética**

Se respetará el principio de la confidencialidad de las historias clínicas a las que se tuvo acceso de manera que ningún nombre aparecerá en el estudio,

sino que se usará solamente el número de Historia clínica como dato de identificación.

## **Resultados**

### ***Universo y Muestra***

De los 410 potenciales sujetos proporcionados por el departamento de estadística del hospital, se tomó una muestra representativa con el 95% de intervalo de confianza y 5% de margen de error, dando como resultado 199 individuos a estudiarse de los cuales 66 fueron sacados por los criterios de exclusión, aquellos que hayan llegado a la emergencia con más de 72hs de evolución (n=10), sujetos que en el AS400 no hayan tenido pedido tiempos de coagulación al ingreso (n=21), pacientes con diagnóstico de tumores malignos (n=2), que tomen anticoagulantes y/o antiagregantes (n=11), aquellos con antecedentes de falla orgánica según los criterios clínicos ya descritos (n=13), otros con información incompleta en el AS400 (n=8) y tan solo hubo una derivación (**Figura 1**).

Una vez analizada la información recolectada en la base de datos filtrada, pudimos concluir los siguientes resultados, de los 133 sujetos en el estudio, 3 pacientes fallecieron y 15 desarrollaron falla orgánica (Sepsis (n=4), Insuficiencia cardiaca (n=2), Insuficiencia renal aguda (n=5), insuficiencia respiratoria aguda (n=8), Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (n=3). (**Tabla 1**).

### ***Características Demográficas***

De los sujetos estudiados 80 (60.15%) fueron pacientes femeninas, la edad promedio está en 50.9 años (Std. Err. +-1.60), el IMC está en 26.2 Kg/m<sup>2</sup> (Std. err. +-0.42) y la media de estancia hospitalaria fue 12.68 días (Std. err. +-0.78). En el análisis entre los grupos de morbilidad y mortalidad que son aquellos con falla orgánica, pero la diferencia radica en sus condiciones al

egreso hospitalario, encontramos que la edad promedio fue 53.5 (Std. err. +- 5.04) y 69.3 (Std. err. +- 7.68), el IMC 25.48 (Std. err. +-1.19) y 24.1 (Std. err. +-1.19) respectivamente. El diagnóstico más común fue la pancreatitis aguda idiopática en ambos grupos que cursaron con una media de estancia hospitalaria de 21.38 (Std. err. +-3.38) y 14.33 (Std. err. +-3.48) días. Los valores del perfil de coagulación fueron los siguientes: TP 14.7 (Std. err. +- 0.94) y 14.63 (Std. err. +-0.12), TPPa 31.25 (Std. err. +-1.46) y 32.63 (Std. err. +-4.34), recuento plaquetario en 291.44 (Std. err. +-37.33) y 198.66 (Std. err. +-28.86) e INR 1.23 (Std. err. +-0.08) y 1.14 (Std. err. +-0.02) para morbilidad y mortalidad respectivamente (**Tabla 2**). De acuerdo con el estudio realizado compararemos los resultados obtenidos con los objetivos planteados al inicio del estudio.

### ***Demostrar el tipo de falla orgánica más prevalente en los pacientes con pancreatitis aguda.***

En el presente estudio de los 133 pacientes 18 (15.23%) llegaron a tener falla orgánica múltiple entre los cuales la falla orgánica más prevalente fue la insuficiencia respiratoria (42.10%), seguida por la insuficiencia renal aguda (26.31%), las mismas que son compatibles con las complicaciones descritas en la literatura médica de una pancreatitis (**Tabla 3**).

### ***Describir el grupo etario y sexo que presenta mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda.***

El sexo más afectado por la pancreatitis aguda en los grupos de morbilidad y mortalidad fue el sexo femenino teniendo una frecuencia del 60% y 66.66% respectivamente en cada grupo, mientras que si hablamos de grupo etario si hubo una diferencia considerable entre ambos grupos ya que en el grupo de morbilidad el promedio de edad estaba en 50.3, sin casi nada de diferencia con el promedio de edad general de pacientes que se fueron de alta. El grupo de la mortalidad tiene un aumento considerable en el promedio de edad, estos son más añosos con 69. (**Tabla 4**).

***Determinar el valor predictivo positivo que tiene el tiempo de protrombina, tromboplastina parcial activada, INR y recuento plaquetario sobre la morbilidad por pancreatitis aguda.***

De acuerdo con los resultados de laboratorio de los sujetos estudiados se le asigno un numero diferente a 0, en estos casos 1, a aquellos exámenes de TP que sean mayores de 13.5 de los cuales hubieron 42 (31.81%) valores alterados, de los mismos 29 no hicieron falla orgánica y 13 (30.95%) si evolucionaron desfavorablemente a una. Se realizó chi cuadrado para establecer que la correlación sea estadísticamente significativa ( $p < 0.000$ ). Los valores de TPPa de igual manera 0 para valores normales y 1 para valores mayores a 35 segundos de los cuales 19 (14.28%) pacientes tuvieron valores elevados, pero tan solo 5 hicieron FO, dando un chi cuadrado ( $p < 0.07$ ) no significativo. Así mismo con la tabla de INR se encontró también que aquellos individuos con valores por encima de 1.3 (1), que fueron 11 (23.4%) terminaron en una falla orgánica, siendo esta estadísticamente significativa también ( $p < 0.014$ ). Para plaquetas agrupamos tanto los pacientes con menos de 150,000 por uL ( $n=7$ ) y con valores mayores a 350,000 por uL ( $n=22$ ) dentro del valor 1 y valor 0 a los valores normales, dándonos 29 (21.80%) valores alterados de los cuales 5 sufrieron FO, dándonos un chi cuadrado estadísticamente no significativo ( $p < 0.509$ ). **(Tabla 5)**

***Determinar el valor predictivo positivo que tiene el tiempo de protrombina, tromboplastina parcial activada, INR y recuento plaquetario sobre la mortalidad por pancreatitis aguda.***

Mediante la herramienta estadística Stata versión 14.2 se realizó una separación en dos grupos, 0 y 1, siendo 0 para valores dentro de los límites normales y 1 para valores alterados, se procedió a aplicar esta asignación de valores a cada variable además del condicionamiento de que haya desarrollado una falla orgánica y se lo comparó con el motivo del alta que puede ser ALT (Alta) o F (Fallecido), como es el grupo mortalidad, nos enfocamos en correlacionar los F con los valores alterados. Los valores de TP como INR estuvieron elevados ( $>13s$  y  $>1.3$  respectivamente) en los 3 fallecimientos con la existencia de una correlación estadísticamente

significativa ( $p < 0.000$ ) para ambos. En el TTPa el valor elevado ( $> 35$  segundos) solo estuvo presente en 1 de los fallecimientos, pero al hacer chi cuadrado, la interpretación fue significativa también ( $p < 0.000$ ). Por último, en los valores de plaquetas el valor de 1 incluía pacientes con menos de 150,000 por uL ( $n = 7$ ) y con valores mayores a 350,000 ( $n = 22$ ) de los cuales uno de los fallecimientos tenía valores alterados, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0.000$ ) al realizar el chi<sup>2</sup> (**Tabla 6**).

***Señalar que parámetro del perfil de coagulación que nos orienta a un peor pronóstico en el curso natural de la pancreatitis aguda***

Al momento el parámetro del perfil de coagulación que nos brinda mayor información al nivel de orientación del pronóstico y evolución del cuadro de pancreatitis aguda es el TP debido a que fue estadísticamente significativo en morbilidad como en mortalidad, además de tener el mayor número de casos ( $n = 13$ ) (**Tabla 5**) con valores alterados seguido por el INR ( $n = 11$ ), las otras dos variables, plaquetas como TPPa fueron significativas en mortalidad (**Tabla 6**) pero no en morbilidad ( $p < 0.509$  y  $p < 0.079$  respectivamente) por lo que se logró determinar el TP como predictor de un peor pronóstico.

## **Discusión**

La presencia de anomalías en el perfil de coagulación en casos de pancreatitis aguda no es un fenómeno desconocido. Un estudio publicado por Chaonan Liu y Xinfeng Zhou demostró en un análisis retrospectivo de aproximadamente 273 pacientes el desarrollo de falla orgánica y mortalidad correlacionando su aparición con alteraciones en el perfil de coagulación. Lograron demostrar en pacientes con pancreatitis aguda que los cambios dinámicos del perfil de coagulación y marcadores fibrinolíticos son buenos predictores de mortalidad y morbilidad por falla orgánica siendo los más significativos el recuento plaquetario, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada e INR (34).

En nuestro estudio, con una población de 133 sujetos se logró demostrar que alteraciones en los tiempos de coagulación, INR y recuento plaquetario al ingreso son estadísticamente significativas para predecir mortalidad y desarrollo de falla orgánica en pacientes diagnosticados con pancreatitis aguda. De estos parámetros el que sostiene un mayor valor significativo resultó ser el tiempo de protrombina. Esto podría explicarse por la respuesta inflamatoria sistémica que se produce en respuesta a los diferentes marcadores inflamatorios que se liberan en consecuencia a la injuria producida sobre el tejido pancreático. Estudios clínicos realizados por Radenkovic en el año 2009 demostraron prolongación del tiempo de protrombina en pacientes con pancreatitis aguda. Sin embargo, no demostró desviación significativa en cuanto a los valores del tiempo de tromboplastina parcial activado. En nuestro estudio de igual manera se trató establecer una correlación utilizando el TTPa sin ningún resultado estadísticamente significativo (3).

El efecto que tiene la edad sobre el curso de la pancreatitis aguda no se ha demostrado completamente, pero se puede inferir que la edad avanzada influye desfavorablemente el pronóstico debido a la aparición de comorbilidades. Un estudio publicado por C. S. Pitchumoni determinó que aquellos individuos mayores de 55 con pancreatitis no biliar y aquellos mayores de 70 años cuya etiología es de origen biliar son los grupos de pacientes con peor pronóstico. En nuestro estudio se logró demostrar que la edad juega un papel importante sobre la morbilidad y mortalidad en casos de pancreatitis aguda. Aquellos pacientes que desarrollaron falla orgánica presentaron un promedio de edad de 50.3 y aquellos que fallecieron tuvieron un aumento considerable en el promedio de edad siendo estos de 69. De acuerdo a estos resultados se comprueba que los pacientes añosos, especialmente aquellos mayores de 50, presentan mayor tasa de morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda en comparación con aquellos menores de 50 que por lo general llevan un curso evolutivo favorable (17).

En un metaanálisis de 4 estudios realizados por Martínez et al que incluyó un total de 607 pacientes obesos (IMC >30) se demostró que complicaciones sistémicas se observaron en un 24,7%, complicaciones locales en un 26,8%

y mortalidad en un 7,1%. El análisis estadístico de este estudio confirmó que independientemente de la etiología, pacientes obesos tienen un riesgo aumentado de desarrollar pancreatitis aguda severa (OR 2,6; 95% IC). En nuestro estudio se logró demostrar el IMC promedio de pacientes con pancreatitis aguda que desarrollaron falla orgánica y fallecieron fue de 26,2 y el sexo más afectado por la pancreatitis aguda en los grupos de morbilidad y mortalidad fue el sexo femenino teniendo una frecuencia del 60% y 66.66% respectivamente. Se puede evidenciar una gran diferencia en comparación con los estudios publicados por autores que vinculan un IMC >30 y el sexo masculino con peor pronóstico. Los resultados de nuestro estudio podrían explicarse tentativamente en relación a la causa etiológica más común siendo esta la pancreatitis aguda de etiología biliar (7).

Las limitaciones más importantes de nuestro estudio radican en el diseño de la investigación. Al ser un estudio retrospectivo de corte transversal, observacional, descriptivo se podría decir que no brinda mayor aporte científico que aquellos estudios prospectivos. Otra limitación que nos enfrentamos fue contar con datos incompletos de las historias clínicas elaboradas en el AS400. La falta de realización de pruebas más específicas del perfil de coagulación (TT, Dímero-D, Fibrinógeno, Anti trombina III) que solo se llevan a cabo en el tercer nivel de salud fue una gran limitación. Nuestro estudio no logró incorporar valores de otros marcadores de inflamación como proteína C-Reactiva, Interleucina 6 o gasometría arterial que han demostrado ser predictores de mortalidad en pancreatitis aguda debido a su falta de realización al ingreso hospitalario. Mas estudios, de preferencia aquellos de naturaleza prospectiva, son necesarios para confirmar los datos proporcionados por nuestra investigación.

## **Conclusión**

En conclusión, las alteraciones en el perfil de coagulación se observan como parte del proceso fisiopatológico de la pancreatitis aguda. Específicamente, un tiempo de protrombina prolongado al ingreso o INR alterado puede ser un marcador útil en predecir el desarrollo de falla orgánica. Por otro lado, el tiempo de protrombina, tromboplastina parcial activado, INR y recuento

plaquetario resultaron ser buenos indicadores de mortalidad en pacientes con un diagnóstico de pancreatitis aguda independientemente de su etiología. La edad, sexo e IMC del paciente también juegan un rol importante en predecir morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda siendo más frecuente en nuestro estudio aquellos pacientes mayores de 50 años, de sexo femenino y con sobrepeso. De acuerdo a los datos proporcionados por nuestro estudio, la falla orgánica más frecuente que desarrollan los pacientes con pancreatitis aguda severa es la insuficiencia respiratoria aguda. Se podría recomendar a todos los médicos que brinden especial atención a todo paciente con diagnóstico de pancreatitis aguda con valores alterados del perfil de coagulación por su importancia pronóstica.

## **Recomendaciones**

Los tiempos de protrombina, TTPa, INR y recuento plaquetario son parámetros de laboratorio que se encuentran disponibles en todos los niveles de atención como parte de un examen rutinario de ingreso. Se recomienda a todos los médicos tanto de atención intrahospitalaria como de atención primaria prestar mayor atención y brindar mejor cuidado de aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de pancreatitis aguda que presenten tiempos de coagulación alterados. Futuros estudios deberían incorporar pruebas de laboratorio del segundo y tercer nivel de atención para llevar a cabo estudios de mayor complejidad, además deberán ser preferiblemente multicéntricos y holísticos.

## Referencias

1. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis HHS Public Access. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–84.
2. Puentes AB, Andr J, Hern P, General H, Santamar A, Grado P, et al. Pancreatitis Aguda . *Articulo de Revisión*. 2012;3:1–14.
3. Lindström O. INFLAMMATORY AND COAGULATION DISTURBANCES IN ACUTE PANCREATITIS [Internet]. Helsinki; 2015 [cited 2019 Oct 27]. 1–100 p. Available from: <http://ethesis.helsinki.fi>
4. Alejandro Rodríguez-Rojas D, Noralis Portal Benítez L, Duarte-Linares Y, Delgado Rodríguez E, Armando Pozo Lorente L. Analysis of prognostic factors in patients with acute pancreatitis.
5. Iván Lizarazo Rodríguez J. Fisiopatología de la pancreatitis aguda; Pathogenesis of acute pancreatitis. 2015.
6. Medicina A DE, Bustamante Durón D, García Laínez A, Umanzor García W, Leiva Rubio L, Barrientos Rosales A, et al. Acute Pancreatitis: Current Evidence. 2017 [cited 2019 Oct 23];14:4. Available from: [www.archivosdemedicina.com](http://www.archivosdemedicina.com)
7. Kim DB, Chung WC, Lee JM, Lee K-M, Oh JH, Jeon EJ. Analysis of Factors Associated with the Severity of Acute Pancreatitis according to Etiology. 2017 [cited 2019 Oct 27]; Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/1219464>
8. Pang Y, Kartsonaki C, Turnbull I, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Metabolic and lifestyle risk factors for acute pancreatitis in Chinese adults: A prospective cohort study of 0.5 million people. 2018 [cited 2019 Oct 27]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002618>
9. Williams A, Taylor M, Boyd A, Williamson R, Stuart J, Carter K. Comprehensive Review Of The Etiologic Causes Of Acute Pancreatitis.

10. Fan J, Ding L, Lu Y, Zheng J, Zeng Y, Huang C. Epidemiology and Etiology of Acute Pancreatitis in Urban and Suburban Areas in Shanghai: A Retrospective Study. 2018 [cited 2019 Oct 27]; Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/1420590>
11. Domínguez JE, Enrique de Madaria JFMS. Páncreas y vías biliares. *Unidad Patol Pancreática Unidad Gastroenterol y Endosc Dig.* 2010;627–44.
12. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;16(8):479–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>
13. Popa CC, Badiu DC, Rusu OC, Grigorean VT, Neagu SI, Strugaru CR. Mortality prognostic factors in acute pancreatitis. *J Med Life.* 2016;9(4):413–8.
14. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases.* 2019;7(9):1006–20.
15. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. Directrices WSES 2019 para el tratamiento de la pancreatitis aguda grave. 2019;0:1–20.
16. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 27];10:292–9. Available from: <http://fg.bmj.com/>
17. Pitchumoni CS, Patel NM, Shah P. Factors influencing mortality in acute pancreatitis: Can we alter them? *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(9):798–814.
18. de-Madaria E. Latest advances in acute pancreatitis TT - Últimos avances en pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;36 Suppl 2(Supl 2):98–102. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5705\(13\)70060-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5705(13)70060-8)
19. Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: Current

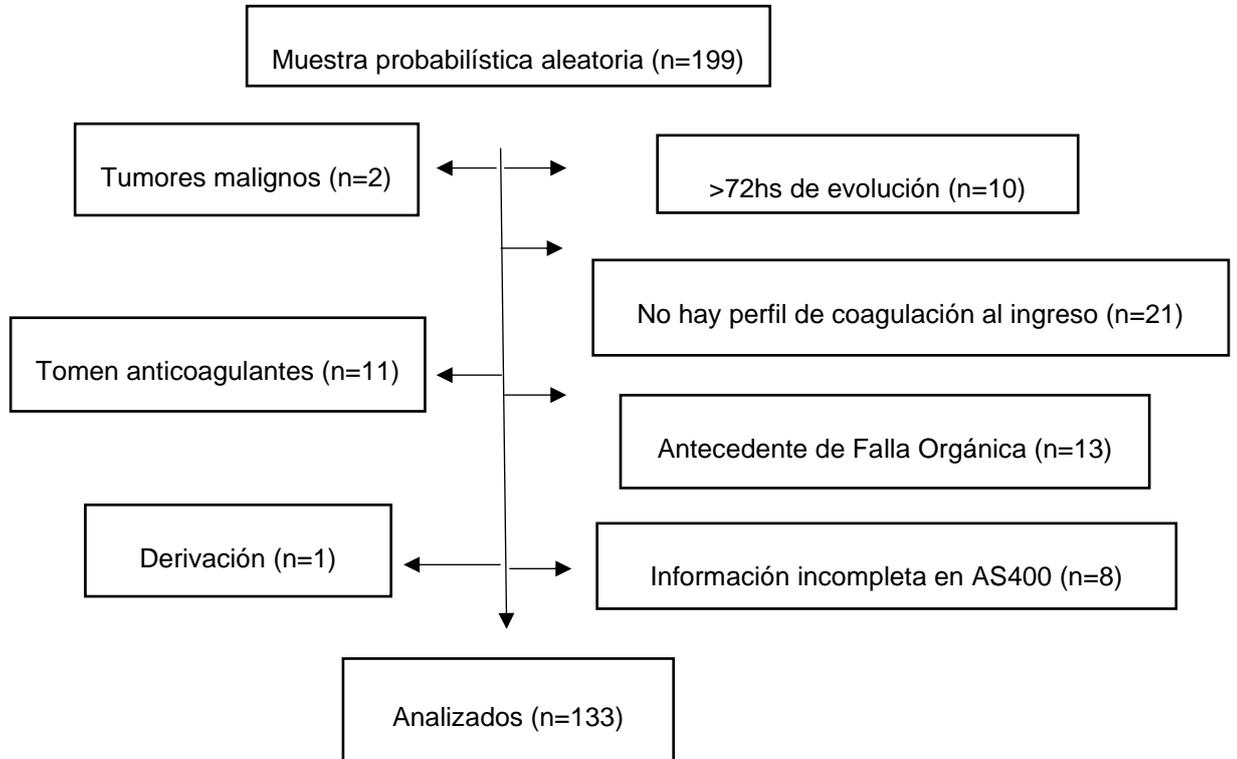
- perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res*. 2018;11:77–85.
20. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, Crockett S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1096–101.
  21. Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. 2018 [cited 2019 Oct 27]; Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/6218798>
  22. Mukherjee R, Nunes Q, Huang W, Sutton R. Precision medicine for acute pancreatitis: current status and future opportunities. *Precis Clin Med [Internet]*. 2019 [cited 2019 Oct 27];2(2):81–6. Available from: <https://academic.oup.com/pcm/article-abstract/2/2/81/5521458>
  23. Bakker OJ, Issa Y, Van Santvoort HC, Besselink MG, Schepers NJ, Bruno MJ, et al. Treatment options for acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2014;11(8):462–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.39>
  24. Whitcomb DC, Ph D. Acute Pancreatitis Practice Essentials, Background. *N Engl J Med*. 2006;17:1–20.
  25. N. LS. Pruebas de Coagulacion [Internet]. Vol. 37. 2016 [cited 2019 Oct 27]. Available from: [www.actapediatrica.org.mx](http://www.actapediatrica.org.mx)
  26. Me M. Pruebas de laboratorio para la evaluación de la hemostasia: fundamentos básicos. Argentina; 2017.
  27. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation testing in the core laboratory. Vol. 48, *Lab Medicine*. Oxford University Press; 2017. p. 295–313.
  28. Lippi G, Favaloro EJ. Activated partial thromboplastin time: New tricks for an old dogma. *Semin Thromb Hemost*. 2015;34(7):604–11.
  29. Shikdar S BP. International Normalized Ratio (INR) [Internet]. Treasure

Island (FL): StatPearls Publishing. 2019 [cited 2019 Mar 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>

30. Kakafika A, Papadopoulos V, Mimidis PK, Mikhailidis DP. Coagulation , Platelets , and Acute Pancreatitis. 2007;34(1):15–20.
31. Gould T, Mai S, Liaw P. Coagulation Abnormalities in Acute Pancreatitis. *Pancreat - Treat Complicat.* 2012;
32. Raber MN. Coagulation Tests. 1987. 739–742 p.
33. Aktas B, Küçükazman M, Kefeli A, Basyigit S, Özgür Yeniova A, Nazligül Y. Platelet Number and Indexes during Acute Pancreatitis. *Euroasian J Hepato-Gastroenterology.* 2014;4(2):67–9.
34. Liu C, Zhou X, Ling L, Chen S, Zhou J. Prediction of mortality and organ failure based on coagulation and fibrinolysis markers in patients with acute pancreatitis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(21):e15648.

## Anexos

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.



**Tabla 1. Comparación entre la frecuencia de falla orgánica en el grupo de morbilidad y mortalidad.**

<b>CIE10</b>	<b>DESC. CIE10</b>	<b>MORBILIDAD</b>	<b>%</b>
		<b>FREQ.</b>	
<b>J960</b>	<b>INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA</b>	7	41.17
<b>N17</b>	<b>INSUFICIENCIA RENAL AGUDA</b>	4	23.52
<b>A41</b>	<b>SEPSIS</b>	1	5.88
<b>R651</b>	<b>SIRS</b>	3	17.64
<b>I509</b>	<b>INSUFICIENCIA CARDIACA</b>	2	11.76
<b>TOTAL</b>		<b>17</b>	<b>100</b>

<b>CIE10</b>	<b>DESC. CIE10</b>	<b>MORTALIDAD</b>	<b>%</b>
		<b>FREQ.</b>	
<b>J960</b>	<b>INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA</b>	1	20
<b>N17</b>	<b>INSUFICIENCIA RENAL AGUDA</b>	1	20
<b>A41</b>	<b>SEPSIS</b>	3	60
<b>R651</b>	<b>SIRS</b>		
<b>I509</b>	<b>INSUFICIENCIA CARDIACA</b>		
<b>TOTAL</b>		<b>5</b>	<b>100</b>

**Tabla 2. Características demográficas de los pacientes y perfil de coagulación en los diferentes grupos de estudio.**

<i>Variables</i>	<i>Total (n=133)</i>	<i>MORBILIDAD(N=15)</i>	<i>MORTALIDAD (N=3)</i>
		<i>(FO*=Y, MA†= ALT)</i>	<i>(FO*=Y MA†= F)</i>
<i>Edad</i>	50.90+-1.60	53.5+-5.04	69.33+-7.68
<i>Sexo femenino</i>	60.15	61.11	66.66
<i>Sexo masculino</i>	39.85	38.89	33.33
<i>IMC</i>	26.26+-0.42	25.48+-1.19	24.1+-1.19
<i>Perfil de coagulación</i>			
<i>TP</i>	12.74+-0.21	14.7+-0.94	14.63+-0.12
<i>TPPa</i>	29.90+-0.80	31.25+-1.46	32.63+-4.34
<i>Plaquetas</i>	276.72+-9.15	291.44+-37.33	198.66+-28.86
<i>INR</i>	1.09+-0.01	1.23+-0.08	1.14+-0.02
<i>Estancia hospitalaria</i>	12.68+-0.78	21.38+-3.38	14.33+-3.48

*FO\*= Falla Orgánica*

*MA†= Motivo de alta*

*Fuente: Hospital General Norte De Guayaquil Los Ceibos*

**Tabla 3. Frecuencia del tipo de falla orgánica entre los pacientes con pancreatitis aguda.**

<b>CIE 10</b>	<b>DESCRIPCION</b>	<b>FREQ.</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>J960</b>	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA	8	36.36
<b>N17</b>	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	5	22.72
<b>A41</b>	SEPSIS	4	18.18
<b>R651</b>	SIRS	3	13.63
<b>I509</b>	INSUFICIENCIA CARDIACA	2	9.09
	<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100%</b>

**Tabla 4. Comparación entre la frecuencia de sexo en el grupo de morbilidad y mortalidad.**

<b>Sexo</b>	<b>Morbilidad</b>	<b>%</b>
<b>F</b>	9	60%
<b>M</b>	6	40%
<b>Total</b>	15	100%

<b>Sexo</b>	<b>Mortalidad</b>	<b>%</b>
<b>F</b>	2	66.66%
<b>M</b>	1	33.33%
<b>Total</b>	3	100%

**Tabla 5. Tabla de asociación de valores del perfil de coagulación en rangos normales (0) y rangos elevados (1) en comparación con el desarrollo de falla orgánica.**

	FALLA ORGANICA		
Valor de TP	N	Y	TOTAL
0	85	5	90
1	30	13	43
	115	18	133

**Pearson chi2 = 15.68 Pr= 0.000**

	FALLA ORGANICA		
Valor de INR	N	Y	TOTAL
0	79	7	86
1	36	11	47
	115	18	133

**Pearson chi2 = 6.05 Pr= 0.014**

	FALLA ORGANICA		
VALOR DE PLAQUETAS	N	Y	TOTAL
0	91	13	104
1	24	5	29
	115	18	

**PEARSON CHI2= 0.43 PR = 0.509**

	FALLA ORGANICA		
Valor de TPPa	N	Y	TOTAL
0	101	13	114
1	14	5	19
	115	18	133

**Pearson chi2 = 3.094 Pr= 0.079**

**Tabla 6. Tablas comparativas de valores del perfil de coagulación en rangos normales (0) y con elevación (1) que hicieron falla orgánica y su correlación con las condiciones al alta.**

	<b>MOTIVO DEL ALTA Y FALLA ORGANICA</b>	
	ALT	F
<b>Valor de TP</b>	Y	Y
<b>0</b>	5	0
<b>1</b>	10	3

**P Valor 1,3E-08. <0.000**

	<b>MOTIVO DEL ALTA Y FALLA ORGANICA</b>	
	ALT	F
<b>Valor de TPPa</b>	Y	Y
<b>0</b>	11	2
<b>1</b>	4	1

**P Valor 1,9837E-12. <0.000**

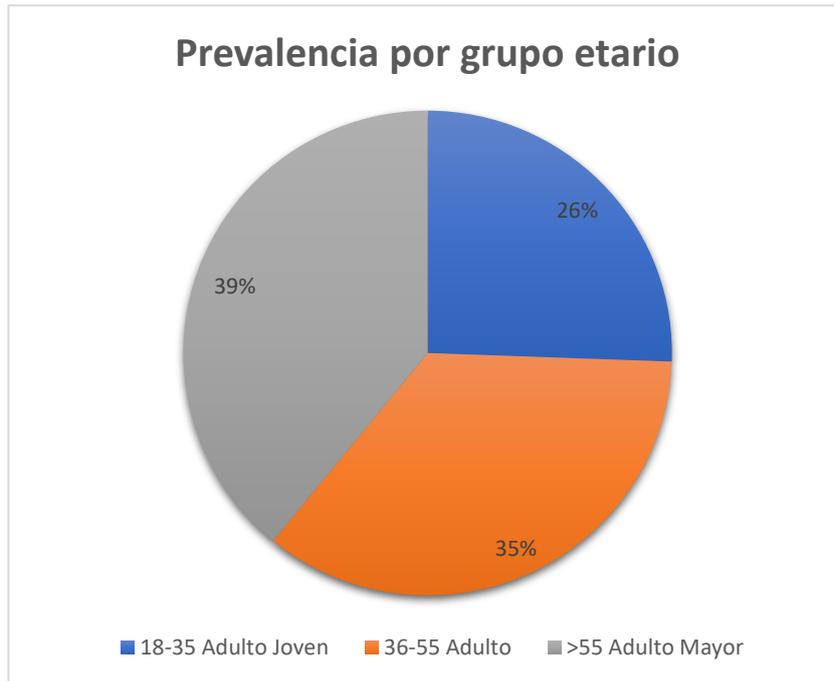
	<b>MOTIVO DEL ALTA Y FALLA ORGANICA</b>	
	ALT	F
<b>Valor de INR</b>	Y	Y
<b>0</b>	7	1
<b>1</b>	8	3

**P Valor 2,77E-11. <0.000**

	<b>MOTIVO DEL ALTA Y FALLA ORGANICA</b>	
	ALT	F
<b>Valor de Plaq.</b>	Y	Y
<b>0</b>	11	2
<b>1</b>	4	1

**P Valor 1,9837E-12 <0.000**

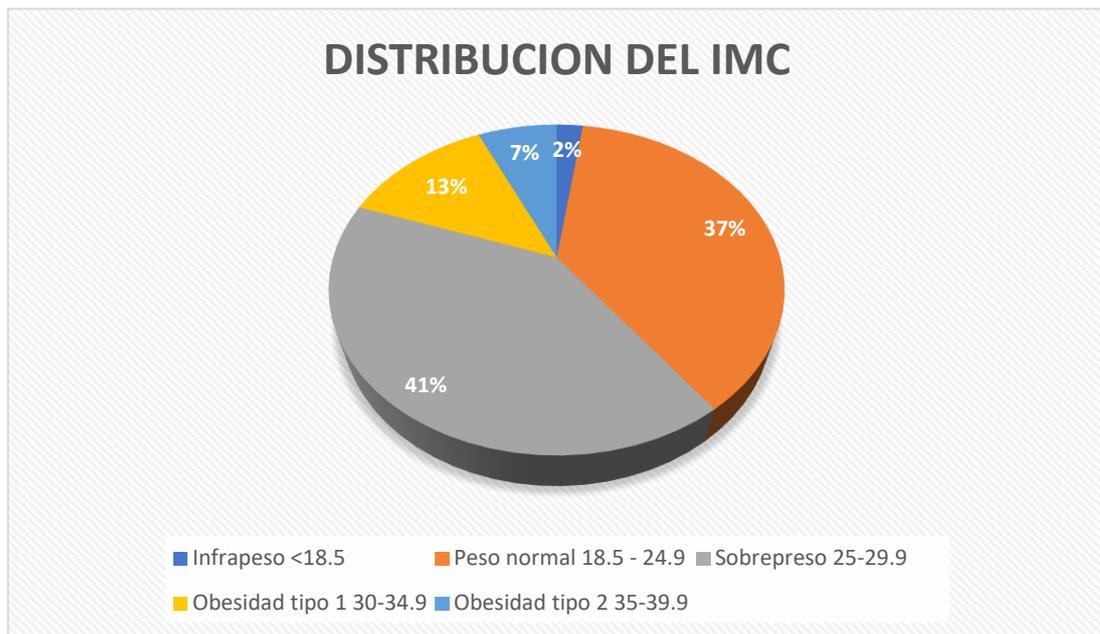
**Gráfico 1.- Prevalencia de pancreatitis aguda por grupo etario.**



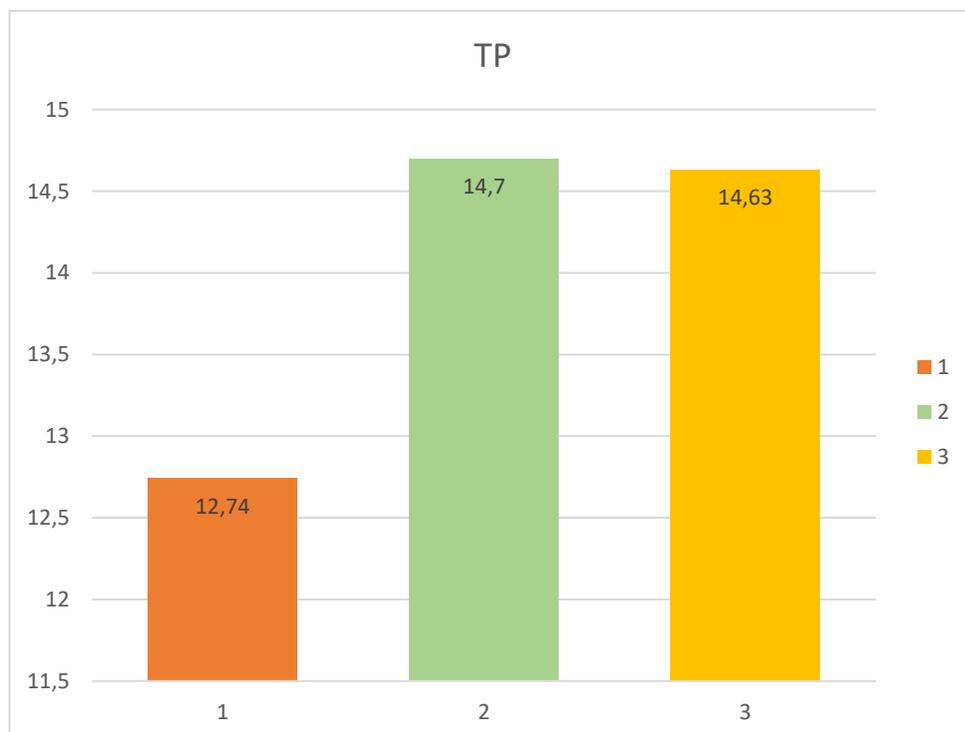
**Gráfico 2.- Distribución de casos según el sexo.**



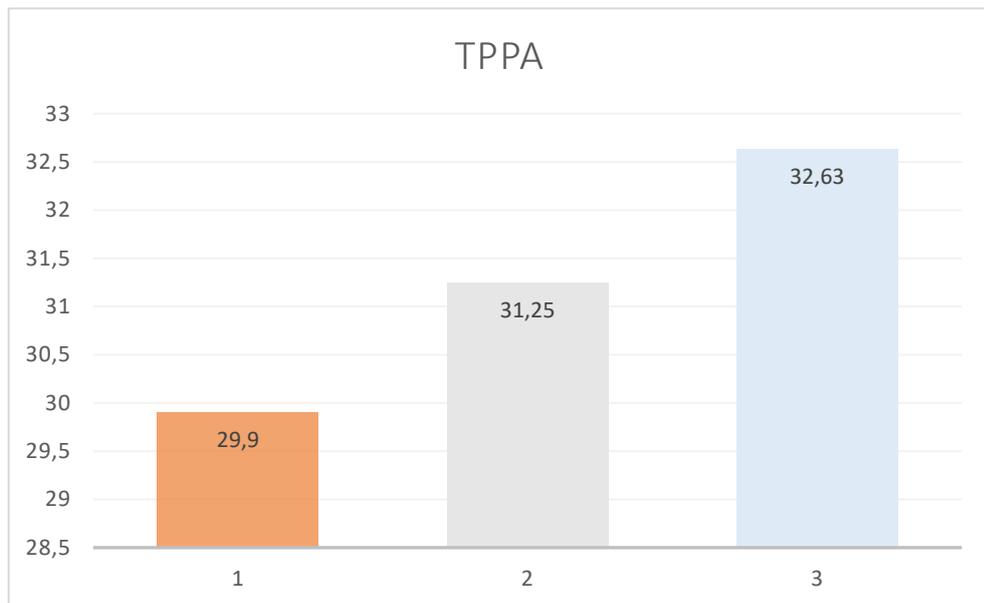
**Grafico 3.- Distribución de casos según IMC.**



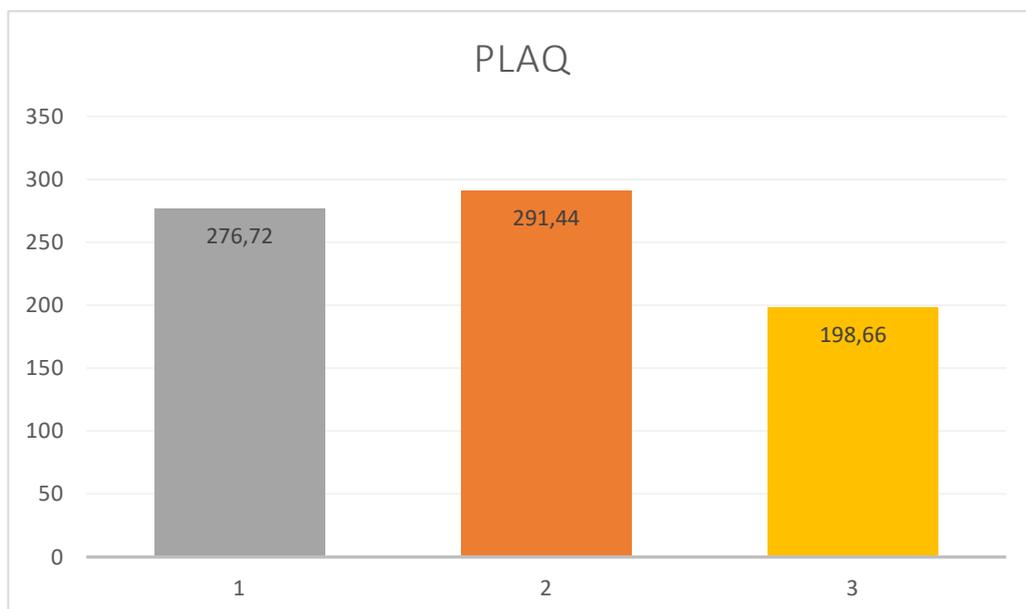
**Grafico 4.- Promedio de TP según grupo de la población. 1: Población de estudio. 2: Grupo de morbilidad. 3: Grupo de mortalidad.**



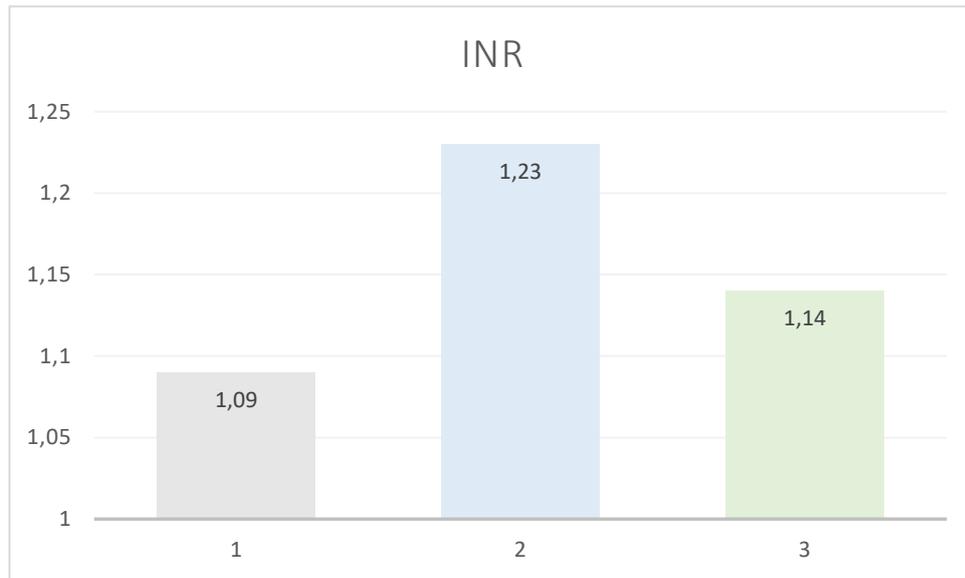
**Gráfico 5. Promedio de TPPa según grupo de población. 1: Población de estudio. 2: Grupo de morbilidad. 3: Grupo de mortalidad.**



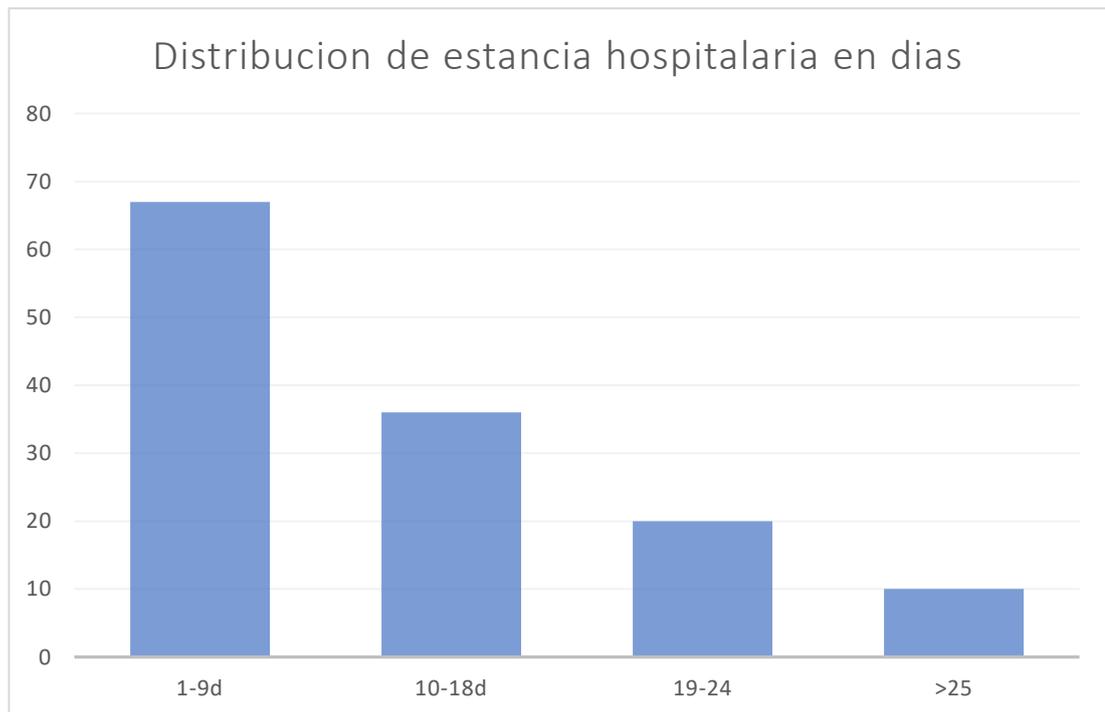
**Gráfico 6.- Promedio de recuento plaquetario según grupo de población. 1: Población de estudio. 2: Grupo de morbilidad. 3: Grupo de mortalidad.**



**Gráfico 7. Promedio de INR según grupo de población. 1: Población de estudio. 2: Grupo de morbilidad. 3: Grupo de mortalidad.**



**Gráfico 8. Distribución de la estancia hospitalaria.**





## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Grandes Andrade Xavier Andrés**, con C.C: # **0923255764** autor/a del trabajo de titulación: **Valor predictivo del perfil de coagulación en la morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos durante el periodo enero 2017 a enero 2019** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **03 de Mayo del 2020**

f.

Nombre: **Grandes Andrade Xavier Andrés**

C.C: **0923255764**



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Peralta Benítez Saúl Alejandro**, con C.C: # **0924871346** autor/a del trabajo de titulación: **Valor predictivo del perfil de coagulación en la morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos durante el periodo enero 2017 a enero 2019** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **03 de Mayo del 2020**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Peralta Benítez Saúl Alejandro**

C.C: **0924871346**



<b>REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA</b>			
<b>FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN</b>			
<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	Valor predictivo del perfil de coagulación en la morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos durante el periodo enero 2017 a enero 2019		
<b>AUTOR(ES)</b>	Grandes Andrade Xavier Andrés; Peralta Benítez Saúl Alejandro		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Ciencias Medicas		
<b>CARRERA:</b>	Medicina		
<b>TITULO OBTENIDO:</b>	Medico		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	03 de mayo del 2020	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	75
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Gastroenterología; Medicina Interna; Medicina Critica		
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	Pancreatitis Aguda, Falla Orgánica, Tiempo de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado, INR, Recuento Plaquetario.		
<b>RESUMEN/ABSTRACT:</b>	<p>Se ha demostrado que los cambios microvasculares son eventos significativos en la progresión de la pancreatitis aguda y que los trastornos de la coagulación están relacionados con su gravedad. Sin embargo, los estudios significativos sobre el valor clínico de los parámetros del sistema de coagulación en la predicción de mortalidad y morbilidad por falla orgánica aún son escasos. Resulta esencial la realización de un estudio que aporte datos acerca de la utilidad de diversos parámetros del perfil de coagulación sobre la morbilidad y mortalidad en casos de pancreatitis aguda.</p> <p><b>Objetivos:</b> El principal objetivo del estudio fue determinar el valor predictivo positivo de las alteraciones del perfil de coagulación sobre la morbilidad y mortalidad por pancreatitis aguda.</p> <p><b>Materiales y métodos:</b> Se realizó un estudio de corte transversal, observacional y descriptivo de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda tomados del Hospital General Norte de Guayaquil Ceibos durante el periodo 2017 – 2019.</p> <p><b>Resultados:</b> Se incluyeron 133 sujetos en el estudio. De los sujetos estudiados 80 (60.15%) fueron pacientes femeninas, la edad promedio fue 50.9 años (+-1.60), el IMC está en 26.2 Kg/m<sup>2</sup> (+-0.42) y la media de estancia hospitalaria fue 12.68 días (+-0.78). El TP (p&lt; 0.000) fue estadísticamente significativo para morbilidad como mortalidad. Las otras variables, tanto plaquetas como TPPa fueron significativas en mortalidad, pero no en morbilidad (p&lt;0.509 y p&lt;0.079) respectivamente.</p> <p><b>Conclusión:</b> El tiempo de protrombina prolongado al ingreso o INR alterado puede ser un marcador útil en predecir el desarrollo de falla orgánica y mortalidad por pancreatitis aguda.</p>		
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593-4-992912278	<b>E-mail:</b> <a href="mailto:xavierandres2014@gmail.com">xavierandres2014@gmail.com</a> ; <a href="mailto:saulpb96@gmail.com">saulpb96@gmail.com</a>	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::</b>	<b>Nombre:</b> Ayón Genkuong, Andrés Mauricio		
	<b>Teléfono:</b> +593- 997572784		
	<b>E-mail:</b> andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>			
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>			
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>			
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>			