

Universidad Miguel Hernández
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Clínica

NUEVOS MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL PRONÓSTICO DE LA
PANCREATITIS AGUDA



Tesis que presenta Julia Lucía Frasquet Arias, para optar al grado de doctor

Directores de la tesis: Dr D. Miguel Pérez-Mateo Regadera y Dr D. Juan F. Martínez Sempere

Alicante 2003



A mi madre

Agradecimientos:

- A Miguel por haber hecho posible la realización de este trabajo, por el tiempo y paciencia dedicados y por ser maestro admirado.
- A la Dra Celia Trigo Maestro por haberme introducido en este grupo de estudio del páncreas.
- A Jesús Sáez Parra, por su generosidad y apoyo prestado durante todo este tiempo.
- Al Dr. José Sánchez-Payá, por su contribución con los conocimientos estadísticos.
- Al Dr. Angel Estaban Rodríguez por valiosos consejos, instrucciones y por el tiempo de dedicado en despejar mis dudas científicas, informáticas y estadísticas.
- Gracias, también al Dr. Martínez Sempere, por la codirección de éste trabajo y por depositar su confianza en mí.
- A las Dras. Virtudes Chinchilla, Antonia Espasa y Mari Carmen Rego por haber puesto a mi disposición sus secciones del Laboratorio para realizar las técnicas analíticas de este estudio.
- A mis tías, Ana Mari, Laura y Maribel por todo.
- A mis hermanos, Jesús y José Luis.
- A mi mamá Ana...

ABREVIATURAS

aa:	Aminoácido
AaDO2:	Gradiente alveolo-arterial de oxígeno
APACHE II:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
Cam/Ccrea:	Aclaramiento amilasa/ creatinina
CAPAP B:	Péptido de activación de la carboxipeptidasa B
CCP-I:	Calcitonina-carboxiterminal-péptido I
Cd:	Cadmio
CPRE:	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
DE:	Desviación estándar
EM:	Edad media
ES:	Especificidad
FC:	Frecuencia cardíaca
FiO2:	Fracción inspirada de oxígeno
FN:	Falso negativo
FP:	Falso positivo
FR:	Frecuencia respiratoria
GOT/AST:	Glutamato-oxalacetato-transaminasa/aspartato-amino-transferasa
GPT/ALT:	Glutámico-pirúvico-transaminasa/alanino-amino-transferasa
h:	Horas
HLA:	Complejo mayor de histocompatibilidad
IL1-beta:	Interleucina 1- beta
IL-6:	Interleucina-6
IL-8:	Interleucina-8
IMC:	Índice de masa corporal
K:	Potasio
LDH:	Lactato deshidrogenasa
Lpm:	latidos por minuto
LR(+):	Razón de probabilidad positiva
m:	minuto
MEIA:	Enzimoinmunoensayo de micropartículas
mm Hg:	milímetros de mercurio

Na:	Sodio
NAG:	N-Acetilglucosaminidasa
°C:	Grados centígrados
P25:	Percentil 25
P75:	Percentil 75
PA:	Pancreatitis aguda
PAM:	Presión arterial media
PaO2:	Presión parcial de oxígeno
PAP:	Proteína asociada a pancreatitis
PCR:	Proteína C reactiva
PCT:	Procalcitonina
QL:	Cuartil inferior
QU:	Cuartil superior
RIA:	Radioinmunoensayo
RIC:	Recorrido intercuartil
ROC:	Receiver-operator characteristic curve
Rpm:	Respiraciones por minuto
SAPS:	Simply Acute Physiology Score
SE:	Sensibilidad
T:	Temperatura
TAP:	Péptido de activación del tripsinógeno
TC:	Tomografía computerizada
TNF- alfa:	Factor de necrosis tumoral- alfa
UI/L:	Unidades internacionales por Litro
VN:	Verdadero negativo
VP:	Verdadero positivo
VPN:	Valor predictivo negativo
VPP:	Valor predictivo positivo
vs:	Versus

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN.....	3
I.1.-DEFINICIÓN DE PANCREATITIS AGUDA. CONCEPTOS ACTUALES.....	3
I.2.-FACTORES PRONÓSTICOS EN PANCREATITIS AGUDA.....	5
I.2.1.- CRITERIOS PRONÓSTICOS MÚLTIPLES.....	6
Escala específica.....	6
Sistemas generales de evaluación de gravedad.....	10
I.2.2.- CRITERIOS UNIFACTORIALES.....	12
Factores clínicos con influencia en el pronóstico.....	12
Criterios pronósticos clínicos.....	12
Obesidad.....	12
Paracentesis y lavado peritoneal.....	13
Tomografía computerizada.....	13
Criterios hematológicos y bioquímicos únicos.....	15
I.2.3.- MARCADORES BIOLÓGICOS DE GRAVEDAD.....	15
A) SUSTANCIAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA	
DE LA PANCREATITIS AGUDA.....	15
-Péptidos de activación.....	15
-Antiproteasas.....	16
-Factores del complemento.....	16
-Marcadores de activación inmune.....	16
B) MARCADORES DE LESIÓN PANCREÁTICA	
-Fosfolipasa A2.....	17
-Ribonucleasa pancreática.....	17
-Metahemalbúmina.....	17
-Otros.....	17
C) REACTANTES DE FASE AGUDA	
-Proteína C reactiva.....	18
-Procalcitonina.....	18
I.3.-ALTERACIÓN TUBULAR RENAL EN LA PANCREATITIS AGUDA.....	22
I.3.1.-MARCADORES DE LESIÓN TUBULAR RENAL.....	23
I.3.2.-BETA 2-MICROGLOBULINA.....	24

II.- JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	25
III.- OBJETIVOS.....	26
IV.- PACIENTES Y MÉTODOS	
Diseño del estudio.....	27
Métodos.....	27
Análisis estadístico.....	28
V.- RESULTADOS	
V.1.- CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA MUESTRA.....	31
V.2.- PROCALCITONINA EN PANCREATITIS AGUDA.....	38
V.3.- PROCALCITONINA DENTRO DE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE EVOLUCIÓN CLÍNICA.....	38
V.4.-PROTEINURIA EN PANCREATITIS AGUDA.....	40
V.5.-PROTEINURIA SEGÚN LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA.....	41
V.6.-PROTEINURIA DENTRO DE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE EVOLUCIÓN CLÍNICA.....	44
V.7.-BETA 2-MICROGLOBULINA EN PANCREATITIS AGUDA.....	46
V.8.- BETA 2-MICROGLOBULINA SEGÚN LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA.....	47
V.9.-BETA 2-MICROGLOBULINA DENTRO DE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE EVOLUCIÓN CLÍNICA.....	49
VI.-DISCUSIÓN	
VI.1.-NECESIDAD DE UNA VALORACIÓN OBJETIVA Y TEMPRANA.....	51
VI.2.-PROCALCITONINA EN PANCREATITIS AGUDA.....	52
VI.3.-UTILIDAD CLÍNICA Y POSIBLE VALOR PRONÓSTICO DE LA PROTEINURIA Y DE LA BETA 2-MICROGLOBULINA EN PANCREATITIS AGUDA.....	55
VI.3.1.-MARCADORES DE LESIÓN TUBULAR RENAL.....	55
VI.3.2.-ALTERACIÓN TUBULAR RENAL EN LA PANCREATITIS AGUDA.....	56
VII.- CONCLUSIONES.....	59
VIII.- BIBLIOGRAFÍA.....	60
IX.- ANEXO.....	66

I.- INTRODUCCIÓN

I. 1.-DEFINICIÓN DE PANCREATITIS AGUDA. CONCEPTOS ACTUALES.

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, caracterizado clínicamente por dolor abdominal intenso y por el aumento de las enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa) en suero y orina. Frecuentemente tiene un curso benigno, pero en los casos graves puede conducir a estados de shock y fracaso multiorgánico potencialmente fatales.

Desde su descripción a mediados del siglo XIX, el concepto de PA ha evolucionado fundamentalmente en las últimas décadas. Así, en el simposium de Marsella en el año 1963 (1), la PA fue definida desde un punto de vista anatomopatológico y etiológico como PA y PA recidivante, y se consideró que si los factores desencadenantes se eliminaban, se producía la restitución completa tanto morfológica como funcional del páncreas. En la reunión de Cambridge de 1983 (2), influyeron otros factores como el descubrimiento de conocimientos fisiopatológicos y de las nuevas técnicas diagnósticas que iban surgiendo como la determinación de la amilasa o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Se elimina así el concepto de PA recidivante, definiéndose la PA como una enfermedad caracterizada por dolor abdominal típico, asociado a la elevación de las enzimas pancreáticas en sangre y orina, debida a una inflamación aguda de la glándula pancreática. Un año después, de nuevo en Marsella (3) se mantuvo la definición de PA propuesta en Cambridge, pero prestando especial atención a los aspectos histológicos, clasificando estos en distintos grados: *moderada*: necrosis de la grasa peripancreática y edema intersticial; y *grave*: necrosis de la grasa peri e intrapancreática, necrosis parenquimatosa y hemorragia. Se estableció que, aunque es infrecuente la progresión de pancreatitis aguda a crónica, las funciones endo y exocrinas del páncreas pueden verse dañadas tras una pancreatitis aguda en grado y duración variables. Por último, en septiembre de 1992, tuvo lugar una reunión de expertos de las distintas especialidades (gastroenterología, anatomía, medicina interna, anatomía patológica, radiología y cirugía) en Atlanta, EEUU, con el fin de tratar de establecer una clasificación clínica de la PA (4). En esta reunión y teniendo en cuenta criterios fundamentalmente clínicos y evolutivos, se establecieron una serie

de definiciones que actualmente rigen el vigor del lenguaje en que nos expresamos los investigadores de la enfermedad. Así, se define:

-Pancreatitis aguda: proceso inflamatorio agudo del páncreas, con afectación variable de tejidos adyacentes o de órganos lejanos.

-Pancreatitis aguda grave: es una pancreatitis aguda asociada a fallo multiorgánico y/o complicaciones locales como necrosis, absceso o pseudoquiste. El fallo multiorgánico supone la aparición de shock (presión arterial sistólica < a 90 mm Hg), insuficiencia respiratoria ($P_{aO_2} \leq 60$ mm Hg), insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dL tras rehidratación) o hemorragia digestiva (pérdidas hemáticas > 500 mL/24 horas).

-Pancreatitis aguda leve: pancreatitis aguda asociada a mínima disfunción orgánica y recuperación sin complicaciones.

-Colecciones líquidas agudas: aparecen de forma temprana en la evolución de la enfermedad, localizándose en o cerca del páncreas, careciendo siempre de pared de tejido de granulación. Suceden con frecuencia y suelen desaparecer de manera espontánea.

-Necrosis pancreática: caracterizada por áreas difusas o focales de parénquima pancreático no viable, asociándose típicamente con necrosis de la grasa peripancreática.

-Pseudoquiste: colección de jugo pancreático localizada en una pared de tejido fibroso o de granulación, que se da como consecuencia de una pancreatitis aguda, traumatismo o una pancreatitis crónica. Es la presencia de dicha pared lo que le distingue de la colección líquida. Para su formación se requiere de al menos 4 semanas desde el inicio de la pancreatitis.

-Absceso pancreático: colección circunscrita de pus, habitualmente próxima al páncreas, que contiene poca o ninguna necrosis pancreática, y que aparece como consecuencia de PA o traumatismo pancreático. Se desarrolla de forma tardía, a menudo más de 4 semanas tras inicio de la pancreatitis. Debe ser diferenciado de la necrosis infectada (desarrollo de la infección en el seno de la necrosis pancreática), la cual cursa con una mayor mortalidad y conlleva un tratamiento distinto.

En la reunión de Atlanta se desestimaron una serie de términos considerados confusos como flemón pancreático, pseudoquiste infectado, pancreatitis hemorrágica y pancreatitis aguda persistente. Se puede comprobar como esta clasificación es eminentemente clínica, y por tanto útil para la práctica

diaria. Todas las complicaciones anteriormente definidas pueden aparecer a lo largo de la evolución de la pancreatitis, por ello es preciso retrasar el diagnóstico clínico de gravedad hasta que la enfermedad ha concluido.

I. 2.- FACTORES PRONÓSTICOS EN PANCREATITIS AGUDA

El espectro clínico de la PA varía desde una enfermedad leve, que cede en pocos días con medidas terapéuticas sencillas hasta un cuadro grave, con fallo multiorgánico y evolución rápidamente fatal, habitualmente condicionado por la presencia de necrosis infectada. La evaluación clínica en el momento del ingreso tiene escasa capacidad predictiva. Sin embargo, la identificación temprana de las formas graves es importante, ya que algunas medidas terapéuticas parecen eficaces si se aplican tempranamente (CPRE con papilotomía, antibioterapia, nutrición enteral).

Con el objetivo de distinguir precozmente las formas graves de las leves, asociado a una valoración del pronóstico individual de los pacientes con PA, se utilizan varios sistemas de evaluación. El nivel de gravedad se ha establecido en función de escalas de puntuación que incluyen datos clínicos y analíticos. También se ha intentado establecer la gravedad a través de determinados marcadores bioquímicos, criterios clínicos aislados o exploraciones radiológicas.

Existen varias razones por las que se necesita disponer de un sistema de valoración pronóstica objetiva y temprana (5):

-La identificación precoz de las complicaciones potencialmente letales permite la aplicación de medidas de monitorización y tratamiento general del fallo orgánico; por otra parte recientemente se han introducido en la práctica clínica algunas medidas terapéuticas específicas, como la CPRE y la papilotomía endoscópica en caso de PA biliar grave o antibioterapia profiláctica en PA necrótica.

-Para realizar comparaciones entre diferentes series y tratamientos es importante clarificar el número de pacientes con una probable forma grave, basados en índices o factores pronósticos.

Hasta la fecha no existe un sistema que haya demostrado ser ideal en el pronóstico de los pacientes con PA (6).

Las características ideales deseables del marcador pronóstico en PA se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características deseables del marcador pronóstico en pancreatitis aguda.

Exactitud	Sensibilidad y valor predictivo positivo elevados
Precocidad	Eficaz en las primeras 24-48 h
Disponibilidad	Rapidez en su determinación (<4 h). Disponible en todos los hospitales
Fiabilidad	No observador-dependiente
Bajo coste	

Pérez-Mateo M. Pronóstico. En: Navarro S, Pérez-Mateo M, Guarner L. (Eds). Tratado de páncreas exocrino. Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2002: 159.

1.2.1.- CRITERIOS PRONÓSTICOS MÚLTIPLES

Escalas específicas

La primera escala de gravedad específica de la PA fue elaborada por Ranson en 1974 (7). Constituye un sistema de evaluación que utiliza 11 factores objetivos, a cada uno de los cuales se les atribuye un valor pronóstico significativo (Tabla 2). En 48 horas permite reconocer pacientes que morirán o desarrollarán complicaciones graves de su enfermedad, definiendo como casos graves aquellos episodios de PA con 3 o más de estos criterios.

La aplicación de este sistema descrito por Ranson, o cualquiera de sus modificaciones, como a continuación se expondrá es, actualmente, la alternativa clásica más empleada en la valoración pronóstica de la PA. El problema es que no permite la valoración al ingreso, ya que se precisan 48 h para la puntuación de algunos parámetros. Por este motivo se realizó la modificación, dentro de estos ítems, de los que deben realizarse al ingreso y los que deben realizarse al cabo de las 48 h, y además se establecieron escalas diferentes según se trate de pancreatitis de origen biliar o no biliar (8).

Posteriormente, Imrie *et al.* publicaron un sistema simplificado y modificado basado en 9 factores (9). La escala de Imrie es más sencilla, ya que presenta una serie de parámetros que se puntúan al ingreso pero, como la escala de Ranson, no permite una valoración de los casos que pueden presentar complicaciones posteriores. En un análisis posterior, Osborne *et al.* (10) observaron que la edad no era un factor que se asociara a la gravedad del proceso. Más recientemente, Blamey *et al.* (11) confirmaron el valor predictivo de 8 de los 9 criterios de Imrie, al excluir la actividad de la GOT. Estos sistemas constituyen el denominado **índice de Glasgow** (Tabla 3). Actualmente, la escala de Glasgow es la que tiene un uso más extendido, quedando la de Ranson limitada a EEUU. Sin embargo, ambas clasificaciones tienen una serie de desventajas como:

- Se necesitan medir demasiados factores, lo que las hace complejas en su manejo;
- para la recogida de todos los parámetros suelen transcurrir, como se ha dicho, 48 horas, tiempo en el que algunos pacientes ya han desarrollado algunas de las complicaciones de la enfermedad;
- ambas escalas son muy útiles en sus valores extremos, pero su valor pronóstico disminuye notablemente en los casos que suman de tres a cinco criterios;
- ninguna de las escalas son aplicables después de las primeras 48 horas;
- se desconoce con seguridad si son aplicables a PA no biliares o alcohólicas.

Tabla 2. Criterios de gravedad de Ranson.

	PA alcohólica ¹	PA biliar ²
<u>Al ingreso</u>		
Edad	>55 años	>70 años
Leucocitos	>16000/mm ³	>18000/mm ³
Glucemia	>200 mg/dL	>220 mg/dL
LDH	>350 U/L	>400 U/L
AST	>250 U/L	>250 U/L
<u>A las 48 horas</u>		
Descenso del hematocrito	>10%	>10%
Aumento del BUN	>5 mg/dL	>2 mg/dL
Calcemia	<8 mg/dL	<8 mg/dL
P _a O ₂	<60 mm Hg	-----
Déficit de bases	>4mEq/L	>5mEq/L
Secuestro estimado de líquidos	>6 L	>4L

0-2 criterios predice enfermedad leve.

¹Ranson JHC *et al.* Prognostics signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1974; 139: 69-81.

²Ranson JHC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. Ann Surg 1979; 189: 654-663.

Tabla 3. Criterios pronósticos de Glasgow.

	Imrie (1978) ¹	Osborne (1981) ²	Blamey (1984) ³
Factor pronóstico			
Edad	>55	–	>55 años
GPT	>100 U/L	>200 U/L	–
Leucocitos	>15000/mm ³	>15000/mm ³	>15000/mm ³
Glucemia	>10 mmol/L	>10 mmol/L	>10 mmol/L
Urea	>16 mmol/L	>16 mmol/L	>16 mmol/L
PaO ₂	<60 mm Hg	<60 mm Hg	<60 mm Hg
Calcemia	<2 mmol/L	<2 mmol/L	<2 mmol/L
Albuminemia	< 32 g/L	< 32 g/L	< 32 g/L
LDH	>600 U/L	>600 U/L	>600 U/L

A las 48 horas del ingreso.

0-2 criterios= Predice enfermedad leve.

≥3 criterios= Predice enfermedad grave.

¹Imrie CW *et al.* A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978; 65: 337-341.

²Osborne DH *et al.* Biliary surgery in the same admission for gallestone-associated acute pancreatitis. *Br J Surg* 1981; 68: 758-761.

³Blamey SL *et al.* Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-1346.

Sistemas generales de evaluación de gravedad

Otra posibilidad de evaluación pronóstica en PA consiste en aplicar los sistemas de cuantificación del grado de gravedad general en las enfermedades agudas (APACHE y SAPS) empleados habitualmente en las unidades de cuidados intensivos. El denominado APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II utiliza 12 parámetros a puntuar, cuantificando la edad y la presencia de enfermedades crónicas asociadas (Tabla 4) (12). Según esta clasificación se consideran PA graves a aquellas que cumplen más de 7 criterios, siendo leves el resto.

SAPS (Simply Acute Physiology Score) es un sistema muy similar al APACHE II, pero más simple. Sin embargo, no es tan eficaz como el APACHE II en el pronóstico de la PA (13).

Mediante estos sistemas se puede aportar una información útil acerca de la probable gravedad de la PA, de manera más precoz que los índices específicos hasta ahora empleados. Además, pueden ser recalculados en cualquier momento de la evolución de la enfermedad siendo útil para la monitorización del proceso. El mayor inconveniente, como el de todos los sistemas del multifactoriales, es la complejidad, lo que limitaría su uso a estudios de investigación.

Hasta la fecha no existen estudios que propongan la superioridad de unos de estos sistemas multifactoriales frente al resto.

Tabla 4. Sistema de clasificación de gravedad de la enfermedad APACHE II.

Variable	Intervalo anormal alto					Intervalo anormal bajo			
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
T rectal (°C)	≥ 41	39-40,9		38,5-39,9	36-38,4	34-55,9	32-33,9	30-31,9	≥ 29,9
PA M (mm Hg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
FC (lpm)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
FR (no ventilado o ventilado) (Rpm)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxigenación (mm Hg) FIO ₂ >0,5/AaDO ₂ FIO ₂ >0,5/PaO ₂	> 500	350-499	200-349		< 200				
pH arterial	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na sérico (nmol/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
K sérico (nmol/L)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,34	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérica* (mg/100 mL)	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (*1000/mL)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9	< 1	
Glasgow [§] : 15 menos el Glasgow actual									
Apertura de los ojos (O)			Respuestas motoras (M)			Respuestas verbales (V)			
Espontánea	4				Obedece órdenes	6	Orientado	5	
Al sonido	3				Localiza dolor	5	Confuso	4	
Al dolor	2				Retirada	4	Incoherente	3	
Ausente	1				Flexión	3	Ininteligible	2	
					Extensión	2	Ausente	1	
					Ausentes	1			

PAM: Presión arterial media. **FC:** Frecuencia cardiaca. **FR:** Frecuencia respiratoria. **FIO₂:** Fracción inspirada de oxígeno. **AaDO₂:** Gradiente alveolo-arterial de oxígeno. *****: (puntuación doble en caso de fracaso renal agudo). **§:** Clasificación de coma.

La puntuación del sistema APACHE II se efectúa mediante la suma de los puntos de las doce variables (acute physiologic score) más los puntos por edad (≤ 44 años: 0 puntos; 45-54: 2; 55-64: 3; 65-74: 5; ≥ 75: 6) y los correspondientes a enfermedades crónicas si el paciente tiene historia previa de insuficiencia orgánica grave o inmunodepresión (pacientes no quirúrgicos o en postoperatorios tras cirugía urgente: 5 puntos; pacientes en postoperatorios electivos: 2).

I. 2.2.- CRITERIOS UNIFACTORIALES

Factores clínicos con influencia en el pronóstico

La edad avanzada, las enfermedades asociadas en el momento del brote agudo y la etiología postoperatoria y post-CPRE son factores asociados con una mayor gravedad (5).

Criterios pronósticos clínicos

Los clínicos experimentados pueden predecir de forma correcta una PA grave en aproximadamente el 30% de los casos. Esta cifra aumenta hasta un 80% tras un periodo de 48 h de observación (14).

Se ha adjudicado valor pronóstico a algunos hechos clínicos como la existencia de fiebre, taquipnea, tetania, alteraciones en la radiografía de tórax (derrame pleural o infiltrados), intensidad del dolor abdominal a la palpación, masa abdominal y ascitis. Todos ellos se presentan en un porcentaje reducido de enfermos o tardan en aparecer (15). Lo mismo puede decirse de los signos de Grey-Turner o Cullen (equimosis en flancos o periumbilical), cuya presencia implica un pronóstico muy grave (37% de mortalidad).

La valoración clínica a pie de cama es rápida y sencilla pero está sometida a la subjetividad del explorador y no es útil en los estudios de investigación.

Obesidad

La obesidad caracterizada objetivamente por un índice de masa corporal (ICM) > 30 (peso en kg/altura en m^2) es, según algunos autores, un factor pronóstico fiable de evolución complicada (16).

La combinación del APACHE II con un índice de obesidad (IMC $>25-30$) mejora la precisión para establecer el pronóstico y constituye el denominado APACHE-0 (17) (Tabla 5).

Tabla 5. Predicción de gravedad mediante APACHE II comparada con APACHE-0.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Exactitud
APACHE II					
> 8	70%	78%	63%	84%	77%
> 9	68%	84%	71%	84%	80%
APACHE-0					
> 8	89%	79%	67%	94	82%
> 9	82%	86%	74%	91%	85%

Toh SKC et al. Apache -0. A new predictor of severity in acute pancreatitis. Gastroenterology 1996; 110: A437.

Paracentesis y lavado peritoneal

El aspecto y cantidad de líquido peritoneal, obtenido por punción en el momento del ingreso, también constituye un indicador precoz de gravedad en la PA. La demostración, mediante lavado peritoneal, de líquido ascítico hemorrágico se asocia a una mortalidad superior al 40%, pero se trata de una técnica invasiva y poco utilizada (18). La presencia de amilasa y lipasa parece tener significado de mal pronóstico (19).

Tomografía computerizada

La tomografía computerizada (TC) con administración de contraste endovenoso, es el método de elección para identificar la existencia de necrosis (20). Permite la delimitación y cuantificación de áreas de parénquima pancreáticos hipodensas o con ausencia de realce -hipovascularizadas-; mayores de 3 cm o que afecten a más del 30% del área del páncreas. Se acepta que la puntuación obtenida con la aplicación de la escala de Balthazar se correlaciona con el pronóstico (Tabla 6 y Figura 1) (21). Pero, actualmente se considera que las áreas de necrosis pueden tardar hasta 4 días en ponerse claramente de manifiesto. Por ello, aunque no hay datos publicados sobre la utilidad de la TC en las primeras 24 h de evolución para diagnosticar la necrosis o predecir gravedad, probablemente su sensibilidad fuera baja.

En definitiva, no todos los pacientes con PA precisan una TC con fines pronósticos, puesto que la naturaleza benigna de la mayoría de los casos puede

predecirse por criterios clínicos y bioquímicos. En la actualidad, existe un cierto grado de controversia sobre si el uso de la TC debe limitarse a un grupo seleccionado de pacientes, con criterios objetivos de gravedad, o puede justificarse su uso sistemático en la PA (22).

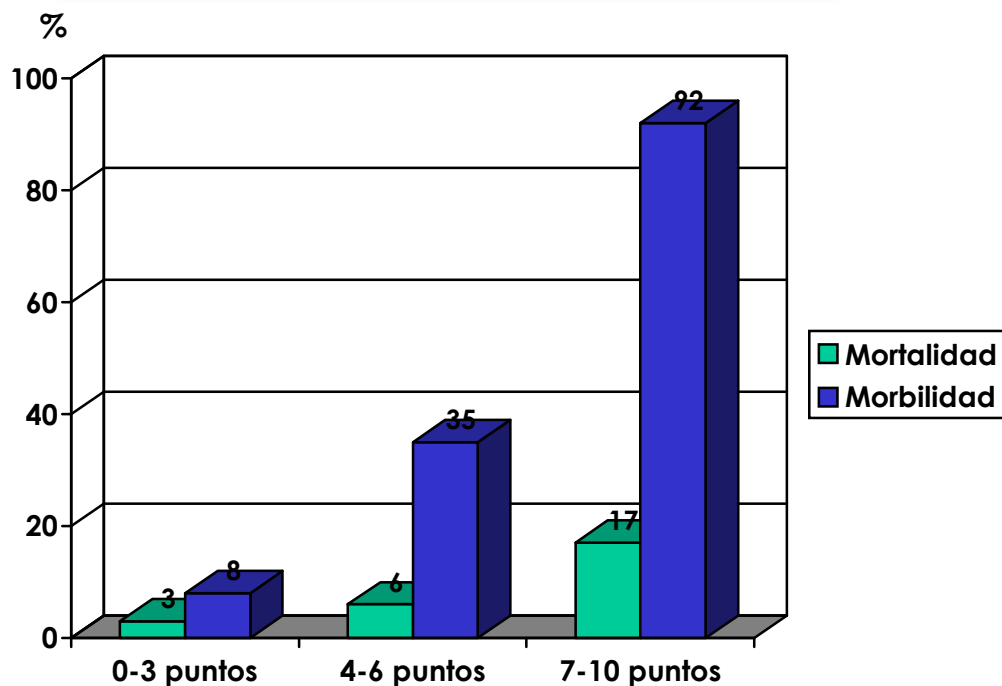
Tabla 6. Estadios de gravedad según las alteraciones en la TC.

Grado	Descripción	Puntos	Necrosis	Puntos
A	Normal	0	0	0
B	Afectación focal	1	<30%	2
C	Extensión peripancreática	2	30-50%	4
D	Una colección líquida	3	>50%	6
E	Dos o más colecciones o absceso	4		

Índice de gravedad de acuerdo a la TC. Máxima puntuación= 10.

Balthasar E *et al.* Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990; 174: 331-336.

Figura 1. Porcentaje de mortalidad y morbilidad según el índice de gravedad en la TC.



Criterios hematológicos y bioquímicos únicos

Se ha comunicado el valor pronóstico de diversas alteraciones analíticas aisladas: Hematocrito, recuento de leucocitos, plaquetas, estado de coagulación, glucemia, urea y creatinina, calcemia, gases arteriales, pH, enzimas hepáticas (7, 9, 14, 23-27). La mayoría de los marcadores únicos no permiten identificar los pacientes de alto riesgo. Su valor es mayor cuando se integran en los sistemas multifactoriales. Se ha sugerido que una combinación sencilla de datos al ingreso (glucemia > 11mmol/L y/ o urea > 7,4 mmol/L) podría tener una sensibilidad y especificidad semejante al sistema multifactorial de Imrie. Sin embargo, estudios posteriores no confirmaron estos hallazgos. Asimismo, se ha comunicado que la asociación de creatinina sérica > 2 mg/dL y alteraciones en la radiografía de tórax, ofrece una predicción fiable de muerte en PA (28).

I. 2.3.- MARCADORES BIOLÓGICOS DE GRAVEDAD

Los marcadores biológicos utilizados en la evaluación pronóstica de la PA, pueden analizarse agrupándolos en tres apartados fundamentales: A) sustancias involucradas en la fisiopatología de la PA; B) sustancias que se liberan de manera secundaria al desarrollo de necrosis y/ o hemorragia en el tejido acinar pancreático; y C) parámetros inespecíficos reflejo de la intensidad del proceso inflamatorio, fundamentalmente, los denominados reactantes de fase aguda, cuyo máximo representante es la proteína C reactiva.

A) SUSTANCIAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA PA

Péptidos de activación

Los péptidos de activación son moléculas que se desprenden de las proenzimas pancreáticas cuando pasan a su forma activa. Recientemente se ha prestado una atención especial al valor pronóstico de los valores urinarios del péptido de activación del tripsinógeno-TAP- (29) y de la carboxipeptidasa B-CAPAP- (30). Ambas sustancias reflejan el grado de activación de proenzimas, que representa el fenómeno más temprano en el desarrollo de la PA. Si bien el valor predictivo negativo (VPN) de ambas determinaciones es muy elevado, el valor predictivo positivo (VPP) es más discreto, aunque apreciablemente mejor con

CAPAP. Este hecho, junto a una técnica de determinación más sencilla (el CAPAP es un radioinmunoensayo competitivo y el TAP un inmunoensayo en fase sólida), hacen que el CAPAP se deba tener en cuenta como marcador de gravedad potencialmente útil.

Antiproteasas

Se ha estudiado el valor pronóstico de la **alfa 2-macroglobulina**. Esta antiproteasa se consume al inhibir las proteasas circulantes. Asimismo, también se ha relacionado el pronóstico de los pacientes con PA con los niveles de **alfa 1-antitripsina**, considerada por muchos autores como reactante de fase aguda y que exhibe un patrón de respuesta similar al de la proteína C reactiva, aumentando sus niveles en la fase inicial de la pancreatitis.

Tanto la disminución de la concentración sérica de alfa 2-macroglobulina como la elevación de la alfa 1-antitripsina, se relacionan con la gravedad del ataque de pancreatitis en una fase relativamente precoz de la evolución (día 2-5) (31-32). Sin embargo, la diferencia entre las formas graves y leves de la enfermedad, en el momento del ingreso no llegan a ser significativas (33).

Factores del complemento

Distintos factores proteolíticos participan en el proceso inflamatorio. Se ha descrito que el consumo de factores del complemento es más importante en PA grave (34). También se ha relacionado con la evolución de la PA otros sistemas como la coagulación o bradicininas (35- 36).

Marcadores de activación inmune

Son numerosos los mediadores y marcadores inflamatorios que se han asociado de forma significativa con la presencia de complicaciones en la PA (37-38). Las citoquinas pro-inflamatorias IL1-beta, IL-6 e IL-8 presentan su máxima elevación dentro de las primeras 24 h de evolución de la enfermedad y discriminan adecuadamente las formas leves de las graves. Por contra, los resultados con el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) han sido discrepantes, debido, probablemente a su liberación variable e intermitente. Los receptores solubles del TNF-alfa parecen tener una relación más constante con el pronóstico.

La determinación de la **elastasa granulocítica o polimorfonuclear** (indicador de la activación de los neutrófilos) en plasma constituye un buen marcador precoz de gravedad. En el día 1º de evolución, es considerada por algunos autores como la variable más discriminante de la gravedad de la PA (33).

En cualquier caso, las dificultades técnicas condicionan que estas determinaciones no sean de aplicación para uso rutinario.

B) MARCADORES DE LESIÓN PANCREÁTICA

Se ha estudiado algunos marcadores con el fin de identificar necrosis pancreática. Los niveles de las enzimas clásicas, amilasa y lipasa, son útiles para el diagnóstico pero en absoluto para el pronóstico.

Fosfolipasa A2

Esta enzima es producida por el páncreas en forma de precursor inactivo. A su propiedad detergente se le atribuye la capacidad de causar necrosis pancreática por coagulación y varias complicaciones sistémicas graves. Niveles elevados se han relacionado con el desarrollo de complicaciones pulmonares-SDRA-, necrosis pancreática e infección de ésta y, por tanto, con la gravedad. Sin embargo, su utilidad clínica se ha visto obstaculizada por problemas metodológicos -dificultades técnicas- y falta de especificidad comprobada en el SDRA o sepsis que, producen también un aumento de la actividad catalítica de la enzima (39). Determinadas células inflamatorias como neutrófilos y macrófagos contienen o secretan fosfolipasa A2: posiblemente una proporción de fosfolipasa A2 determinada en suero tenga un origen no pancreático.

La ribonucleasa pancreática (40), un enzima intracelular que se libera tras la muerte celular, es un indicador de necrosis pancreática. La metahemalbúmina (41), producto de la unión de la albúmina circulante de los grupos hemo, resultantes de la acción de las proteasas pancreáticas, es indicador de PA hemorrágica. Sin embargo, este grupo de marcadores carece de sensibilidad y problemas metodológicos para su determinación hacen que la utilidad clínica sea muy limitada.

Tampoco la proteína asociada a pancreatitis (PAP) ni la hidrolasa del éster carboxílico han confirmado las perspectivas iniciales (42).

C) REACTANTES DE FASE AGUDA

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda, sintetizada por el hígado en respuesta fundamentalmente a la IL-6. Esto hace que la producción de PCR sea tardía con respecto a la mayoría de los mediadores inflamatorios arriba referidos, obteniendo su máxima eficacia a las 48-72 h del inicio del cuadro (37). Esta dificultad, no obstante, se ve compensada por su sencilla determinación y el estar disponible en todos los laboratorios, lo que hace que su utilización esté muy extendida. Además a diferencia de otros sistemas pronósticos multifactoriales, permite una monitorización continua de la gravedad de la pancreatitis.

Han sido varios los estudios que han comprobado su valor en la predicción de la gravedad de la PA. El principal problema radica en que el pico máximo en su concentración aparece tardíamente en el curso de la evolución respecto a otros marcadores, y los valores de corte sugeridos por los autores varían desde 80 a 210 mg/L (43).

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es una proteína de 116 aminoácidos con una masa molar de 13000 dalton codificado por el gen Calc-1 junto con la calcitonina y la catacalcina. La función y la regulación de esta proteína son diferentes de los otros productos del gen (44). La escisión enzimática de la PCT dará lugar tres péptidos: catacalcina, calcitonina y fragmento N-terminal (Figura 2). Su sitio de producción, en caso de sepsis, no corresponde a las células C del tiroides y permanece aún desconocido. Se sabe que se sintetiza como respuesta a las endotoxinas bacterianas y es inducida por la IL-6 y el TNF (citoquinas pro-inflamatorias). Por el contrario, la PCT no es inducida por la inflamación derivada de infecciones virales o por otras de distinta etiología. Su función, en el contexto de una reacción inflamatoria aguda sería el de modular la producción de eicosanoides, e incluso, su acción sería similar a la de algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos como los salicilatos, inhibiendo las cicloxigenasas 1 y 2 (45).

El interés clínico de la PCT radica en el hecho de que, como respuesta a una infección bacteriana generalizada, incrementa su síntesis hasta cientos de veces sus valores basales, es decir se comporta como una proteína reactante de fase aguda (46-48). Según diferentes autores, su sensibilidad y especificidad diagnósticas son mayores a las de otras proteínas reactantes de fase aguda

utilizadas habitualmente para el diagnóstico y pronóstico de la sepsis bacteriana: proteína C reactiva y seroamiloide A (38).

Por su elevación precoz en el curso del proceso inflamatorio y su vida media larga (20-30 h) hacen de ésta un posible candidato a marcador precoz en la predicción de la gravedad de la PA.

Además, existen evidencias recientes de que la PCT podría jugar un papel como parte del proceso inflamatorio y tener influencias adversas en curso de la enfermedad. En modelos de sepsis en animales, la administración intravenosa de PCT incrementa notablemente la mortalidad mientras que la administración profiláctica o terapéutica de antisuero neutralizador de la PCT reduciría significativamente la mortalidad (49). La PCT actuaría como un mediador secundario amplificando, pero no iniciando, la respuesta inflamatoria sistémica. La inmunoneutralización de la PCT podría, entonces tener un potencial papel terapéutico en la PA, si bien se requiere de investigaciones adicionales, particularmente por las dificultades del inicio de la terapia en estadios muy precoces de la enfermedad.

Existen dos métodos para su determinación: un inmunoensayo cuantitativo de quimioluminiscencia (Lumitest® PCT) y otro, de reciente aparición, es semicuantitativo con tira reactiva y lectura colorimétrica. Este último test alcanza 90-92% de la sensibilidad diagnóstica y 92-98% de la especificidad cuando se compara con el uso clínico del test cuantitativo (50).

Se ha estudiado la PCT en relación con la PA, publicándose su valor en la identificación de la etiología biliar de la enfermedad (51), pancreatitis post-CPRE (52), discriminación de la necrosis infectada (53) y utilizando el método semicuantitativo, un estudio publicado recientemente, describe buenos resultados en la evaluación del pronóstico de la PA (54).

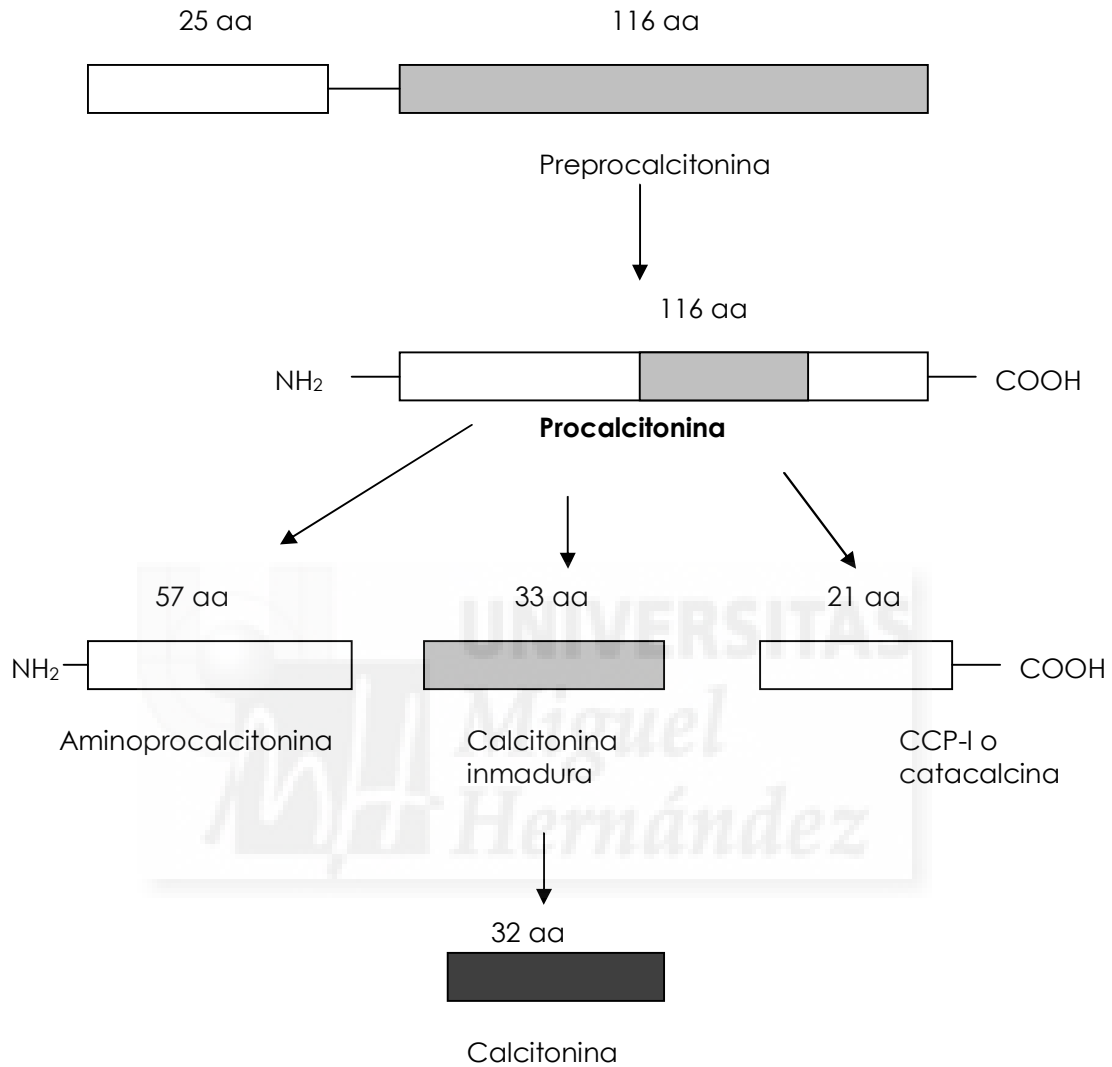
Rau y colaboradores hallaron concentraciones de PCT que fueron más altas en pacientes con necrosis pancreática infectada respecto a aquellos pacientes con necrosis estéril (53). En contraste, en un estudio reciente publicado por Müller *et al.* se demuestra que la PCT no es útil para la predicción precoz de la infección de la necrosis pancreática; si bien este parámetro diferenciaba adecuadamente entre pancreatitis edematosa y necrotizante (55).

Recientemente, Kylänpää-Back y colaboradores, basándose en el test semi-cuantitativo, describen buenos resultados en la predicción precoz de la pancreatitis aguda grave. La sensibilidad y la especificidad del test rápido fue

superior a la proteína C reactiva, APACHE II y la escala de Ranson en la predicción de la PA grave (54).

Un trabajo publicado en el año 2003 por Ammori *et al.* concluye que un nuevo radioinmunoensayo (RIA) para determinar precursores de la calcitonina en plasma el día de ingreso predice la gravedad de la pancreatitis con mayor seguridad, con respecto al sistema APACHE II (56).



Figura 2. Preprocalcitonina, procalcitonina y fragmentos(*).

(*) Vía metabólica de la calcitonina. **aa** :aminoácidos; **CCP-I**: calcitonina-carboxiterminal-péptido-I. Meisner M: Procalcitonin: a new, innovative infection parameter: biochemical and clinical aspects. 3rd ed. New York: Georg Thieme- Verlag, 2000.

I. 3.- ALTERACIÓN TUBULAR RENAL EN LA PANCREATITIS AGUDA

Se ha comprobado que la PA da lugar a una disfunción generalizada e inespecífica del túbulo renal proximal (57). Esto da lugar a una disminución de la reabsorción de determinadas proteínas filtradas, especialmente de bajo peso molecular, causa de la microproteinuria característica que se presenta durante la fase aguda de la enfermedad (58). Según algunos autores, la presencia de esta proteinuria de patrón tubular puede llegar a ser un indicador de PA, más sensible que la elevación del cociente Cam/Ccrea (aclaramiento renal amilasa/creatinina) (59).

Este tipo de perturbación tubular renal que se produce parece ser de tipo funcional, y no se asocia a ninguna anomalía morfológica tubular detectable. La lesión o disfunción tubular en PA puede ser debida a varios mecanismos patogénicos:

1) Llegada al riñón, vía flujo sanguíneo, de gran cantidad de proteínas especialmente de bajo peso molecular, normales o patológicas en su naturaleza, liberadas por el páncreas durante el proceso inflamatorio del mismo (58, 60-61).

2) Alteración de los lisosomas del túbulo renal que puede relacionarse de forma directa con la activación de los lisosomas pancreáticos que participan en la enfermedad a nivel local (62).

3) La lesión tubular renal en PA podría ser también una lesión totalmente inespecífica, resultado de un efecto vascular secundario a la hipoxia y la hipovolemia propias de la enfermedad, que se acompañan de una alteración en el flujo sanguíneo a nivel renal (58, 61).

4) Finalmente, el efecto directo sobre el riñón de sustancias tóxicas exógenas, como el etanol, podría ser tomado en consideración (60).

Independientemente del mecanismo fisiopatológico, es de especial interés la posible utilidad clínica de este fenómeno como sistema pronóstico en el manejo clínico de la enfermedad. Dado que la lesión tubular renal puede atribuirse a la llegada al riñón de grandes cantidades de proteínas pancreáticas, normales o patológicas, el grado de disfunción tubular que se produce puede relacionarse con el grado de afectación glandular en la PA. Por lo tanto, la proteinuria de la PA puede relacionarse a su vez con la gravedad de la misma y tener valor pronóstico (63).

I. 3.1.- MARCADORES DE LESIÓN TUBULAR RENAL

En la orina disponemos de tres tipos de marcadores de lesión tubular renal: a) proteínas plasmáticas de elevado peso molecular como la beta 2-glicoproteína y la albúmina, b) enzimas lisosomales de origen tubular renal, como la N-Acetilglucosaminidasa (NAG) y la beta-glucuronidasa; y c) proteínas plasmáticas de bajo peso molecular como la alfa 1-microglobulina y la beta 2-microglobulina.

Los dos primeros grupos son indicativos de lesión anatómica a este nivel, mientras que las proteínas de bajo peso molecular se suelen asociar generalmente a disfunción tubular (60).

La utilización de marcadores de lesión tubular renal de proteínas de elevado peso molecular como la beta 2-glicoproteína-1 (apolipoproteína H) presenta como ventajas la sensibilidad igual o superior al resto de marcadores y la precocidad y estabilidad (la beta 2-microglobulina no se detecta en orina alcalina); pero su mayor inconveniente es la inespecificidad de la alteración tubular renal, ya que su excreción también se encuentra elevada en lesión glomerular, tipo síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica (64).

Lo anterior, hace que el principal papel, como marcador de lesión tubular renal, recaiga sobre las proteínas de bajo peso molecular tipo beta 2-microglobulina. A pesar de que concentraciones excretadas marcadamente en exceso de beta 2-microglobulina tampoco son específicas de lesión tubular, y pueden observarse en enfermedades glomerulares con disfunción tubular secundaria, esto no es lo habitual (64). En cualquier caso, la microproteinuria y la enzimuria lisosomal son generalmente observadas como signos precoces en las entidades donde la afectación fundamental se produce a nivel tubular proximal, y la disfunción glomerular se considera un signo tardío de una más grave afectación renal (65).

I. 3.2.- BETA 2-MICROGLOBULINA

Es una proteína de peso molecular de 11800 dalton que fue aislada por primera vez por Berggard *et al.* en 1964 a partir de orinas de pacientes con enfermedad de Wilson, intoxicación por Cd, ambas condiciones caracterizadas por cursar con daño tubular renal (66). La beta 2-microglobulina comprende la cadena ligera del antígeno principal de histocompatibilidad (HLA) y se encuentra en la superficie de la mayoría de las células nucleadas. En su calidad de componente del HLA, la beta 2-microglobulina está presente en concentraciones especialmente altas en la superficie de los linfocitos. Aunque presenta homología en la secuencia de aminoácidos con las proteínas de la familia de las microglobulinas, su papel inmunológico está por dilucidar.

La beta 2-microglobulina se encuentra en el suero y en la orina de los individuos normales, atraviesa con rapidez la membrana glomerular y es reabsorbida y degradada en el túbulo proximal (67-68). En consecuencia, la disfunción tubular renal produce concentraciones urinarias elevadas de beta 2-microglobulina, que constituye un criterio útil para diferenciar tubulopatías proximales de las enfermedades renales glomerulares.

La simplicidad de su determinación y su amplia disponibilidad en los laboratorios de urgencias podría hacer de estos parámetros candidatos firmes como marcadores pronósticos de la gravedad en la práctica clínica diaria.

II.- JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La PA es una enfermedad sistémica que en la mayoría de los casos evoluciona favorablemente pero puede presentar complicaciones locales o sistémicas, con una alta mortalidad.

Dado que no se dispone de un tratamiento ideal en el episodio agudo, parece conveniente por tanto, identificar precozmente a aquellos pacientes que puedan evolucionar mal y que podrían beneficiarse de una actitud terapéutica intensiva.

La PCT ha sido introducida como marcador temprano de inflamación sistémica, especialmente causada por infección bacteriana. Existen dos métodos para su determinación en suero. Recientemente, se han descrito buenos resultados con el método semicuantitativo en la predicción precoz de la gravedad de los pacientes con PA.

Por otra parte, la pancreatitis aguda induce de forma precoz una disfunción de la célula tubular proximal que implica una disminución de la reabsorción de proteínas, con el consiguiente aumento de su excreción urinaria.

La alteración producida a nivel del túbulo renal en la PA puede ser debida a la llegada al riñón de gran cantidad de sustancias (proteínas, enzimas, etc.) normales o patológicas, liberadas por el páncreas en el proceso inflamatorio. La cantidad de estas sustancias que llega al túbulo renal podría depender del grado de lesión pancreática.

HIPÓTESIS:

II.1.- *La procalcitonina (PCT), marcador sensible de infección bacteriana y de respuesta inflamatoria sistémica, se halla elevada en el suero de estos pacientes que presentarán complicaciones y tiene utilidad clínica en el pronóstico temprano de la pancreatitis aguda.*

II.2.- *Los niveles de proteínas y de beta 2-microglobulina urinarias se relacionan con la gravedad del proceso, teniendo valor pronóstico.*

III.-OBJETIVOS

1.- Valorar el potencial uso clínico de la determinación semicuantitativa de los niveles de procalcitonina en suero del primer día de hospitalización como sistema pronóstico temprano de gravedad en pacientes con pancreatitis aguda.

2.- Estudiar el perfil evolutivo y valor pronóstico de la concentración de proteína en orina y de beta 2-microglobulina urinaria, como marcador de lesión tubular renal, en pacientes con pancreatitis aguda.



IV.- PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional de tipo prospectivo en el que se incluyeron 51 pacientes diagnosticados de PA que fueron ingresados en la sección de Digestivo, Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante.

Pacientes

Se consideró como *criterio de inclusión* en el estudio, pacientes con PA de igual o menos de 24 horas desde el comienzo de los primeros síntomas.

El *diagnóstico* de PA se definió por: a) presencia de dolor abdominal compatible más una elevación de la concentración de la amilasa sérica de al menos tres veces el límite superior al intervalo de referencia (en el laboratorio del hospital: 330 UI/L), una vez excluidas otras causas de dolor abdominal, b) evidencia de inflamación de la glándula pancreática por medio de técnicas de imagen y/o de cirugía.

Fueron *excluidos del estudio* aquellos pacientes con patología propia de pancreatitis crónica. También se excluyeron las elevaciones de la amilasa sérica debidas a otras etiologías, y otras patologías que forman parte del diagnóstico diferencial de PA: úlcus péptico, colecistitis, oclusión intestinal, isquemia mesentérica, infarto agudo de miocardio y patología pleuropulmonar basal, principalmente.

Criterios de gravedad

La pancreatitis fue definida como **grave** de acuerdo con los criterios de la clasificación de Atlanta (4), que la define como aquella forma de enfermedad en que el paciente fallece, o se asocia con fallo de órganos y/ o presencia de complicaciones locales como necrosis, absceso o pseudoquiste. La PA fue considerada **leve**, en aquellos casos que evolucionaron sin complicaciones o con mínima disfunción de órganos.

Métodos

A los pacientes incluidos en el estudio se les extrajo una muestra de sangre el 1º día y se recogió una muestra de orina aislada los días 1º, 2º y 3º de hospitalización.

En un subgrupo de 25 pacientes de los totales, las muestras de sangre y orina correspondientes al 1º día de hospitalización pudieron obtenerse dentro de las primeras 24 horas desde el comienzo de los síntomas.

Las muestras de suero se recogieron en tubos de vacío con gel separador y las de orina (sin ningún tipo de aditivo) de todos los pacientes incluidos en el estudio se congelaron (-20°C) hasta el momento de su procesamiento analítico.

Determinaciones analíticas

PROCALCITONINA

La PCT se determinó en suero del 1º día de hospitalización con un test inmunocromatográfico en fase sólida (PCT®-Q, BRAHMS Diagnostica). Este test utiliza un anticuerpo monoclonal anti-catacalcina conjugado con oro coloidal (como trazador) y un anticuerpo policlonal anticalcitonina (fase sólida). Se pipetea 200 µl de muestra en el dispositivo y tras un periodo de incubación de 30 minutos y a una concentración $\geq 0,5$ ng/mL se desarrolla una banda roja. La intensidad del color es directamente proporcional a la concentración de PCT en la muestra. Se compara con una escala de referencia visual, que permite la clasificación en cuatro categorías:

0,5 ng/mL $\geq 0,5$ ng/mL ≥ 2 ng/mL ≥ 10 ng/mL

El trazador no unido se desplaza por capilaridad hacia la zona de control, desarrollándose una segunda banda, indicativa del correcto funcionamiento del sistema del dispositivo.

Las muestras de suero se descongelaron una sola vez antes de su análisis y fueron manejadas de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

En el presente estudio se ha considerado como resultado positivo concentraciones $\geq 0,5$ ng/mL tras 30 minutos de incubación a temperatura ambiente (18-30 °C).

PROTEINURIA Y CREATININA

La proteinuria y la creatinina se determinaron en el analizador automático Hitachi 717 (Roche).

La proteína urinaria se determinó por el método del cloruro de benzatonio en medio básico, que produce una turbiedad más estable que aquella observada con otros métodos turbidimétricos (ácido tricloroacético o el sulfosalicílico) y presenta una reactividad similar a la albúmina y a la gamma-globulina. El coeficiente de variación intraserie corresponde a 5,2 % y el interserie a 3,8 %, según

las instrucciones del fabricante. El intervalo de medición es de 6 a 200 mg/dL. El límite inferior de detección es de 6 mg/dL.

La creatinina urinaria se cuantifica con test color enzimático basado en la probada determinación de sarcosina tras la conversión merced a la acción de la creatininas, creatinasa y la sarcosina-oxidasa seguida por la medición del peróxido de hidrógeno formado por una reacción modificada según Trinder. El coeficiente de variación intraserie de 0,8 % y día-día: 2,1 %, según las instrucciones del fabricante.

BETA 2-MICROGLOBULINA

La beta 2-microglobulina se determinó en orina mediante un enzimoimmunoensayo de micropartículas (MEIA) adaptado al autoanalizador AXSYM® (Abbott). Las muestras de pacientes con un valor de beta 2-microglobulina superior a 4000 µg/L fueron reanalizadas siguiendo el protocolo de dilución al 1:10. La sensibilidad del ensayo es de 1,02 µg/L.

Tanto la proteína como la beta 2-microglobulina urinarias se han ajustado por la concentración de creatinina en orina, expresándose los resultados de la proteína en orina en miligramos por gramo de creatinina (mg/g de creatinina) y la beta 2-microglobulina en microgramos por miligramos de creatinina (µg/mg de creatinina).

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los resultados se ha realizado utilizando el programa SPSS 10 (Statistical Package for the Social Sciencies/PC+ TM, Chicago, Illinois, EEUU).

Los resultados del test de PCT se dispusieron en tablas de contingencia de dimensión 2*2, en función de la gravedad de la pancreatitis. Se clasificó el número de pacientes con PA que siendo grave presentaron el test de PCT positivo: verdaderos positivos (VP), negativo: falsos negativos (FN) y casos leves de PA presentaban un test negativo: verdaderos negativos (VN) o bien positivo: falsos positivos (FP). La proporción o número de pacientes correcta o incorrectamente clasificados por el test de PCT se analizó con la prueba de la *chi-cuadrado* o en su caso aplicando el *test exacto de Fisher*. Se calculó la sensibilidad (SE), especificidad (ES), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) así como la razón de verosimilitud positiva [LR(+)] de este marcador.

La descripción de las variables estudiadas en orina se realiza por medio de las medianas y los percentiles 25 y 75. Estas variables se han representado mediante

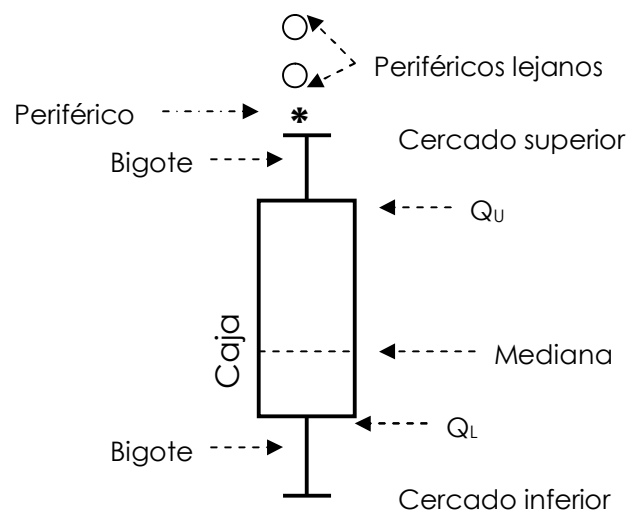
gráficos de caja (Figura 3). En el centro se representa la mediana de la distribución. Los extremos de la caja son los cuartiles superior e inferior Q_U y Q_L , por lo que el 50% central de los datos está en los extremos de la caja. Podemos ver la variabilidad de los datos a partir de la longitud de la caja, la mediana nos da una estimación de la tendencia central y la localización de esta última nos dice si los datos están o no sesgados positiva o negativamente. Las líneas fuera de los lados son los bigotes. El recorrido intercuartil (RIC) se define como $Q_U - Q_L$. Un escalón es 1,5 veces este valor, es decir, 1,5 longitudes de la caja. El extremo del bigote (que puede tener o no tener ese pequeño segmento perpendicular) corresponde al cercado interior. El cercado exterior, que habitualmente no se dibuja, está dos escalones más allá del cuartil, es decir es igual a 3,0 veces el recorrido intercuartil. Los datos que quedan entre los cercados se denominan periféricos y los que están más allá de los cercados exteriores, periféricos lejanos.

La prueba U de Mann-Whitney se ha empleado para la comparación de variables cuantitativas entre grupos que no se ajustaron a la distribución normal.

Las diferencias se consideraron significativas cuando la p fue inferior a 0,05.

Mediante curvas ROC (receiver-operator characteristic curve) se obtuvieron los puntos de corte para ambos parámetros, que con una alta sensibilidad alcanzaban la mayor especificidad posible.

Figura 3. Anatomía de un gráfico de caja.



V.- RESULTADOS

V .1.-CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Se estudiaron 51 pacientes con PA: 26 hombres y 25 mujeres, edad media \pm desviación estándar (EM \pm DE): $59,6 \pm 16,7$ años. Quince casos (29,4%) de PA fueron graves y 36 leves. La etiología más frecuente de la PA fue biliar (60,1%).

Dentro del grupo de las pancreatitis graves, las complicaciones locales fueron: 8 necrosis pancreáticas (3 infectadas), 3 pseudoquistes y 1 absceso. Dentro de las complicaciones sistémicas encontramos: 6 casos de insuficiencia renal, 6 con insuficiencia respiratoria y 3 con hemorragia digestiva. Seis pacientes del estudio murieron a consecuencia de las complicaciones de la PA.

La Tabla 7 resume las características de los pacientes con PA incluidos en el estudio.

En las Figuras 4 a 8 pueden observarse las características epidemiológicas y clínicas del subgrupo de 25 pacientes (EM \pm DE: 63 ± 15 años) cuya primera muestra de suero y orina pudieron obtenerse dentro de las primeras 24 horas de evolución clínica.

Tabla 7. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con pancreatitis aguda(*).

n	51
Edad (media±DE) (años)	59,6 ± 16,7
Hombres/mujeres	26/25
Etiología	
Biliar	31 (60,1%)
Idiopática	13 (25,5%)
Alcohol	3 (6%)
Otros (post-CPRE, hipertrigliceridemia, etc)	4 (8%)
Complicaciones locales	
Absceso	1 (2%)
Pseudoquiste	3 (6%)
Necrosis	8 (15,6%)
Complicaciones sistémicas	
Insuficiencia renal	6 (11,7%)
Insuficiencia respiratoria	6 (11,7%)
Hemorragia digestiva	3 (6%)
Muerte	6 (11,7%)

(*Los resultados de las variables cualitativas son expresados en valores absolutos y porcentajes referidos al total de los pacientes con pancreatitis aguda; **n**: número de pacientes con pancreatitis aguda estudiados.

Figura 4. Distribución por gravedad del subgrupo de 25 pacientes con pancreatitis aguda cuya primera muestra de suero y de orina fue recogida dentro de las primeras 24 horas desde el comienzo de los síntomas.

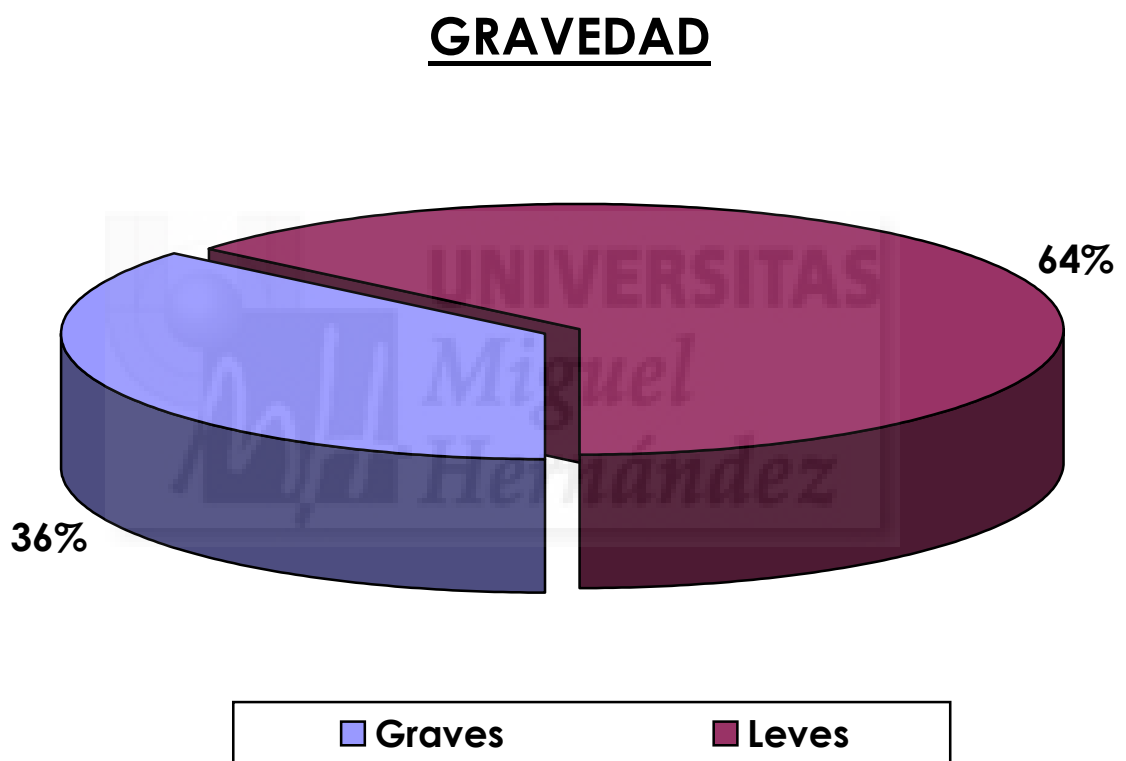


Figura 5. Distribución por sexos del subgrupo de 25 pacientes cuya primera muestra de suero y de orina fue recogida dentro de las primeras 24 horas desde el comienzo de los síntomas.

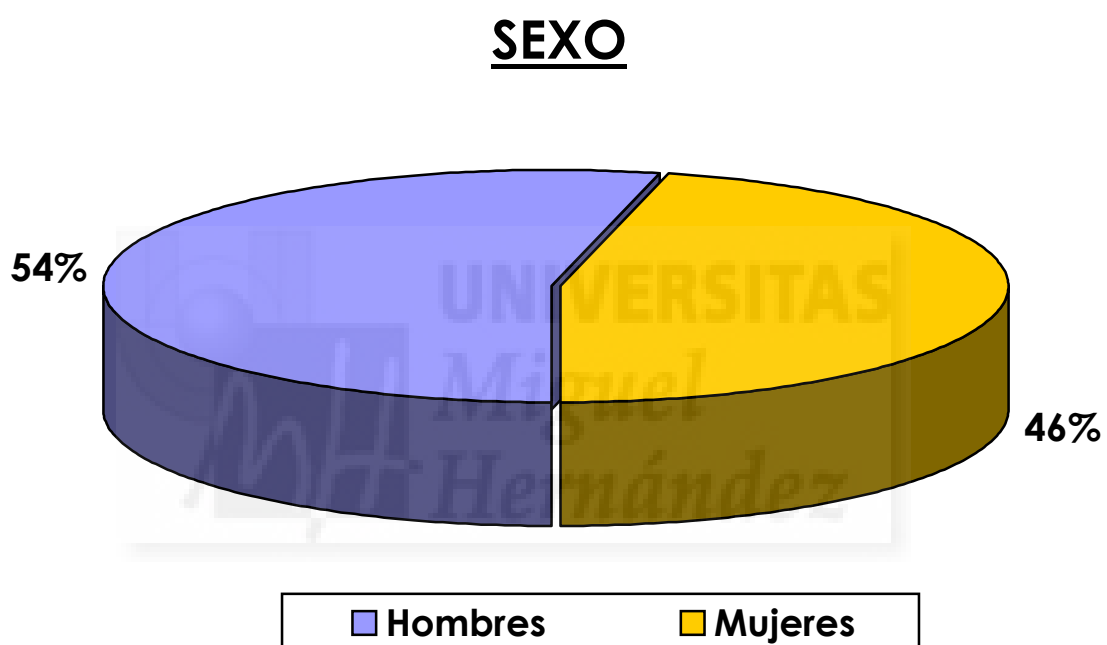


Figura 6. Etiología de la pancreatitis aguda del subgrupo de 25 pacientes cuya primera muestra de suero y orina fue recogida dentro de las primeras 24 horas desde el comienzo de los síntomas.

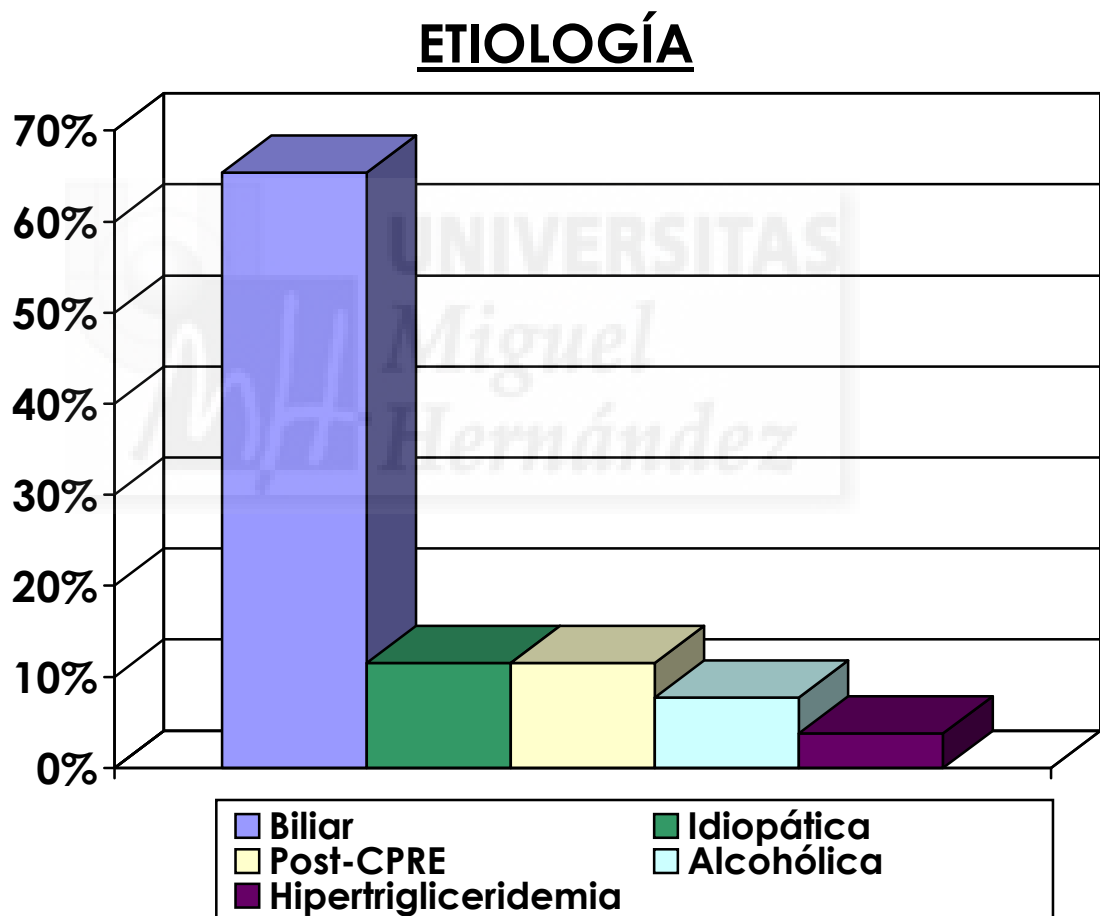


Figura 7. Complicaciones locales del subgrupo de 25 pacientes cuya primera muestra de suero y orina fue recogida dentro de las primeras 24 horas desde el comienzo de los síntomas.

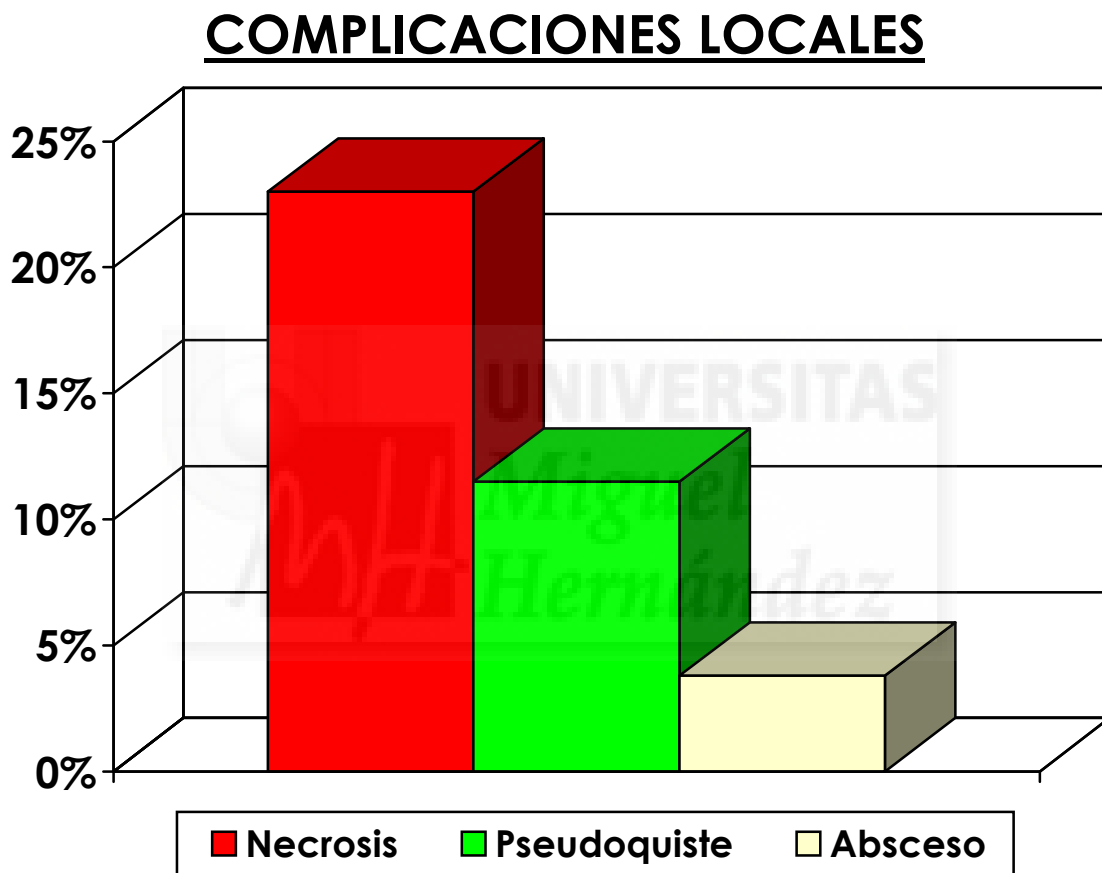
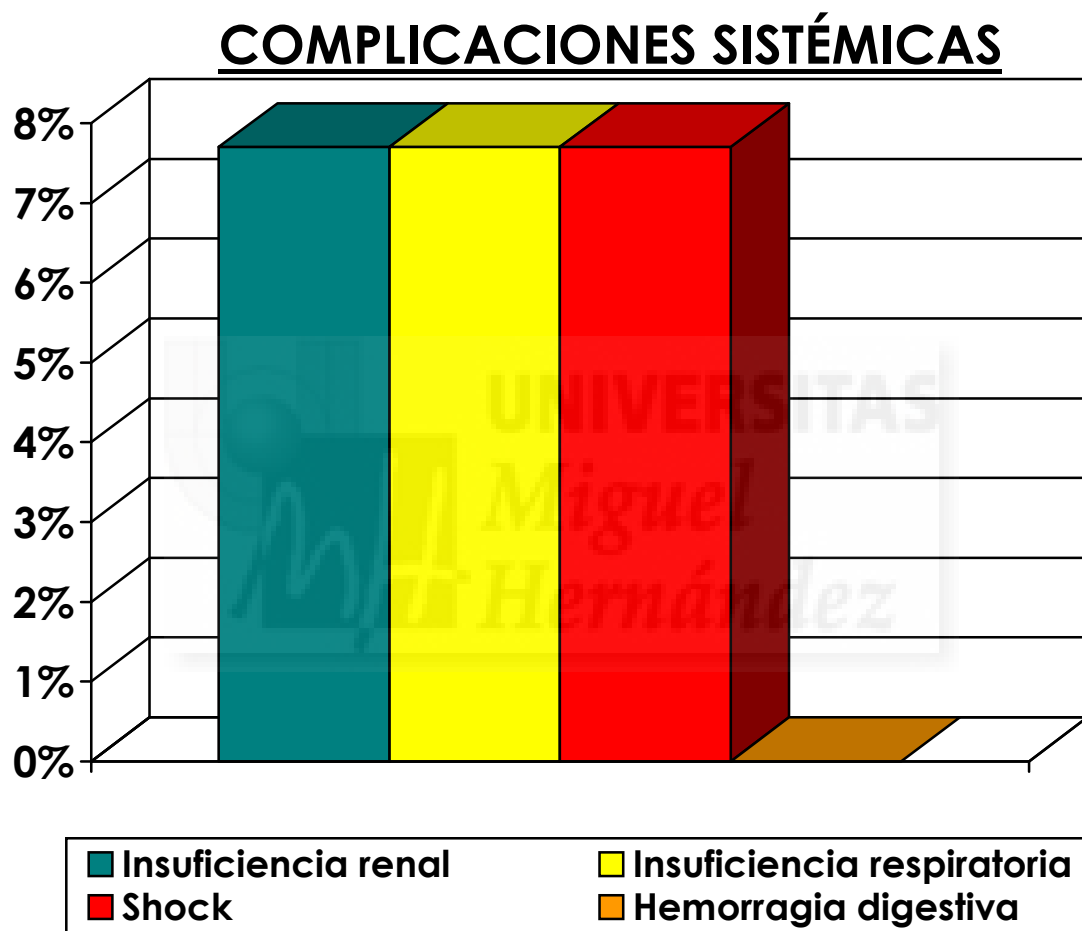


Figura 8. Complicaciones sistémicas del subgrupo de 25 pacientes cuya primera muestra de suero y orina fue recogida dentro de las primeras 24 horas desde el comienzo de los síntomas.



V. 2.- PROCALCITONINA EN PANCREATITIS AGUDA

Los resultados del test semicuantitativo de PCT en suero del primer día de hospitalización en pacientes con PA (n=51) se muestran en la Tabla 8. Considerando como positivos niveles $\geq 0,5$ ng/mL, el test fue positivo en 4 pacientes con PA grave y en 8 con PA leve. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre casos de pancreatitis graves y leves.

Con ese punto de corte se obtuvo una SE: 26,7% y una ES: 77,8% en la detección de los casos graves de PA (Tabla 10).

Tabla 8. Resultados del test de PCT en los pacientes con pancreatitis aguda (n=51).

	GRAVES	LEVES
PCT $\geq 0,5$ ng/mL	4	8
PCT < 0,5 ng/mL	11	28

V. 3.- PROCALCITONINA EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA CUYAS MUESTRAS DEL 1º DÍA SE OBTUVIERON DENTRO DE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE EVOLUCIÓN

Cuando fueron seleccionados aquellos pacientes con PA cuya muestras de suero pudieron obtenerse dentro de las primeras 24 h desde el comienzo de los síntomas (9 graves y 15 leves) tampoco se hallaron diferencias significativas entre casos de pancreatitis graves versus leves. Los resultados del test de PCT en este subgrupo de pacientes se detallan en la Tabla 9.

En este subgrupo de pacientes y considerando el mismo punto de corte, se obtuvo una SE: 11,1%, ES: 66,7%, VPP: 16,7%, VPN: 55,6% y LR(+): 0,6.

Tabla 9. Resultados del test de PCT en el subgrupo de pacientes cuyas muestras de suero del primer día se obtuvieron dentro de las primeras 24 horas de evolución desde el comienzo de los síntomas (n=24).

	GRAVES	LEVES
PCT $\geq 0,5$ ng/mL	1	5
PCT < 0,5 ng/mL	8	10

Tabla 10. Sensibilidad (SE), especificidad (ES), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razón de verosimilitud positiva [LR(+)] del test de PCT en el suero del primer día del ingreso en pacientes con pancreatitis aguda y en el subgrupo de pacientes de ≤ 24 horas de evolución desde el comienzo de los síntomas.

	SE	ES	VPP	VPN	LR(+)
Todos los pacientes (n=51)	26,7 %	77,8%	33,3%	71,8%	1,2
Pacientes de ≤ 24 h de evolución (n=24)	11,1%	66,7%	16,7%	56,6%	0,6

V. 4.- PROTEINURIA EN PANCREATITIS AGUDA

En los pacientes de esta serie la proteinuria presentó valores descendentes a lo largo de los tres días de seguimiento. Los valores de la razón proteinuria/creatinina, correspondientes a los días 1º, 2º y 3º de hospitalización aparecen en la Tabla 11 y el perfil evolutivo se representa en la Figura 9.

Tabla 11. Proteinuria con pancreatitis aguda(*).

	Proteinuria 1º día	Proteinuria 2º día	Proteinuria 3º día
Mediana	180,65	164,30	136,79
P25	84,06	16,72	24,07
P75	250,90	421,75	371,29
n	(48)	(47)	(44)

(*) Razón proteína/creatinina en mg/g de creatinina. **P25**: percentil 25; **P75**: percentil75; **n**: número de casos.

V. 5.- PROTEINURIA SEGÚN LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA

Al estudiar la proteinuria en casos de PA aguda y PA leve durante los tres días de evolución se pudo comprobar que los valores de las medianas fueron superiores en las pancreatitis graves respecto a las leves cualquiera de los días (Tabla 12 y Figura 10). Las diferencias entre casos graves y leves alcanzaron diferencias significación estadística en el 2º día de evolución ($p=0,04$).

Tabla 12. Proteinuria en pancreatitis grave y leve.

	GRAVES		LEVES		p
	n	mediana	n	mediana	
Proteinuria 1 ^{er} día	(14)	216,60 (119,50-377,54)	(34)	151,18 (63,58-244,77)	0,12
Proteinuria 2 ^o día	(15)	339,77 (191,76-471,81)	(32)	120,11 (11,06-382,68)	0,04*
Proteinuria 3 ^{er} día	(14)	319,17 (76,33-423,03)	(30)	84,02 (0,00-332,47)	0,09

Medianas e intervalos intercuartílicos en mg/g de creatinina; **p**: valor de p; * $p<0,05$ formas leves versus graves; **n**: número de pacientes estudiados.

Seleccionado los puntos de corte de 92,6, 139,8 y 292,5 mg/g de creatinina, respectivamente, para cada uno de los días, el primer día se alcanzó una SE de 85,7%, ES: 35,3%, el segundo día SE: 80% y ES: 56,2% y tercer día: SE: 64,3% y ES: 73,3% (Tabla 14).

Figura 9. Proteinuria en pacientes con pancreatitis aguda durante los tres días de estudio. Medianas e intervalos intercuartílicos.

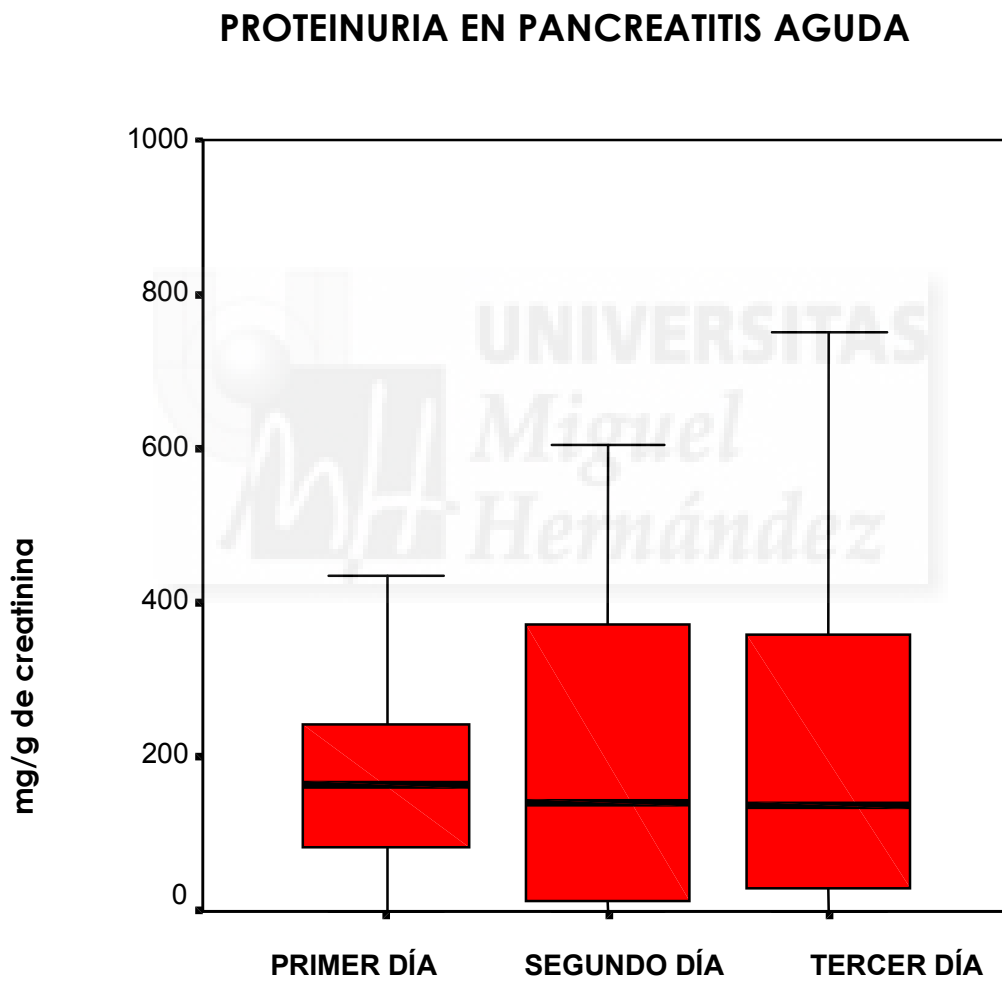
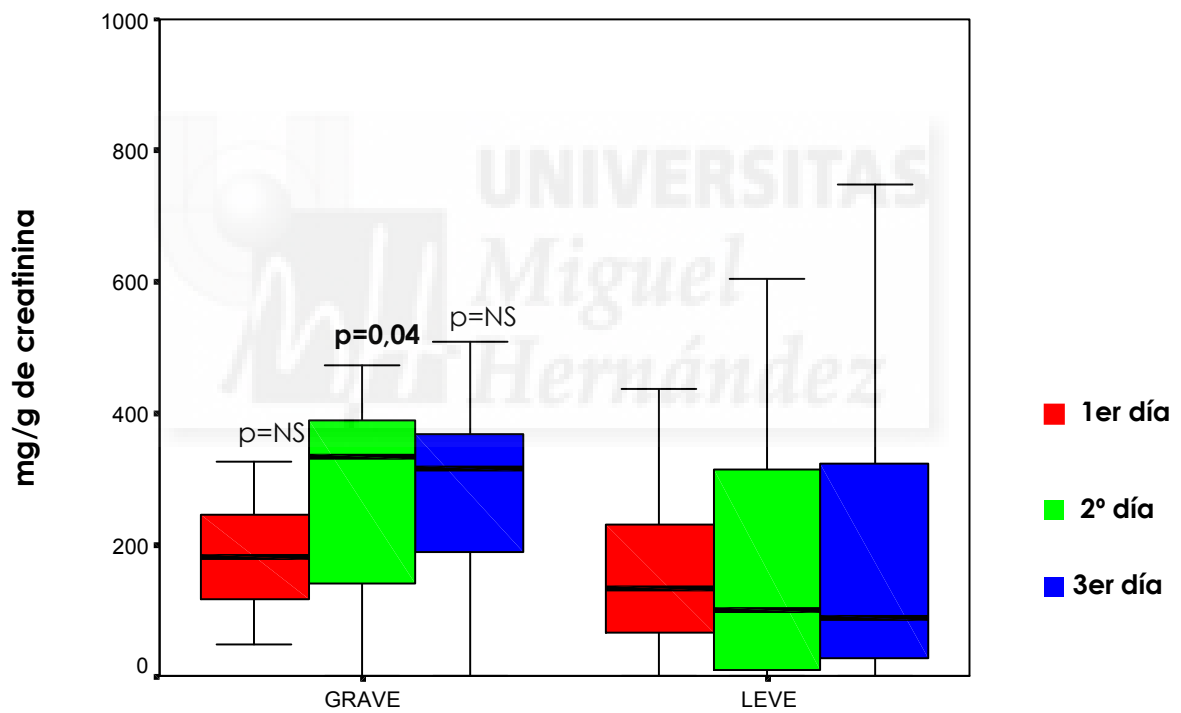


Figura 10. Proteinuria en pancreatitis aguda grave y leve durante los días 1º, 2º y 3º de hospitalización. Medianas e intervalos intercuartílicos.



V .6.- PROTEINURIA DENTRO DE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE EVOLUCIÓN

Cuando seleccionamos aquellos pacientes cuya primera muestra de orina fue obtenida dentro de las primeras 24 h desde el comienzo de los síntomas (9 graves y 15 leves), no se hallaron diferencias significativas entre PA graves y leves: Tabla 13 y Figura 11. La SE y ES para los puntos de corte previamente seleccionados se resume en la Tabla 14

Tabla 13. Proteinuria en pancreatitis grave y leve en las primeras 24 horas de evolución.

	GRAVES		LEVES		p
	n	mediana	n	mediana	
Proteinuria 1 ^{er} día	(6)	243,1 (129,3-372,6)	(16)	113,8 (61,3,-248,2)	0,17
Proteinuria 2 ^o día	(10)	337,5 (68,1-446,7)	(15)	100,6 (2,2-196,3)	0,22
Proteinuria 3 ^{er} día	(9)	303,5 (58,7-395,2)	(14)	122,4 (45,90-412,1)	0,70

Medianas e intervalos intercuartílicos en mg/g de creatinina; p: valor de; n: número de pacientes estudiados.

Figura 11. Proteinuria en pacientes con pancreatitis aguda, cuyas muestras del primer día de hospitalización se obtuvieron dentro de las primeras 24 horas desde el comienzo de los síntomas.

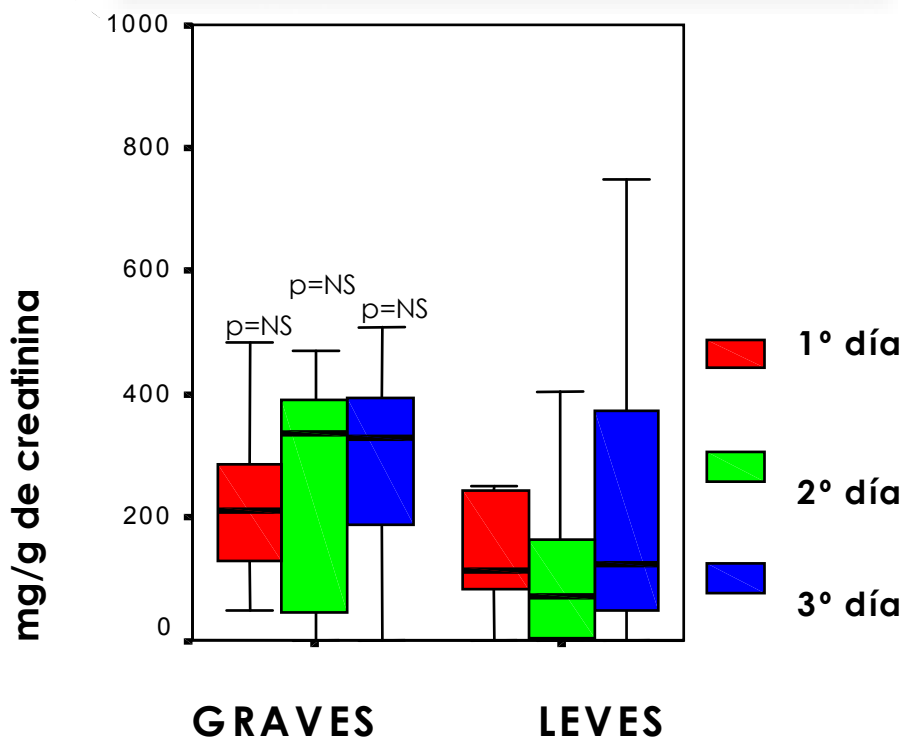


Tabla 14. Sensibilidad y especificidad de la proteinuria en el pronóstico de la pancreatitis aguda los tres días del estudio.

Proteinuria en pancreatitis aguda			
	1º día	2º día	3º día
Cut off (mg/g de creatinina)	92,6	139,8	292,5
SENSIBILIDAD	85,7%	80%	64,3%
ESPECIFICIDAD	35,3%	56,2%	73,3%
Subgrupo de pacientes de < 24 horas desde el comienzo de los síntomas.			
SENSIBILIDAD	88,9%	70%	55,6%
ESPECIFICIDAD	43,7%	60%	64,3%

V. 7.- BETA 2-MICROGLOBULINA EN ORINA EN PANCREATITIS AGUDA

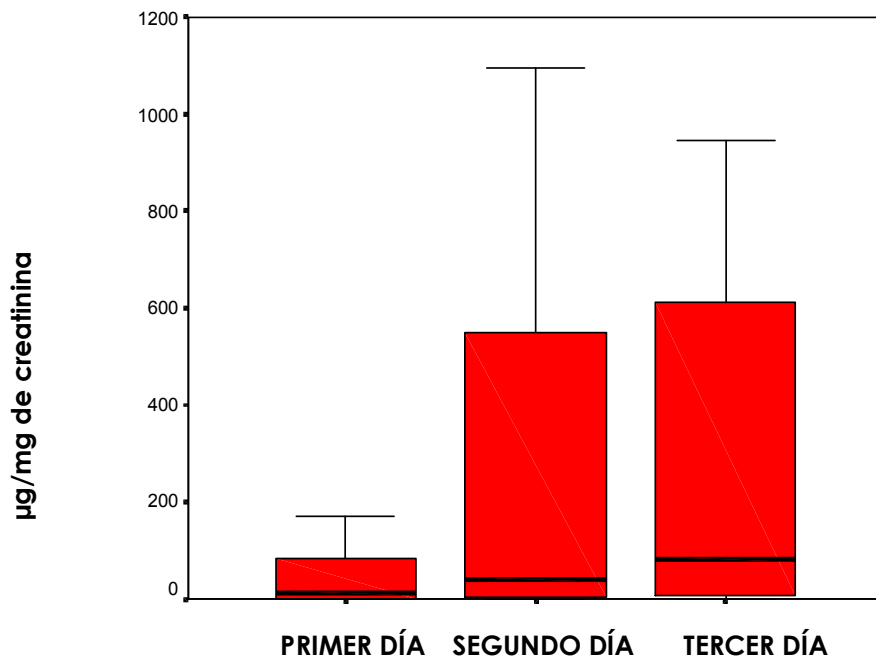
El perfil evolutivo de la razón beta 2-microglobulina/creatinina, en los pacientes de nuestra serie correspondiente a los días 1º, 2º y 3º de hospitalización se reflejan en la Tabla 15 y Figura 12.

Tabla 15. Beta 2–microglobulina en orina en pancreatitis aguda.

	β 2-microglobulina 1º día	β 2-microglobulina 2º día	β 2-microglobulina 3º día
Mediana	9,72	27,64	88,31
P25	1,13	4,70	7,32
P75	93,34	421,41	415,22
n	(48)	(46)	(45)

β 2-microglobulina: beta 2 –microglobulina. Medianas y percentiles 25 (**P25**) y 75 (**P75**) en μ g/mg de creatinina; **n**: número de pacientes estudiados.

Figura 12. Beta 2-microglobulina urinaria en pacientes con pancreatitis aguda.



V. 8.- BETA 2-MICROGLOBULINA EN ORINA SEGÚN LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA

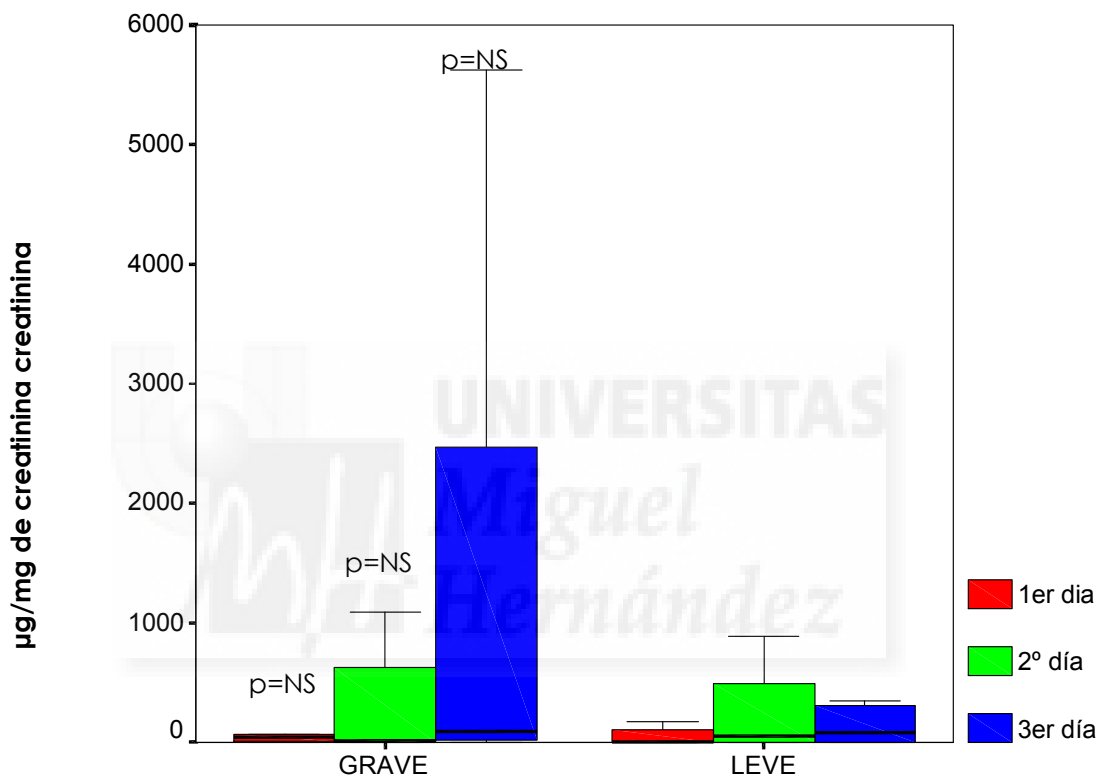
Los niveles urinarios de este marcador de lesión tubular renal no alcanzaron diferencias significativas en pancreatitis graves *versus* leves, como puede observarse en la Tabla 16 y en la Figura 13. Con un punto de corte de 32 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina, la beta 2-microglobulina alcanzó una SE: 42,9 % y una ES de 67,6 % en el primer día del estudio, segundo día, punto de corte de 56,0 $\mu\text{g}/\text{mg}$, SE: 35,7%, ES: 53,1% y tercer día (cut-off de 81,6 $\mu\text{g}/\text{mg}$), SE: 64,6% y ES: 51,6% en la identificación de los casos graves de PA (Tabla 18).

Tabla 16. Beta 2-microglobulina urinaria en pancreatitis aguda grave y leve.

	GRAVES		LEVES		p
	n	mediana	n	mediana	
$\beta 2$ -M 1 ^{er} día	(14)	7,80 (1,76-50,28)	(34)	11,28 (0,87-247,04)	0,66
$\beta 2$ -M 2 ^o día	(14)	20,19(5,96-350,76)	(32)	44,00 (3,92-470,10)	0,90
$\beta 2$ -M 3 ^{er} día	(14)	118,32 (18,17-1279,36)	(31)	78,00 (0,87-308,09)	0,23

$\beta 2$ -M: beta 2- microglobulina. Medianas e intervalos intercuartílicos en $\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina; p valor de p, casos graves *versus* leves; n: número de pacientes estudiados.

Figura 13. Beta 2-microglobulina urinaria en pancreatitis aguda grave y leve durante los días 1º, 2º y 3º de hospitalización. Medianas e intervalos intercuartílicos.



V. 9.- BETA 2-MICROGLOBULINA EN ORINA SEGÚN GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA (MUESTRA DEL PRIMER DÍA OBTENIDA DENTRO DE LAS PRIMERAS 24 H DE EVOLUCIÓN).

Atendiendo solamente al subgrupo de pacientes con PA con menos de 24 h de evolución desde el comienzo de los síntomas, los resultados de la razón beta 2-microglobulina/creatinina no mejoraron los obtenidos para el grupo global de pacientes con PA: Tabla 17 y Figura 14.

Tabla 17. Beta 2-microglobulina urinaria en pancreatitis aguda grave y leve en las primeras 24 horas de evolución.

	GRAVES		LEVES		p
	n	mediana	n	mediana	
β2 -M 1^{er} día	(9)	43,25 (1,57-1275,62)	(16)	11,28 (1,50-605,87)	0,39
β2-M 2^o día	(9)	13,03 (5,57-629,21)	(15)	15,88 (3,72-397,06)	0,83
β2-M 3^{er} día	(9)	487,77 (50,30-4047,62)	(15)	78,26 (7,8-220,77)	0,11

β2 -M: beta 2- microglobulina. Medianas e intervalos intercuartílicos en µg/mg de creatinina; **p** valor de p, casos graves versus leves; **n:** número de pacientes estudiados.

Los valores de la SE y ES en el pronóstico de la PA grave calculados para los puntos de corte seleccionados pueden verse en la Tabla 18.

Figura 14. Beta 2-microglobulina urinaria en pacientes con pancreatitis aguda, cuyas muestras del primer día de hospitalización pudieron obtenerse dentro de las primeras 24 horas desde el comienzo de los síntomas.

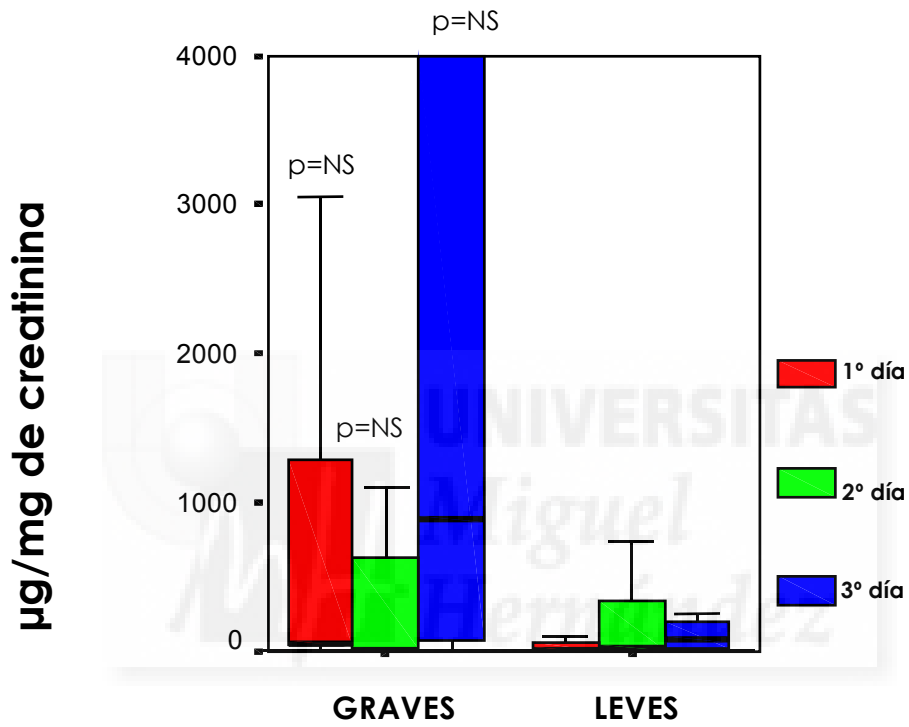


Tabla 18. Valor pronóstico de la beta 2- microglobulina urinaria en pacientes con pancreatitis aguda y en el subgrupo de pacientes cuya muestra de orina del primer día fue recogida dentro de las primeras 24 horas desde el comienzo de los síntomas.

Beta 2- microglobulina urinaria en pancreatitis aguda

	1º día	2º día	3º día
Cut off (µg/mg de creatinina)	32,0	56,0	81,6
SENSIBILIDAD	42,9%	35,7%	64,3%
ESPECIFICIDAD	67,6%	53,1%	51,6%
Subgrupo de pacientes de < 24 h desde el comienzo de los síntomas			
SENSIBILIDAD	66,7%	33,3%	77,8%
ESPECIFICIDAD	68,7%	60%	55,3%

VI.- DISCUSIÓN

VI. 1.- NECESIDAD DE UNA VALORACIÓN OBJETIVA Y TEMPRANA

La PA es una enfermedad sistémica que en la mayoría de los casos evoluciona favorablemente, pero en el 20 % presenta complicaciones locales o sistémicas, con una mortalidad que oscila entre en 30 y el 50 %.

Aproximadamente, la mitad de las muertes ocurren dentro de la primera semana de evolución de la PA. Es necesario, por tanto, identificar precozmente aquellos pacientes que pueden evolucionar mal y que podrían beneficiarse de unos cuidados intensivos y de la aplicación de ciertos tratamientos: nutrición enteral, antibioterapia y CPRE más esfínterotomía, que parecen ser útiles en este tipo de pacientes.

Hasta ahora, se han estudiado numerosos marcadores pronósticos en PA. Un factor pronóstico ideal debería ser objetivo, seguro, simple, disponible, no invasivo, cuantificable, independiente de la etiología y de la existencia de enfermedades concomitantes, específico para las complicaciones y útil para monitorización de la enfermedad en su evolución. A estas características descritas por Ranson (69), cabe añadir la importancia de que pueda ser detectados en las primeras horas de inicio de la pancreatitis a fin de determinar cuanto antes la gravedad de la enfermedad.

Hasta la fecha, ninguno de los factores estudiados cumple todas las características.

VI. 2.- PROCALCITONINA EN PANCREATITIS AGUDA

Los resultados del presente estudio muestran que la determinación temprana de PCT en PA, mediante test semicuantitativo, no es útil para la predicción del pronóstico (Tablas 8, 9 y 10).

La PCT, un péptido de 116 aminoácidos, es la prohormona de la calcitonina, aunque su función y fisiopatología sean totalmente diferentes a la de esta hormona (44). Ha sido recientemente introducida como un marcador temprano de infección bacteriana y también de respuesta inflamatoria sistémica (70). Se ha observado una buena correlación con la gravedad de la infección y el curso clínico de los pacientes con sepsis (71). Por otra parte, Rau *et al.* (53) investigaron los niveles séricos de PCT en 50 pacientes con PA, de los cuales 18 desarrollaron infección de la necrosis. Con un cut-off de 1,8 ng/mL, los autores encuentran una SE de 94%, ES de 90% y precisión de 87% para distinguir los casos de necrosis infectada y estéril. Resultados similares han sido descritos en otros estudios (72). Müller *et al.* no confirmaron estos resultados aunque observaron niveles significativamente inferiores en pacientes con PA edematosa comparados con los que desarrollaron PA necrotizante (55).

La PCT ha sido también evaluada como marcador de gravedad en PA. De nuevo, los resultados publicados son divergentes. Así se ha comunicado una SE de 94% y ES de 73% para predecir la aparición de fallo orgánico (73). Sin embargo, Pezzilli *et al.* (74) obtuvieron resultados mucho menos alentadores (SE de 21,7%, ES de 83,2% y eficiencia de 58,2%).

Melzi d'Eril *et al.* (75) monitorizan durante 6 días la utilidad pronóstica de la PCT, obteniendo una SE de 8,3% y 20% y ES de 78,9% y 83,3% en los días 1º y 6º de evolución, respectivamente. Tampoco se ha demostrado la utilidad de la PCT en el diagnóstico precoz de la PA post-CPRE (52). Por último, se ha sugerido que las PA de origen biliar tienen valores significativamente superiores de PCT respecto a las de otras etiologías (51), aspecto que no se ha confirmado en estudios posteriores (53,55).

En todos los estudios arriba citados se ha determinado la PCT mediante un método cuantitativo. Sin embargo, este procedimiento no está disponible en todos los laboratorios clínicos debido a la necesidad de disponer de un luminómetro (es un ensayo de inmunoquimioluminiscencia), de personal técnico especializado, y del tiempo empleado, de al menos dos horas, para la obtención de resultados. El

dispositivo reactivo, aunque semi-cuantitativo, ofrece los resultados a los 30 minutos de incubación, se requiere poco volumen de muestra y puede emplearse suero o plasma con resultados similares.

Respecto al método de determinación rápido existe, en nuestro conocimiento, sólo un estudio publicado en relación con la gravedad de la PA: utilizando este sistema, Kylänpää *et al.* han demostrado, recientemente, unos buenos resultados en la evaluación del pronóstico de la PA (54). En ese trabajo se estudiaron 162 pacientes con PA con < 72 h de evolución de la enfermedad. A las 24 h de ingreso (y por lo tanto en algunos pacientes en el 4º día de evolución), el PCT®-Q test obtuvo una SE de 92% y ES de 84% en la predicción de las formas graves. Nuestros resultados (Tabla 10) son muy inferiores a los descritos por Kylänpää. Sin embargo, debe destacarse que nuestros pacientes tenían \leq 24 h de evolución cuando fueron admitidos al estudio y las muestras obtenidas siempre durante el primer día de hospitalización. En un subgrupo, las muestras pudieron recogerse durante las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas. Dicha diferencia es extremadamente importante y debiera tenerse en cuenta a la hora de diseñar estudios de validez y comparación de marcadores en el pronóstico precoz de la PA; y es que la vida media de los diferentes parámetros analíticos varía de unos a otros según su naturaleza y puede explicar los resultados discrepantes. Observaciones semejantes sobre el trabajo de Kylänpää han sido también puntualizadas por otros autores (76).

Cabe destacar que las diferencias halladas en la comparación con el sistema APACHE II no alcanzaron significación estadística.

Otras diferencias que pueden ser determinantes entre el presente estudio con respecto a aquel pueden ser la edad media de los pacientes incluidos en el estudio (59,6 vs 47 años en el estudio de Kylänpää) y la etiología de la pancreatitis que, en nuestro estudio fue principalmente de origen biliar y en aquel predomina la alcohólica.

En un trabajo más reciente publicado en el año 2003 por Ammori *et al.* (56) en el que se incluyen 69 pacientes con PA de menos de 48 horas de evolución de los síntomas (55 leves y 14 graves) la determinación de los niveles de precursores plasmáticos de la calcitonina, y tomando como punto de corte 48 fmol/mL, alcanza una SE de 67, ES: 89%, VPP: 57% y VPN: 85%. Los autores hallan diferencias significativas en el caso de la especificidad y la fiabilidad al contrastarlo con el sistema APACHE II (69%, 45%, 86% y 50% ,respectivamente). Por ello apuntan que

este ensayo es más preciso en la predicción de los ataques graves de PA que el test semicuantitativo de PCT, que el TAP urinario y la determinación de proteína amiloide A en el día del ingreso, si bien estas comparaciones directas no son estrictamente posibles debido a la falta de datos de validez.

El ensayo empleado en el estudio de Ammori difiere del PCT-Q test y del cuantitativo (LUMItest® PCT, BRAHMS Diagnostica, Berlin Germany) pues se trata de un método más sensible (es un RIA, con coeficiente de variación del 10%) que tiene la capacidad de detectar y cuantificar concentraciones bajas de precursores plasmáticos de calcitonina en sujetos sanos (valores de referencia de 1,5-12 fmol/mL). En el texto del trabajo se detalla una fórmula para transformar sus equivalentes femtomolares en pg/mL, con el fin de realizar una investigación comparativa, deduciendo que con el anterior ensayo cuantitativo (con el LUMItest® PCT) se infradiagnosticarían pacientes con PA grave de su estudio el día del ingreso. Se argumenta que la determinación de precursores plasmáticos de la calcitonina en el día del ingreso es un potencial método relativamente rápido y sencillo en la predicción de la gravedad de los pacientes con PA. Es un ensayo diferente al empleado en el presente estudio y también a los restantes. Como se ha señalado en el apartado de pacientes y métodos, el test semicuantitativo emplea un anticuerpo monoclonal (de ratón) anti-catacalcina conjugado con oro coloidal como trazador y otro policlonal, de oveja, anti-calcitonina de detección (fase sólida) para la determinación de los niveles de PCT. El ensayo inmunoluminométrico (LUMItest) se basa en el uso de dos anticuerpos que se unen tanto a la procalcitonina intacta como a la calcitonina y a la calcitonina carboxiterminal-peptido-I (CCP-I) (Figura 2). Por otra parte el método empleado por Ammori y colaboradores incluye sólo un anticuerpo que detecta las dos formas de la amino-calcitonina: amino-procalcitonina libre (procalcitonina, 57 aminoácidos) y la prehormona: procalcitonina. Por lo tanto, los ensayos difieren en lo que realmente determinan y, además, lo hacen con distinta sensibilidad: 300 pg/mL; 23,4 fmol/mL para el LUMItest, 4 pg/mL; 0,64 fmol/mL el RIA y 0,5 ng/mL el test semicuantitativo.

En resumen, ni la sensibilidad (26,7 %) ni la especificidad (77,7%) de la determinación de los niveles de PCT por medio del método semicuantitativo en nuestra serie de pacientes es útil para la predicción precoz de la gravedad en PA, a pesar de la sencillez de la técnica.

VI. 3.- UTILIDAD CLÍNICA Y POSIBLE VALOR PRONÓSTICO EN LA PANCREATITIS AGUDA DE LA PROTEINURIA Y LA B2-MICROGLOBULINA URINARIA (COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN TUBULAR RENAL)

En la segunda parte del estudio se ha analizado la posible utilidad clínica y valor pronóstico de la proteinuria y de la beta 2-microglobulina, como marcador de lesión tubular renal, en pancreatitis aguda.

En el epitelio tubular renal proximal tiene lugar un proceso de absorción de proteínas plasmáticas, especialmente las de bajo peso molecular que, en condiciones normales se filtran ampliamente a nivel del glomérulo y se recuperan, prácticamente en su totalidad a nivel del túbulo renal, donde de forma eventual son hidrolizadas, cuyo resultados son diferentes aminoácidos que salen inicialmente al citoplasma celular y posteriormente a la circulación general (78).

El manejo preferencial de proteínas de bajo peso molecular por el túbulo proximal renal, hace que su excreción urinaria sea relativamente alta en caso de alteración a este nivel. Las proteinurias tubulares- manifestación de la lesión tubular que acontece en determinadas entidades clínicas- y, también, en las llamadas proteinurias por sobrecarga-aquellas en las que se produce un aumento en la producción y concentración plasmática de proteína, que posteriormente se filtran en cantidades elevadas a nivel del glomérulo-, se caracterizan por un patrón de excreción urinaria aumentada fundamentalmente, de proteínas de bajo peso molecular o microproteinuria.

Aumentos moderados de la excreción urinaria de proteínas de bajo peso molecular se encuentran de forma inespecífica- como respuesta al insulto del túbulo renal- en gran variedad de procesos que incluye enfermedades renales, trasplante renal, mieloma, HTA, metales tóxicos y pancreatitis, entre otros.

VI. 3.1.- MARCADORES DE LESIÓN TUBULAR RENAL

Se dispone de tres tipos de marcadores de lesión tubular renal: a) proteínas plasmáticas de elevado peso molecular, como la beta 2-Glicoproteína y la albúmina, b) enzimas lisosomales de origen renal, como la NAG y la beta-Glucuronidasa y c) proteínas plasmáticas de bajo peso molecular tipo beta 2-microglobulina.

La utilización con este fin de proteínas de elevado peso molecular presenta como mayor inconveniente su inespecificidad de alteración tubular renal. Su

excreción se encuentra elevada en pacientes con predominio de lesión glomerular, tipo síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica. Por ello la tendencia actual es emplear proteínas de bajo peso molecular- tipo beta 2-microglobulina como marcadores de lesión tubular.

La concentración urinaria de los marcadores de lesión tubular renal, generalmente guardan una relación positiva y significativa, indicando no sólo lesión en las células tubulares proximales, sino también su intensidad.

Aunque la excreción urinaria muy elevada de beta 2-microglobulina no es del todo específica de lesión tubular y puede observarse microproteinuria en afectaciones glomerulares con disfunción tubular secundaria, esto no es frecuente. Esto hace que este marcador sea un signo precoz de afectación tubular proximal y la disfunción glomerular, si se produce, se considera un signo tardío de una más severa afectación renal.

VI. 1.3.2.- ALTERACIÓN TUBULAR RENAL EN LA PANCREATITIS AGUDA.

La PA da lugar a una afectación funcional del sistema fagolisosomal del túbulo proximal renal que cursa con una disminución de la reabsorción de proteínas (58), especialmente de bajo peso molecular, causa de la proteinuria de patrón tubular característica de la fase aguda de la enfermedad.

La importancia de los cambios detectados en orina de los marcadores de lesión tubular sugiere que su determinación en la PA puede tener utilidad clínica y posible valor pronóstico.

La presencia de distintos niveles de proteinuria es una manifestación muy precoz en la PA, y puede reflejar el grado de inflamación del páncreas, por lo que algunos autores defienden su valor como predictor precoz de gravedad. Shearman *et al.* sugirieron que la proteinuria de la PA puede tener valor pronóstico, al discriminar PA graves de forma precoz, pero no pudieron comprobar este hecho (63). En el presente estudio únicamente ha podido confirmarse el valor pronóstico en el 2º día de la evolución, siendo la razón de proteína/ creatinina ligeramente superior en pancreatitis graves respecto a las leves (Tabla 12).

Se ha publicado que el nivel de proteinuria, de patrón tubular característica, que se presenta en las fases iniciales de la PA, disminuye de forma paulatina y paralela al curso de la misma. Esto último concuerda con nuestros hallazgos para la proteinuria (**1º día:** 180,65 mg/g de creatinina, **2º día:** 164,30 mg/g de creatinina y **día 3º:** 136,79 mg/g creatinina) pero no en el caso de la beta

2-microglobulina. Como ya se ha indicado, el perfil evolutivo de la beta 2-microglobulina en este estudio sigue una curva ascendente entre el 1º, 2º y 3º día (Tabla 15) paralelo al curso evolutivo de la pancreatitis. No se han demostrado diferencias significativas entre pancreatitis graves y leves ninguno de los días estudiados. Debido a ello, no podemos afirmar que la beta 2-microglobulina, como marcador de lesión tubular renal, sea útil en la predicción del pronóstico.

Cuando analizamos el subgrupo de 25 pacientes con PA, cuyas muestras de orina del primer día se recolectaron dentro de las primeras 24 h desde el inicio de los síntomas, las diferencias halladas en la proteinuria y la beta 2-microglobulina entre PA leves y graves no alcanzan significación estadística ($p > 0,05$); no mejoraron, por tanto, los resultados obtenidos globalmente para los 51 pacientes con pancreatitis de nuestra serie

El ajuste de la proteinuria y la beta 2-microglobulina por la concentración de creatinina presente en la orina disminuye la dispersión de los valores obtenidos, al ajustar los resultados analizados en orina, a la función renal, que se halla alterada en los pacientes con pancreatitis. También permite efectuar las determinaciones en muestras de orina aisladas, haciendo innecesaria la incómoda recogida de 24 horas. Según Ginsberg *et al.* (79) la determinación de la razón proteína/creatinina en una muestra de orina aislada obtenida durante la actividad diaria, cuando es adecuadamente interpretada teniendo en cuenta las variaciones en excreción de creatinina, puede reemplazar la recogida de orina de 24 h en la cuantificación clínica de la proteinuria. La recogida de orina durante 24 horas supone un retraso en el proceso diagnóstico y se pueden evitar errores durante la recolecta que puedan influir en la fiabilidad de la prueba, aportando más información fisiológica relevante. La corrección de los parámetros por la cantidad de creatinina en orina consideramos que debiera realizarse los estudios donde se determinan marcadores diagnósticos y pronósticos sobre especímenes de orina espontánea y no sobre el volumen recolectado en 24 horas. Hemos observado que en trabajos clave, como el estudio multicéntrico del TAP (29) y otros (30) no se han llevado a cabo este ajuste que refleja de manera más exacta la excreción de estos parámetros en orina.

Sintetizando, la proteinuria en la PA sigue una curva descendente a lo largo de los días 1º, 2º y 3º de hospitalización, mostrando diferencias significativas entre las formas graves y leves en **el segundo día del ingreso** (339,77 vs 120,11 mg/g de

creatinina; $p=0,04$), obteniéndose en una SE de 80% y una ES de 65,6%, seleccionando como punto de corte 139,8 mg/g de creatinina. Por otro lado, la beta 2-microglobulina presenta unos niveles ascendentes durante los tres días de estudio. La hipotética utilidad de la beta 2-microglobulina en la discriminación temprana de formas graves de la enfermedad, queda descartada al comprobarse cambios mínimos y no significativos en la orina de pacientes con formas de PA graves y leves.



VII.- CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio indican que:

1.- La determinación semicuantitativa de procalcitonina en suero con test rápido no es útil para el pronóstico temprano de la pancreatitis aguda.

2.- La proteinuria en el 2º día de la evolución de la pancreatitis aguda es ligeramente superior en las formas graves, discriminando los casos graves de los leves en el segundo día del ingreso.

3.- La beta 2-microglobulina urinaria, como marcador de lesión tubular renal, no tiene interés clínico en pronóstico de la pancreatitis aguda en los pacientes de nuestra serie, al no ser capaz de diferenciar los casos graves de los leves.



VIII.- BIBLIOGRAFÍA

(1) Sarles H (Ed) Pancreatitis. Symposium, Marseille; April 25 and 26, 1963. S Karger, Basel, New York 1965.

(2) Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. International Workshop Cambridge, March, 1983. Gut 1984; 25:756.

(3) Gyr KE (Ed) Pancreatitis. Concepts and classification. Proceedings of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis. Marseille; March 28-30, 1984. Excerpta Medica 1984.

(4) Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Georgia, September 11-13, 1992. Arch Surg 1993; 128: 586-590.

(5) Navarro S, Pérez-Mateo M, Guarner L. Tratado de páncreas exocrino. J&C Ediciones Médicas. 1ª Edición, 2002. Pag 159.

(6) Devernis C, Johnson CD, Bassi C et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. Int J Pancreatol 1999; 25: 195-210.

(7) Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF et al. Prognostic signs and role of the operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1974; 139: 69-81.

(8) Ranson JHC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. Ann Surg 1979; 189: 654-662.

(9) Imrie CW, Benjamin SJ, Ferguson JC et al. A single centre double blind of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. Br J Surg 1978; 65: 337-341

(10) Osborne DH, Imrie CW, Carter DC. Biliary surgery in the same admission for gallstone-associated acute pancreatitis. Br J Surg 1981; 68: 758-761.

(11) Blamey SL, Imrie CW, O'Neil J et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. Gut 1984; 25: 1340-1346.

(12) Williams M, Simms H, Hank H et al. Prognostic usefulness of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis. Crit Care Med 1999; 19: 15-20.

(13) Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multycenter study. Pancreas 1993; 6: 682-686.

(14) McMahon MJ, Playforth MJ, Pickford IR. A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1980; 67: 22-25.

(15) Triester SL, Rowley KV. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:167-176.

(16) Martínez J, Sánchez- Payá, Palazón JM et al. Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1999; 19:15-20.

(17) Toh SKC, Walter J, Johnson CD. Apache 0: a new predictor of severity in the acute pancreatitis (abstract). *Gut* 1996; 38: A 35.

(18) Imrie CV. Peritoneal lavage in severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1985; 72: 667.

(19) Robert JH, Meyer P, Rohner A. Can serum and peritoneal amylase and lipase determinations help in the early prognosis of acute pancreatitis? *Ann Surg* 1986; 203: 163-168.

(20) Simchuck EJ, Traverso LW, Nukui Y et al. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg* 2000; 179: 352-355.

(21) Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ. Acute pancreatitis value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-336.

(22) Lucaroti ME, Virjee J, Alderson D. Selección de pacientes y del momento oportuno para la práctica de la tomografía axial computarizada dinámica en la pancreatitis aguda. *Br J Surg (ed. esp.)* 1993; 80:1393-1395.

(23) Büchler M, Mafeltheiner P, Uhl et al. Serum parameters to detect pancreatic necrosis. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 966.

(24) Las Heras G, Roncalés FJ, Juncá J et al. La antitrombina III: Su valor pronóstico en las pancreatitis agudas. *Sangre* 1992; 37: 165-168.

(25) Ranson JHC, Rifkind KM, Turner JW. Prognostic signs and non operative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 203-219.

(26) Willianson RCN. Early assessment of severity in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25:1331-1339.

(27) Edmondson HA, Berne CJ. Calcium changes in pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obstet* 1944; 79: 240-244.

(28) Talamini G, Bassi C, Falconi M et al. Risk of death from acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1996; 19: 15-24.

(29) Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355: 1955-1960.

(30) Appelros S, Petersen U, Toh S et al. Activation peptide of carboxipeptidase B and anionic trypsinogen as an early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 216-221.

(31) Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ et al. Monitoring of serum proteinase and antiproteinase balance and systemic inflammatory response in the prognostic evaluation of acute pancreatitis: results of a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 507-512.

(32) McMahon MJ, Bowen M, Mayer AD et al. Relationship of alpha 2-macroglobulin and other antiproteases to the clinical features of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1984; 147:164-170.

(33) Gross V, Scholmerich J, Leser HG et al. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha 1- antitrypsin, and protease inhibitor alpha 2-macroglobulin. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 97-105.

(34) Wilson C, Heads A, Shenkin A et al. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 177-181.

(35) Lässo A, Ohlsson K. Systemic involvement in pancreatic damage: coagulation and fibrinolysis. *Int J Pancreatol* 1988; 3: 579-586.

(36) Lässo A, Ohlsson K. Changes in the Kallikrein-Kinin system during pancreatitis in man. *Thrombos Res* 1984; 35: 27-41.

(37) Viedma JA, Pérez-Mateo M, Agulló J et al. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut* 1994; 35: 822-827.

(38) Pezzilli R, Melzi D'Eril GV, Morselli-Labate AM et al. Serum amiloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1072-1078.

(39) Wereszczynska-Siemiakowka, Dabrowski A, Jedynak M et al. Oxidative stress as an early prognostic factor in acute pancreatitis (AP): its correlation with serum phospholipase A2 and plasma polymorphonuclear elastase in different severity forms of human AP. *Pancreas* 1998; 17: 163-168.

(40) Warshaw AL, Lee KH Serum ribonuclease elevations and pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Surgery* 1979; 86: 227-234.

(41) Geokas MC, Rinderknecht H, Wlaberg CB et al. Methaemalbumina in the diagnosis of acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1974; 81: 483-486.

(42) Iovanna JL, Kein V, Montalco G et al. Serum level of pancreatitis associated protein as an indicator of the course of acute-pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 728-734.

(43) Larvin M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:122-130.

(44) Whicher J, Bienvenu J, Monnet G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-493.

(45) Enguix A, Roura P, Pinto I et al. Evaluación de un procedimiento inmunoquimioluminiscente para la determinación de procalcitonina en suero y orina. *Quim Clin* 2001; 20(2): 72-75.

(46) Braithwaite S. Procalcitonin: New insights on regulation and origin. *Crit Care Med* 2000; 28: 586-588.

(47) Boucher B, Bradley A. Procalcitonin: Clinical tool or laboratory curiosity? *Crit Care Med* 2000; 28:1224-1225.

(48) Lipsett PA. Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: Mediators, markers, or more of the same? *Crit Care* 2001; 29: 1642-1644.

(49) Nylén ES, Whang KT, Snider RH Jr et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-1006.

(50) Meissner M, Rotgeri A, Brunkhorst FM. Ein semi-quantitativer Schnelltest zur Bestimmung Procalcitonin. *J Lab Med* 2000; 24: 76-85.

(51) Brunkhorst F, Eberhard O, Brunkhorst R. Early identification of biliary pancreatitis with procalcitonin. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(7): 1191-1192.

(52) Oezcueruemez-Porsch M, Kunz D, Hardt PD et al. Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1763-1769.

(53) Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM et al. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-840.

(54) Kyänpää-Back ML, Takala A, Kemppainen E et al. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 222-227.

(55) Müller CA, Uih W, Printzen G et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut* 2000; 46(2): 233-238.

(56) Ammori BJ, Becker KL, Kite P et al. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *Br J Surg* 2003; 90: 197-204.

(57) Mock DM, Grendell JH, Cello J et al. Pancreatitis and alcoholism disorder the renal tubule and impair reclamation of some low molecular weight proteins. *Gastroenterology* 1987; 92: 161-170.

(58) Meier PB, Levitt MD. Urine protein excretion in acute pancreatitis. *J Lab Clin Med* 1986; 108: 628-634.

(59) Lankisch PG, Wolfrum DI, KoopH et al. Amylase/creatinine ratio and tubular proteinuria in acute pancreatitis. *Digestion* 1979; 19: 375-379.

(60) Fabris C, Basso D, Naccarato R. Urinary enzymes excretion in pancreatic. Clinical role and pathophysiological considerations. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 281-284.

(61) Grösroos JM, Hietaranta AJ, Navaleinen TJ. Renal tubular cell injury and serum phospholipase A2 activity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1992; 79: 800-801.

(62) Steer MI, Meldenesi J, Figarella C. Pancreatitis. The role of lysosomes. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 934-938.

(63) Shearman CP, Goslong P, Walker KJ. Is low proteinuria an early predictor of severity of acute pancreatitis? *J Clin Pathol* 1989; 42: 1132-1135.

(64) Yu H, Yanagisawa Y, Forbes MA et al. Alpha-1-microglobulin: a indicator protein for tubular renal function. *J Clin Pathol* 1983; 36: 253-259.

(65) Buchet JP, Lauwerys R, Roels H et al. Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 1990; 336: 699-702.

(66) Beggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight beta2-globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968; 243:4095.

(67) Mora A, Pérez-Mateo M, Viedma JA et al. Serum Beta 2-microglobulin in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997; 22: 73-75.

(68) Edwards LC, Helderan JH et al. Non invasive monitoring of renal trasplant function by analysis of beta 2- microglobulin. *Kidney Int* 1983; 23: 767.

(69) Ranson JHC. Stratification of severity for acute pancreatitis. In: Bradley EL (Ed) *Acute pancreatitis: diagnosis and therapy*. 1994. Raven Press, New York: 13-20.

(70) Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al. High serum procalcitonin in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.

(71) Schroder J, Staubach KH, Zabel P et al. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 33-38.

(72) Mándi Y, Farkas G, Takacs T et al. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 28: 41-49.

(73) Kylänpä-Back ML, Takala A, Kempainen EA et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2001; 29(1): 63-69.

(74) Pezzilli R, Billi P. Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis: *Dig Dis Sci* 1995; 40(1): 2341-2348.

(75) Melzi D'Eril, GV, Merlini G, Finazi S et al. Procalcitonin is not a reliable marker for assessment of severity in acute pancreatitis without infectious complications. *Clin Chem* 2000; 46: 428-430.

(76) Neoptolemos JP. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 1418.

(77) Meisner M, Tschakowsky K, Schnabel S et al. Procalcitonin- influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin-concentrations: *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35(8): 597-601.

(78) Maack T, Johnson V, Kau ST et al. Renal filtration, transport and metabolism of low-molecular-weights proteins: A review. *Kidney Int* 1979; 16: 251-270.

(79) Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309: 1543-1546.