



Universidad Miguel Hernández

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Clínica

**“Papel de la obesidad en la respuesta
inflamatoria sistémica de la pancreatitis aguda”**

TESIS DOCTORAL

Laura Sempere Robles

Director

Juan Francisco Martínez Sempere

<u>ÍNDICE GENERAL</u>	Pag.
ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
ÍNDICE DE TABLAS.....	7
ABREVIATURAS.....	9
I. INTRODUCCIÓN.....	11
I.1: Pancreatitis Aguda.....	13
I.1.1: Concepto y epidemiología de pancreatitis aguda.....	13
I.1.2: Etiología de la pancreatitis aguda.....	19
I.1.3: Fisiopatología de la pancreatitis aguda.....	19
I.1.4: Factores pronósticos de la pancreatitis aguda.....	25
I.1.4.a: Factores clínicos y demográficos.....	28
I.1.4.b: Pruebas de laboratorio.....	29
I.2: Obesidad y alteraciones en la distribución de la grasa corporal.....	46
I.2.1: Concepto y epidemiología de obesidad.....	46
I.2.2: Concepto y epidemiología de las alteraciones en la distribución de la grasa corporal.....	50
I.2.3: Etiología de la obesidad y de las alteraciones en la distribución de la grasa corporal.....	53
I.2.4: Fisiología del tejido adiposo.....	55
I.2.5: Fisiopatología del tejido adiposo en la obesidad.....	71
I.2.6: Morbilidades relacionadas con la obesidad y con las alteraciones en la distribución de la grasa corporal.....	75
I.3: Obesidad y distribución central de la grasa como factores pronósticos de gravedad en la pancreatitis aguda.....	80
I.3.1: Obesidad como factor pronóstico de gravedad en la pancreatitis aguda...	80

I.3.2: Distribución central de la grasa como factor pronóstico de gravedad en la pancreatitis aguda.....	83
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	87
II.1: Hipótesis.....	89
II.2: Objetivos.....	90
II.2.1: Objetivo general.....	90
II.2.2: Objetivos específicos.....	90
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	91
III.1: Ámbito.....	93
III.2: Diseño.....	93
III.3: Selección de sujetos.....	93
III.3.1: Pacientes.....	93
III.3.2: Controles.....	94
III.4: Variables.....	95
III.4.1: Variables explicativas.....	95
III.4.2: Variables de resultado.....	96
III.5: Recogida de variables.....	98
III.5.1: Obesidad y distribución central de la grasa.....	98
III.5.2: Respuesta inflamatoria sistémica.....	99
III.5.3: Morbilidad asociada a la obesidad (comorbilidad previa).....	100
III.5.4: Etiología de la pancreatitis aguda.....	100
III.5.5: Gravedad de la pancreatitis aguda.....	100
III.6: Análisis estadístico.....	102

III.7: Aspectos éticos.....	104
IV. RESULTADOS.....	105
IV.1: Características de la muestra.....	107
IV.1.1: Pacientes.....	107
IV.1.2: Controles.....	112
IV.2: Estudio de los factores implicados en la gravedad de la pancreatitis aguda.....	113
IV.2.1: Estudio de homogeneidad.....	113
IV.2.2: Estudio de la relación de las variables con la gravedad de la pancreatitis aguda.....	119
V. DISCUSIÓN.....	133
VI. CONCLUSIONES.....	155
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	159
VIII. APÉNDICES.....	185



ÍNDICE DE FIGURAS

- **Figura 1:** página 24
- **Figura 2:** página 24
- **Figura 3:** página 48
- **Figura 4:** página 48
- **Figura 5:** página 49
- **Figura 6:** página 52
- **Figura 7:** página 57
- **Figura 8:** página 69
- **Figura 9:** página 74
- **Figura 10:** página 103
- **Figura 11:** página 104
- **Figura 12:** página 152
- **Figura 13:** página 152





ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1:** página 27
- **Tabla 2:** página 30
- **Tabla 3:** página 31
- **Tabla 4:** página 42
- **Tabla 5 a:** página 43
- **Tabla 5 b:** página 44
- **Tabla 6:** página 49
- **Tabla 7:** página 69
- **Tabla 8:** página 70
- **Tabla 9:** página 73
- **Tabla 10:** página 79
- **Tabla 11:** página 109
- **Tabla 12:** página 110
- **Tabla 13:** página 110
- **Tabla 14:** página 110
- **Tabla 15:** página 111
- **Tabla 16:** página 112
- **Tabla 17:** página 112
- **Tabla 18:** página 113
- **Tabla 19:** página 114
- **Tabla 20:** página 115
- **Tabla 21:** página 116
- **Tabla 22:** página 117
- **Tabla 23:** página 118
- **Tabla 24:** página 121
- **Tabla 25:** página 122
- **Tabla 26:** página 123
- **Tabla 27:** página 125
- **Tabla 28:** página 126
- **Tabla 29:** página 127
- **Tabla 30:** página 129
- **Tabla 31:** página 130
- **Tabla 32:** página 131



ABREVIATURAS

- **A-aDO₂**: gradiente alveolo-arterial de oxígeno.
- **ABC**: área bajo la curva.
- **AcGL**: ácidos grasos libres.
- **APACHE-II**: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II.
- **APACHE-O**: APACHE obesity score.
- **BISAP**: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis.
- **CC**: circunferencia de la cintura.
- **COR**: características operativas del receptor.
- **CPAP**: péptido de activación de la carboxipeptidasa B.
- **CPRE**: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
- **DS**: desviación estándar.
- **ElastasaPMN**: elastasa polimorfonuclear.
- **Esp**: especificidad.
- **FiO₂**: concentración de oxígeno en el aire inspirado.
- **GLUT-4**: transportador de la glucosa-4.
- **HLA-DR**: antígenos leucocitarios humanos-DR.
- **IC**: intervalo de confianza.
- **ICAM-1**: molécula de adherencia intercelular-1.
- **ICC**: índice cintura cadera.
- **IDF**: Internacional Diabetes Federation.
- **IL**: interleuquina.
- **IL-1ra**: antagonista del receptor de la IL-1.
- **IMC**: índice de masa corporal.
- **IRS-1**: sustrato 1 del receptor de la insulina.
- **LPL**: lipoproteinlipasa.
- **lpm**: latidos por minuto.
- **LSH**: lipasa sensible a hormonas.
- **MCP-1**: proteína quimiotáctica de monocitos-1.
- **MOD**: Multiple Organ Dysfunction.
- **NC**: no calculable.
- **NF-κB**: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
- **NO**: óxido nítrico.
- **NS**: no significativo.
- **NYHA**: New York Heart Association.
- **OR**: odds ratio.
- **OR_a**: odds ratio ajustada.
- **PA**: pancreatitis aguda.
- **PaCO₂**: presión arterial de dióxido de carbono.
- **PAF**: factor de actividad plaquetaria.

- **PaO₂**: presión arterial de oxígeno.
- **Pc**: punto de corte.
- **PCR**: proteína C reactiva.
- **PposP-**: probabilidad postprueba negativa.
- **PposP+**: probabilidad postprueba positiva.
- **PpreP**: probabilidad preprueba.
- **QLMC**: quilomicrones.
- **RIS**: respuesta inflamatoria sistémica.
- **RMN**: resonancia magnética nuclear.
- **rpm**: respiraciones por minuto.
- **RPN**: razón de probabilidad negativa.
- **RPP**: razón de probabilidad positiva.
- **RR**: riesgo relativo.
- **SAPS**: Simplified Acute Physiology Score.
- **SEEDO**: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.
- **Sens**: sensibilidad.
- **sIL-2R**: receptor soluble de la IL-2.
- **sIL-6R**: receptor soluble de la IL-6.
- **SOCS-3**: proteína supresora de la señalización por citoquinas-3.
- **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment.
- **SRIS**: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- **sTNFR-I**: receptor soluble tipo I del TNF- α .
- **sTNFR-II**: receptor soluble tipo II del TNF- α .
- **TAP**: péptido de activación del tripsinógeno.
- **TC**: tomografía computarizada.
- **TGF- β** : factor transformante de crecimiento beta.
- **TNF- α** : factor de necrosis tumoral alpha.
- **TRG**: triglicéridos.
- **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.
- **VGP**: valor global de la prueba.
- **VLDL**: lipoproteínas de muy baja densidad.
- **VPN**: valor predictivo negativo.
- **VPP**: valor predictivo positivo.
- **vs**: versus.



I- INTRODUCCIÓN



I.1: PANCREATITIS AGUDA

I.1.1: Concepto y epidemiología de pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo del páncreas con afectación variable de tejidos locorreionales y órganos a distancia. La incidencia en España, de acuerdo con datos recientes, se sitúa en torno a 70 casos por 100.000 habitantes/año¹. Un 15-25% de las pancreatitis agudas siguen una evolución grave al asociar fallo orgánico y/o complicaciones locales^{2, 3}. La mortalidad global del episodio de pancreatitis aguda en nuestro país es del 5%, siendo más frecuente la muerte en aquellos pacientes que desarrollan fallo orgánico^{1, 4}.

En septiembre 1992 tuvo lugar una reunión multidisciplinar en Atlanta (EEUU), en la que se establecieron las definiciones necesarias para normalizar el lenguaje relacionado con la pancreatitis aguda⁵. El *Simposium de Atlanta* define la evolución y las complicaciones de la pancreatitis aguda de la siguiente forma:

- Pancreatitis Aguda Leve: episodio de pancreatitis aguda que asocia una mínima disfunción orgánica y una recuperación sin complicaciones.
- Pancreatitis Aguda Grave: episodio de pancreatitis aguda que asocia fallo orgánico (shock, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal o hemorragia digestiva) y/o complicaciones locales (necrosis pancreática, absceso pancreático o pseudoquiste), siendo la definición de estas las siguientes:

- *Fallo orgánico (complicaciones sistémicas):*

- Insuficiencia respiratoria: presión arterial de oxígeno (PaO₂) ≤60 mmHg.
- Insuficiencia renal: creatinina sérica > 2mg/dL después de rehidratación.
- Shock: presión arterial sistémica inferior a 90 mmHg.
- Hemorragia digestiva: pérdidas hemáticas >500 ml/24h.

- *Complicaciones locales:*

- Necrosis pancreática: área focal o difusa de parénquima pancreático no viable

superior al 30% de la glándula, que típicamente asocia necrosis de la grasa peripancreática.

- Absceso pancreático: colección circunscrita intraabdominal de pus, con frecuencia próxima al páncreas, que contiene poca o ninguna necrosis pancreática y que es consecuencia de un episodio de pancreatitis aguda o de un trauma pancreático.
- Pseudoquiste: colección de jugo pancreático circunscrita por una pared fibrosa o de tejido de granulación que es consecuencia de un episodio de pancreatitis aguda, de un trauma pancreático o de una pancreatitis crónica. Es importante distinguir el desarrollo de un pseudoquiste del de una colección aguda líquida. Las colecciones líquidas aparecen de forma temprana en la evolución de la pancreatitis aguda, localizándose en el páncreas o cerca de él, careciendo siempre de pared fibrosa o de tejido de granulación. La presencia de colecciones líquidas agudas, aunque es un hallazgo frecuente en las pancreatitis agudas graves, no es un criterio determinante de gravedad del episodio.

En la evolución de la pancreatitis aguda más del 50% de los pacientes presentan colecciones agudas². De acuerdo con la *clasificación de Atlanta* entre un 15-25% de los pacientes presentan una evolución grave de la enfermedad con presencia de fallo orgánico y/o complicaciones locales^{2,3}. En el fallo orgánico, la insuficiencia respiratoria es la complicación más frecuente con una incidencia que varía según las distintas series entre un 10 y un 30%^{6,7}. Tras la insuficiencia respiratoria, el shock y la insuficiencia renal son los fallos orgánicos más frecuentes con una incidencia en torno al 5%, siendo la incidencia de la hemorragia digestiva mucho más baja, casi anecdótica^{6,8}. Dentro de las complicaciones locales, la necrosis pancreática significativa puede aparecer hasta en un 16% de las pancreatitis agudas, ocurriendo la infección de la misma en un tercio de los casos^{2,6,8,9}. En relación a las otras complicaciones

locales, la formación de pseudoquistes tiene una incidencia similar a la necrosis pancreática (hasta un 18%), mientras que el absceso pancreático es la complicación local menos frecuente, teniendo una incidencia inferior al 1,5%¹⁰.

La mortalidad de la pancreatitis aguda tiene una fuerte relación con la evolución grave del episodio, siendo la mortalidad en este subgrupo de pacientes del 10-30%^{3, 4, 8, 9}. El fallo orgánico y el desarrollo de necrosis pancreática son las complicaciones que con más fuerza se han relacionado con la mortalidad. De acuerdo con los estudios publicados⁸:

- En ausencia de fallo orgánico la mortalidad es prácticamente nula, mientras que en presencia de fallo de un órgano alcanza hasta un 8% y en presencia de fallo multiorgánico puede ser de un 70%.
- En ausencia necrosis pancreática la mortalidad es del 3% y en presencia de necrosis pancreática la mortalidad incrementa al 17%, siendo mayor la mortalidad de la infección de la necrosis donde la mortalidad es del 30%.

Recientemente la *clasificación de Atlanta* ha sido revisada, de acuerdo con los nuevos conocimientos en la fisiopatología de la pancreatitis aguda y los avances en las pruebas de imagen¹¹. La *clasificación de Atlanta revisada* desarrolla importantes cambios en la definición de las complicaciones que se pueden desarrollar durante una pancreatitis aguda. Define las complicaciones de la pancreatitis de la siguiente forma:

- Fallo orgánico: el fallo orgánico puede ser respiratorio, cardiovascular y/o renal y se define como una puntuación en el índice de Marshall modificado¹² en uno de los tres órganos ≥ 2 puntos, de acuerdo con los siguientes parámetros:
 - Disfunción respiratoria:
 - $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 400$: 0 puntos.
 - $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$: 301-400: 1 punto.

- PaO₂/ FiO₂: 201-300: 2 puntos.
- PaO₂/ FiO₂: 101-200: 3 puntos.
- PaO₂/ FiO₂ < 101: 4 puntos.
- Disfunción renal:
 - Creatinina < 1,4 mg/dL: 0 puntos.
 - Creatinina 1,4-1,8 mg/dL: 1 punto.
 - Creatinina 1,9-3,6 mg/dL: 2 puntos.
 - Creatinina 3,6-4,9 mg/dL: 3 puntos.
 - Creatinina > 4,9 mg/dL: 4 puntos.
- Disfunción cardiovascular:
 - Presión arterial sistólica > 90 mmHg: 0 puntos.
 - Presión arterial sistólica < 90 mmHg con respuesta a fluidos: 1 punto.
 - Presión arterial sistólica < 90 mmHg sin respuesta a fluidos: 2 puntos.
 - Presión arterial sistólica < 90 mmHg y pH < 7,3: 3 puntos.
 - Presión arterial sistólica < 90 mmHg y pH < 7,2: 4 puntos.

El fallo orgánico puede ser transitorio si se resuelve en 48 horas o persistente si dura más de 48 horas.

- Complicaciones sistémicas: Exacerbación de comorbilidad preexistente.
- Complicaciones locales: la *clasificación de Atlanta revisada* incluye y define las siguientes complicaciones locales:
 - Colección aguda peripancreática: líquido peripancreático asociado a pancreatitis aguda edematosa intersticial sin presencia de necrosis. Este término sólo se aplica las áreas peripancreáticas de contenido líquido visualizadas dentro de las 4 primeras semanas del inicio de la pancreatitis aguda edematosa intersticial y siempre que no cumpla criterios de pseudoquistes. Los criterios de colección

aguda peripancreática son:

- Aparición en el contexto de una pancreatitis edematosa intersticial.
 - Colección homogénea con densidad líquida.
 - Confinada por lo general en planos fasciales peripancreáticos.
 - Sin pared definida que encapsule la colección.
 - Adyacente a páncreas (no extensión intrapancreática).
- Pseudoquiste pancreático: colección de fluido encapsulado por una pared bien definida de características inflamatorias, que por lo general se encuentra fuera del páncreas y en ausencia o presencia de mínima necrosis. Suele aparecer más allá de las cuatro primeras semanas del inicio de una pancreatitis aguda edematosa intersticial. Los criterios de pseudoquiste pancreático son:
- Colección bien circunscrita, con frecuencia redonda u oval.
 - Colección homogénea con densidad líquida.
 - Ausencia de contenido no-líquido.
 - Pared definida que encapsula la colección por completo.
 - Su maduración requiere por lo general más de 4 semanas desde el inicio de la pancreatitis aguda edematosa intersticial.
- Colección aguda necrótica: colección que contiene cantidad variable de líquido y necrosis, asociada a una pancreatitis necrotizante, la necrosis puede envolver al parénquima pancreático y/o a los tejidos peripancreáticos. Los criterios de colección aguda necrótica son:
- Aparición sólo en el contexto de una pancreatitis aguda necrotizante.
 - Colección heterogénea y densidad no-líquida, de aspecto variable en diferentes localizaciones (algunas presentan aspecto homogéneo al principio de su curso).

- Sin pared definida que encapsule la colección.
- Localización intrapancreática y/o extrapancreática.
- Necrosis encapsulada: colección encapsulada madura de necrosis pancreática y/o peripancreática que ha desarrollado una pared inflamatoria bien definida. Con frecuencia aparece más allá de las 4 semanas del inicio de una pancreatitis aguda necrotizante. Los criterios de necrosis encapsulada son:
 - Densidad líquida y no-líquida se aspecto heterogéneo con varios grados de loculación.
 - Pared definida que encapsula la colección.
 - Localización pancreática y/o extrapancreática.
 - Su maduración requiere por lo general más de 4 semanas desde el inicio de la pancreatitis aguda necrotizante.

La definición de gravedad de pancreatitis aguda, también conlleva importantes cambios respecto a la *clasificación de Atlanta clásica*, de este modo de acuerdo con la *clasificación de Atlanta revisada* se define:

- Pancreatitis Aguda Leve: episodio de pancreatitis aguda caracterizado por ausencia de fallo orgánico y ausencia de complicaciones locales o sistémicas.
- Pancreatitis Aguda Moderada: episodio de pancreatitis aguda caracterizado por la presencia de fallo orgánico transitorio o presencia de complicaciones locales o sistémicas en ausencia de fallo orgánico persistente.
- Pancreatitis Aguda Grave: episodio de pancreatitis aguda caracterizado por la presencia de fallo orgánico persistente.

Nota: la clasificación de Atlanta revisada se publicó cuando la presente tesis ya estaba en fase de redacción, además debido a que en el momento en que se diseñó la tesis y a que la

mayoría de los artículos presentes en la literatura están basados en la clasificación de Atlanta de 1992 será esta clasificación la utilizada en todo el desarrollo de la tesis.

I.1.2: Etiología de la pancreatitis aguda

Existen múltiples entidades con capacidad para desencadenar un episodio de pancreatitis aguda, entre ellas destacan la litiasis biliar y el consumo de alcohol^{13, 14}. En España, al igual que en la mayoría de los países desarrollados, la etiología más frecuente es la litiasis biliar (30-50%) cuya incidencia aumenta en gran medida a partir de la quinta década de la vida, con una incidencia superior en mujeres respecto a los hombres^{15, 16}. El alcohol constituye la segunda causa más frecuente, su incidencia varía mucho según el área geográfica (5-50%) y es más habitual entre la cuarta y la quinta década de la vida con un predominio del sexo masculino. El resto de las causas conocidas de pancreatitis aguda (obstrucción vía pancreática no litiásica, procedimientos endoscópicos o quirúrgicos, causas metabólicas, causas infecciosas, fármacos, enfermedades autoinmunes, enfermedades hereditarias del páncreas exocrino...) son entidades muy poco frecuentes que de forma global presentan una incidencia en torno al 10%. En el momento actual, hasta en un 30% de las pancreatitis agudas tras realizar un estudio inicial analítico (lípidos y calcio) y con pruebas de imagen (ecografía transabdominal y tomografía computarizada abdominal) no se encuentra la causa del episodio, recibiendo el nombre de pancreatitis aguda idiopática. En los últimos años la introducción del sondaje biliar, y sobre todo la introducción de la ecoendoscopia, ha descendido el porcentaje de pancreatitis agudas idiopáticas a favor de un mayor número de pancreatitis biliares.

I.1.3: Fisiopatología de la pancreatitis aguda

En los últimos años se han realizado importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la pancreatitis aguda. Aunque todavía no disponemos de una explicación completa de la cadena etiopatogénica de la pancreatitis aguda sabemos que,

independientemente de la entidad responsable del episodio, el punto inicial común es el *daño acinar*¹⁷. Una vez el daño acinar se ha instaurado, se produce una propagación de la lesión al tejido conectivo y a los vasos adyacentes. Clásicamente se pensaba que la noxa causaba la activación de las enzimas pancreáticas catalíticas, siendo esta activación la principal responsable de la propagación del daño acinar¹⁸. De acuerdo con los últimos avances en el conocimiento de la fisiopatología de la pancreatitis aguda, la teoría clásica pierde fuerza ante la evidencia a favor de distintos mecanismos intraacinares, como la activación de la vía del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB), con capacidad para propagar del daño acinar de forma independiente a la activación de las enzimas pancreáticas catalíticas^{17, 19-21}.

En un segundo paso, la propagación del daño acinar conduce a la liberación acinar de radicales libres, eicosanoides, óxido nítrico (NO), factor de actividad plaquetaria (PAF), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleuquina (IL) 1 β y moléculas de adhesión responsables del reclutamiento y activación de las células inflamatorias (**Figura 1**)²¹⁻²⁸. La activación de células inflamatorias produce tanto una *ampliación de la respuesta inflamatoria*, al promover la secreción de más citoquinas y mediadores inflamatorios, como un *aumento del daño tisular* pancreático, por la estimulación de la producción de enzimas citolíticas, radicales libres y otros mediadores con actividad apoptótica como el TNF- α ^{27, 29-32}. En esta fase las células inflamatorias periacinares además de secretar TNF- α e IL-1 β , también secretan otras citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y la IL-8 y citoquinas con acción antiinflamatoria como la IL-10 y el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra). El objetivo de la secreción de citoquinas antiinflamatorias es intentar frenar la respuesta inflamatoria, de esta forma el IL-1ra bloquea la acción de la IL-1 β y la IL-10 inhibe la producción de TNF- α y de IL-1 β ³³.

Se constituye por lo tanto una cascada de activación inflamatoria cuya fuente inicial y producto final es el *daño tisular pancreático progresivo*. Desde el compartimiento

retroperitoneal, los mediadores inflamatorios sufren una liberación sistémica a través del sistema linfático y de la circulación venosa portal³⁴. La llegada de estos mediadores a órganos alejados del páncreas conlleva una activación de la respuesta inflamatoria y consecuente agresión tisular a ese nivel que desencadena la *disfunción orgánica* propia de las complicaciones sistémicas, así como una liberación aún mayor de mediadores inflamatorios, entre los que destacan las citoquinas TNF- α , IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-8 e IL-10, que agravan la cascada inflamatoria sistémica (**Figura 2**)³⁵⁻³⁷. Esta producción extrapancreática de citoquinas se produce fundamentalmente en órganos como el hígado, los pulmones y el bazo, pero en el momento actual se piensa que el tejido adiposo puede jugar un papel muy importante en esta producción^{26, 38}. A nivel vascular los mediadores inflamatorios, fundamentalmente los radicales libres y las moléculas vasoactivas endoteliales (bradicininas, NO, histamina, endotelinas) producen una hipoperfusión sistémica al incrementar la vasodilatación y la permeabilidad capilar con secuestro de volumen a nivel esplácnico³⁹. Esta hipoperfusión sistémica y las alteraciones en la microcirculación, de acuerdo con modelos experimentales, aumentarían el daño tisular tanto a nivel pancreático como en órganos a distancia^{28, 40, 41}.

Si el organismo consigue controlar la respuesta inflamatoria la repercusión a nivel sistémico será escasa y el daño tisular se localizará a nivel pancreático, este daño será leve y se seguirá de una recuperación sin complicaciones constituyendo una pancreatitis aguda leve⁴². Cuando la respuesta inflamatoria no se consigue controlar se desarrolla un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que produce un intenso daño tisular tanto a nivel pancreático como a nivel de los sistemas y órganos alejados, teniendo lugar una pancreatitis aguda grave⁴².

43.

De acuerdo con el análisis temporal, se puede distinguir dos fases en la pancreatitis aguda: la temprana y la tardía¹¹.

La fase temprana de la pancreatitis aguda usualmente abarca la primera semana del

episodio, aunque se puede extender a la segunda semana. En la fase precoz observamos la

manifestaciones clínicas de la cascada inflamatoria sistémica, es decir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), si este síndrome persiste y la cascada inflamatoria no se controla aparecerá en esta fase el fallo orgánico¹¹. La respuesta inflamatoria incontrolada también conlleva en esta fase una progresiva destrucción de la glándula pancreática y del tejido adiposo adyacente que conduce al desarrollo de necrosis de la glándula pancreática⁴⁴. La necrosis pancreática se caracteriza por la presencia difusa o focal de parénquima pancreático no viable, y su desarrollo requiere al menos 72 horas de evolución de la pancreatitis aguda⁴⁵. Dentro de los pacientes con fallo orgánico en la fase temprana, cabe destacar a aquellos que presentan fallo de algún órgano dentro de las primeras 72 horas de evolución de la pancreatitis aguda, el conocido como fallo orgánico precoz. El fallo orgánico precoz ocurre en el 20-30% de los pacientes con pancreatitis aguda grave y se caracteriza por presentar un peor pronóstico con desarrollo de fallo multiorgánico y tasas de mortalidad que alcanzan el 40%^{44, 46-48}.

La fase tardía de la pancreatitis aguda sólo ocurre en pacientes con pancreatitis moderada o grave, y se caracteriza por la persistencia de signos sistémicos de inflamación o por la presencia de complicaciones locales¹¹. En las primeras cuatro semanas de evolución se desarrollan a nivel peripancreático áreas con acumulación de líquido inflamatorio (coleciones agudas peripancreáticas) que pueden contener necrosis pancreática (coleciones agudas necróticas). La presencia de colecciones asociadas o no a necrosis pancreática puede causar sintomatología digestiva por compresión y por mantener cierto grado de respuesta inflamatoria sistémica, pero el principal riesgo “la infección” ocurre por lo general en presencia de necrosis pancreática. A partir de la cuarta semana de evolución de la pancreatitis aguda, si el daño del parénquima pancreático conlleva desgarros en sistema canalicular, las colecciones tienden a mantenerse y a encapsularse, en ausencia de necrosis hablaremos de pseudoquistes pancreáticos y en presencia de necrosis hablaremos de necrosis encapsulada^{11, 45}. Los

pseudoquistes por si solos no conducen al desarrollo de fallo orgánico, pero sí con frecuencia asocian clínica abdominal por compresión con dolor, sensación de plenitud precoz, náuseas y/o vómitos. La infección de la necrosis constituye la causa más frecuente de muerte en la fase tardía de la pancreatitis aguda, ya que conlleva un nuevo SRIS que conduce en la mayoría de los casos a fallo orgánico y a sepsis, la infección puede ocurrir a partir de la segunda semana de evolución de la pancreatitis aguda sobre una colección aguda necrótica o sobre una necrosis encapsulada⁴⁹. La causa de la infección de la necrosis parece estar en relación con la translocación bacteriana, presente en los primeros días de evolución de la pancreatitis aguda por el aumento de la permeabilidad intestinal⁴⁹⁻⁵⁴. En los últimos años, también se ha desarrollado la hipótesis de que una respuesta antiinflamatoria excesiva y mantenida en la primera semana de evolución, podría contribuir a una disfunción inmunológica favorecedora de los procesos infecciosos responsables de la mortalidad tardía^{55, 56}. De acuerdo con la *clasificación de Atlanta clásica* entre la cuarta y la sexta semana de evolución de la pancreatitis aguda puede tener lugar un evento local que asocia fallo orgánico tardío, el absceso pancreático^{5, 45}. Aunque tradicionalmente se ha pensado que el absceso pancreático se podía deber tanto a la infección de colecciones agudas, de necrosis licuefacta o de un pseudoquiste pancreático, en el momento actual se piensa que es el equivalente a la infección de la necrosis encapsulada^{5, 11}.

Figura 1. Representación del inicio de la cascada inflamatoria en la pancreatitis aguda

aguda

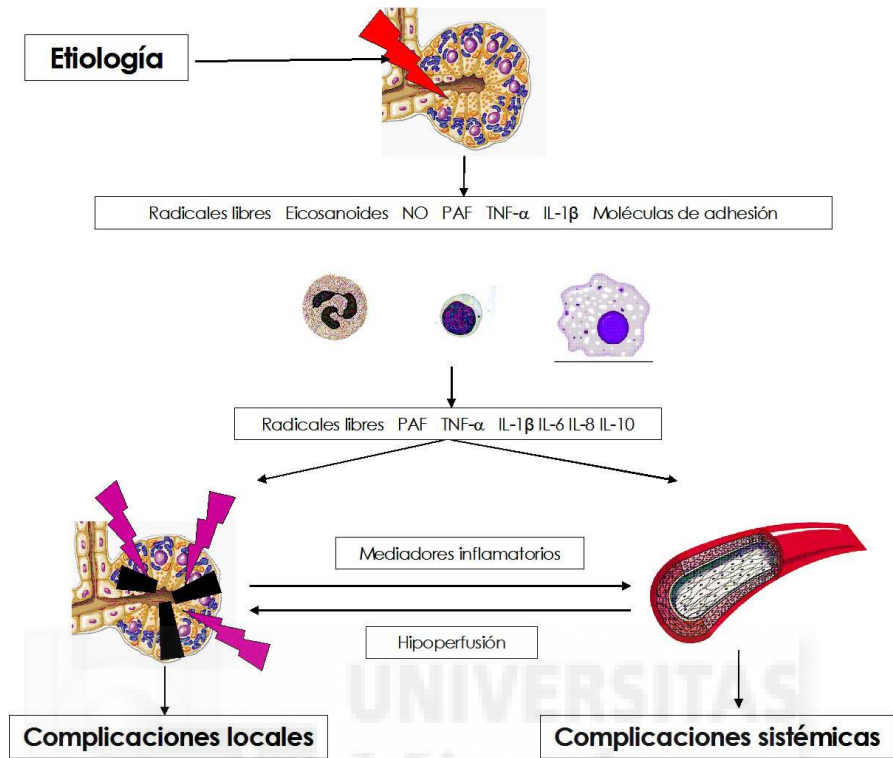
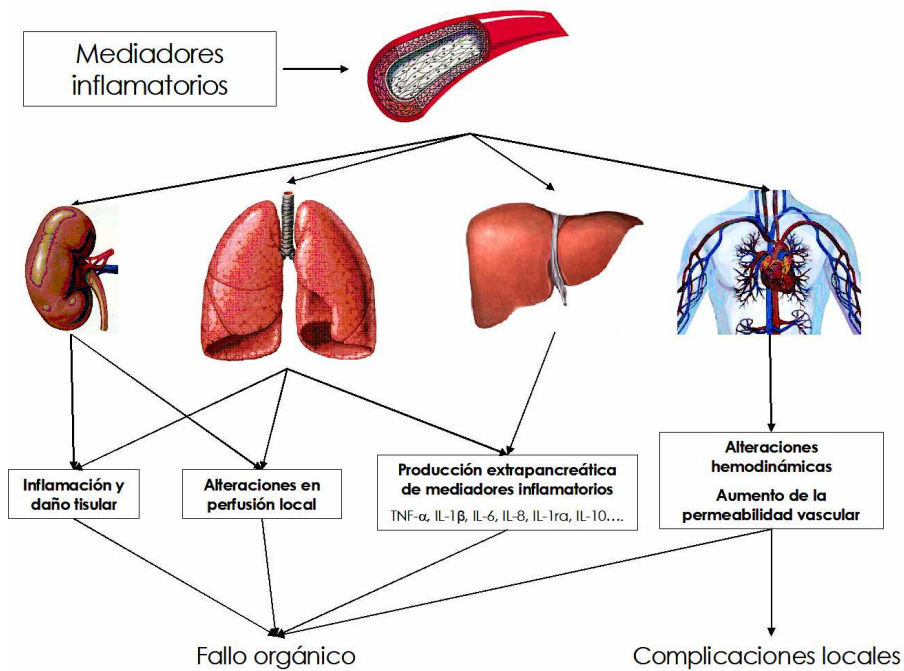


Figura 2. Representación de la propagación de la cascada inflamatoria en la pancreatitis aguda.



I.1.4: Factores pronósticos de la pancreatitis aguda

El establecimiento precoz de factores pronósticos de gravedad en la pancreatitis aguda sería muy útil en la práctica clínica, ya que el tratamiento de soporte intensivo iniciado en las primeras 24-48 horas de evolución de estos pacientes permitiría la posibilidad de atenuar, al menos, el fallo multiorgánico^{8, 57}. El marcador pronóstico ideal debería poder ser determinado en las primeras 24 horas de evolución de la pancreatitis aguda (antes del desarrollo de fallo orgánico precoz) y debería tener una alta validez (razón de probabilidad positiva >10, razón de probabilidad negativa <0,1), una elevada fiabilidad, una amplia disponibilidad y un bajo coste⁵⁸. Desgraciadamente en el momento actual se carece de un marcador pronóstico de estas características y en principio la pancreatitis aguda sigue manteniendo su apellido de imprevisible. Sí que tenemos conocimiento de marcadores clínicos-demográficos, analíticos, de imagen y sistemas multifactoriales que nos pueden ayudar, en parte, a predecir su evolución (**Tabla 1**). Los estudios realizados con estos marcadores muestran una gran heterogeneidad que en ocasiones conduce a datos discordantes. Esta heterogeneidad es debida a los siguientes factores:

1. Diferentes momentos en la determinación del factor pronóstico. En la mayoría de los estudios el punto inicial de referencia es el momento del ingreso sin tener en cuenta el tiempo de evolución del cuadro. Esta situación conduce a una gran heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a la posible falta de utilidad de estos marcadores dentro de las primeras 24-48 horas de evolución del cuadro, momento en el que se deben iniciar las medidas terapéuticas para intentar minimizar las complicaciones futuras.
2. Diferentes puntos de corte para los marcadores pronósticos. No ha habido un consenso para establecer los parámetros de validez que deben dominar la elección de los puntos de corte más óptimos. Por esta razón existen marcadores con múltiples puntos de corte que presentan parámetros de validez totalmente diferentes.

3. Diferentes criterios de gravedad. Incluso en los estudios posteriores a los *criterios de Atlanta clásicos* la gravedad del episodio se define en muchas ocasiones según criterios morfológicos y/o clínicos aleatorios. Además en muchos estudios se confunde gravedad con pronóstico, definiendo gravedad de acuerdo con los *criterios de Ranson o Glasgow*⁵⁹⁻⁶³.
4. Diferentes prevalencias de pancreatitis aguda grave. Además de la heterogeneidad en los criterios de gravedad aplicados, llama la atención la gran variabilidad en la incidencia de los eventos graves de los diferentes estudios (**Tabla 1**). Esto podría estar relacionado con un diferente manejo de la pancreatitis aguda. Las principales consecuencias de las diferentes prevalencias de los estudios son:
 - La limitación a modo general del uso de los valores predictivos y las probabilidades postprueba en el estudio de validez diagnóstica. Estos parámetros se ven influenciados por la prevalencia, de tal modo que por ejemplo estudios con una alta prevalencia de episodios graves conllevarían valores predictivos positivos y probabilidades postprueba positivas mucho mayores que aquellos con prevalencia media o baja.
 - Los parámetros de validez de estudios con prevalencias dispares respecto a la prevalencia de referencia de episodios graves (15-25%), deberían ser sólo aplicables al medio donde se realiza.

Los factores pronósticos de la pancreatitis aguda se clasifican en factores clínicos y demográficos, pruebas de laboratorio, pruebas de imagen y sistemas multifactoriales. La **tabla 1** muestra de forma resumida la validez de estos factores pronósticos. Por los objetivos de la presente tesis, nos centraremos especialmente en factores clínicos y demográficos como la edad, la comorbilidad previa y la obesidad, así como en los marcadores inflamatorios dentro de las pruebas de laboratorio.

Tabla 1. Validez de los factores pronósticos de gravedad en la pancreatitis aguda.

	PA Graves/PA Totales	Tiempo determinación (tras ingreso)	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	RPP	RPN	PpreP (%)	PposP+ (%)	PposP- (%)	VGP (%)	
Índice de comorbilidad de Charlson⁶⁴	38/176	Al ingreso	68	58	31	87	1,63	0,54	22	31,3	13,5	60,2	
Evaluación clínica global⁶⁵	18/79	8 horas 24 horas 48 horas	39 73 83	100 98 100	100 92 100	84 94 95	NC 36,5 NC	0,61 0,27 0,17	23 20 23	NC 90,1 NC	15,4 6,4 4,8	85,7 93,2 96,1	
Índice clínico de Schölmerich⁶⁶	25/50	Día 1 Día 4			80 90	80 93			50 50				
Índice clínico de Schölmerich⁶⁷ Pc ≥ 2	18/115	48 horas	56	74	29	90	2,16	0,6	15,6	29	9,9	71,3	
PCR⁶⁸ Pc > 15 mg/dL	35/172	48 horas	86	61	37	94	2,21	0,23	20,3	36	5,5	66	
Procalcitonina⁶⁹	38/162	Admisión 24 horas	71 92	84 84	52 53	90 97	4,44 5,75	0,35 0,10	23,4	57,6 63,7	9,5 2,8	80,8 85,8	
Hematocrito⁷⁰ Pc ≥ 50%	14/200	Admisión	50	94	37	96	7,7	0,53	7	37	3,8	90,5	
TAP en orina⁶⁸ Pc ≥ 36 nmol/L	35/172	24 horas 48 horas	68 83	74 72	44 44	89 94	2,62 2,96	0,43 0,24	20,3	40 43	9,9 5,7	73 74	
CAPAP en orina⁷¹ Pc ≥ 101 nmol/L	12/60	72 horas de evolución	92	89	69	98	8,36	0,09	20	67,6	2,2	90	
CAPAP en suero⁷¹ Pc ≥ 5,6 nmol/L	12/60	72 horas de evolución	100	72	43	100	3,57	NC	20	47,2	NC	78,3	
IL-1β⁷² Pc ≥ 1 pg/mL	18/50	24 horas	72	87	76	85	5,54	0,32	36	75,7	15,3	82	
IL-6⁷² Pc ≥ 400 pg/mL	18/50	24 horas	89	87	80	93	6,85	0,13	36	79,4	6,6	88	
IL-8⁷² Pc ≥ 100 pg/mL	18/50	24 horas	50	87	69	75	3,85	0,57	36	68,4	24,4	74	
TNF-α⁷² Pc ≥ 12 pg/mL	18/50	24 horas	56	81	63	76	2,95	0,54	36	62,4	23,4	72	
IL-1RA⁷³ Pc ≥ 1851 U/mL	35/51	Primeras 48 h evolución	82	86	94	70	5,7	0,21	68,6	92,6	31,4	83,4	
IL-10⁷⁴ Pc ≥ 30 pg/mL	18/50	24 horas	67	94	86	83	10,6	0,36	36	86	16,5	84	
ElastasaPMN⁷⁵ Pc ≥ 300 µg/L	28/182	Primeras 24 h evolución	92,9	99,3	97,1	98,2	132	0,07	15,4	96	1,3	96,3	
Lavado peritoneal⁶⁵	18/79	8 horas	72	95	81	92	14,7	0,29	23	81	8,1	89,9	
TC⁷⁶	15/148	Primeras 72 h de evolución	100	62	23	100	2,61	NC	10	23	NC	65,5	
Criterios de Ranson⁷⁷	300/1307	Admisión y a las 48 horas	75	77	49	91	3,26	0,32	23	49,3	8,8	76,5	
Criterios de Glasgow⁷⁷	509/2122	48 horas	69	84	57	90	4,31	0,37	24	57,7	10,4	80,4	
BISAP⁷⁸	40/185	24 horas	37,5	92,4	57,7	84,3	4,97	0,68	21,6	57,6	15,7	80,5	
APACHE-II⁷⁹ Pc ≥ 10	73/259	Admisión 48 horas	60 60	94 97	79 90	86 86	10,2 18,7	0,42 0,41	28,2	80 88	14 14	84 87	
APACHE-O⁸⁰ Pc ≥ 10	60/186	24 horas	Ap II Ap O	68 82	84 86	71 74	81 91	4,25 5,86	0,38 0,21	32,2	66,9 73,6	15,3 9	80 85

CPAP: Péptido de activación de la carboxipeptidasa B. ElastasaPMN: Elastasa polimorfonuclear. PCR: Proteína C reactiva. TAP: Péptido de activación del tripsinógeno. TC: Tomografía computarizada. BISAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis. APACHE-II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II. APACHE-O: APACHE obesity score. Esp: Especificidad. NC: No calculable Pc: Punto de corte. PposP-: Probabilidad postprueba negativa. PposP+: Probabilidad postprueba positiva. PpreP: Probabilidad preprueba. RPN: Razón de probabilidad negativa. RPP: Razón de probabilidad positiva. Sens: Sensibilidad. VGP: Valor global de la prueba. VPN: Valor predictivo negativo. VPP: Valor predictivo positivo.

I.1.4.a: Factores clínicos y demográficos:

- **La edad y la comorbilidad previa al episodio de pancreatitis aguda.** Diferentes estudios han evidenciado que la edad avanzada predispone a una peor evolución de la pancreatitis aguda con aparición de fallo orgánico y a una mayor mortalidad, pero no a una mayor incidencia de complicaciones locales^{4, 81-85}. Sin embargo el peor pronóstico de la pancreatitis aguda en pacientes ancianos parece estar relacionado más con la comorbilidad previa que con la edad del paciente⁸⁶⁻⁸⁸. De hecho la presencia de comorbilidad previa conlleva en la pancreatitis aguda una mayor incidencia de episodios graves así como un mayor tiempo de estancia hospitalaria y una mayor mortalidad^{64, 89-95}. A pesar de estas premisas el *índice de comorbilidad de Charlson*, ofrece una pobre utilidad en la estimación de la gravedad del episodio (**Tabla 1**)^{64, 77}.
- **La obesidad.** Aunque clásicamente la obesidad era considerada por muchos un factor de mal pronóstico en la evolución de la pancreatitis aguda, hasta hace una década esta afirmación permanecía en debate. Gracias a la publicación de hasta cinco metaanálisis, se ha demostrado la relación de la obesidad con la gravedad y la mortalidad del episodio de pancreatitis aguda⁹⁶⁻¹⁰⁰. En el **apartado I.3** se desarrollará la relación de la obesidad con el pronóstico de la pancreatitis aguda.
- **Etiología de la pancreatitis aguda.** Todavía no existe un consenso sobre la influencia de

la etiología en el pronóstico de la pancreatitis aguda. Aunque la mayoría de los estudios realizados para tal fin no demuestran la influencia de la etiología en la evolución^{82, 101, 102}, existen estudios que apoyan un peor pronóstico en los pacientes con pancreatitis de origen alcohólico, idiopático y tras CPRE¹⁰³⁻¹⁰⁵.

I.1.4.b: Pruebas de laboratorio:

- **Reactantes de fase aguda.**

- Proteína C reactiva. La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado gracias a la estimulación realizada por los mediadores inflamatorios, fundamentalmente por la IL-6¹⁰⁶. La determinación de la PCR cumple dos de los cinco pilares básicos de un buen marcador pronóstico, ya que esta ampliamente disponible en los laboratorios de los servicios de urgencias y su coste es bajo. A pesar de estas ventajas, su principal problema en la pancreatitis aguda reside en que alcanza su pico de secreción a las entre las 48 y las 72 horas del inicio de los síntomas, y es en ese momento cuando la PCR inicia su capacidad para discriminar entre episodios graves y leves^{68, 107-111}. En la predicción más tardía, si se determina a partir del segundo día de ingreso, sí que es útil tanto para el pronóstico de episodios graves de pancreatitis¹¹²⁻¹¹⁸ como para el desarrollo de necrosis pancreática^{107, 108, 117, 119}. Aunque la determinación es tardía, la capacidad pronóstica que alcanza en la predicción de la gravedad y de la necrosis pancreática es muy buena, mostrando en los distintos estudios un área bajo la curva (ABC) entre 0,83 y 0,96, aumentando esta conforme pasan los primeros días de ingreso hospitalario^{107, 115-118}. En relación al punto de corte, este no está establecido y varía según los diferentes estudios entre 12 y 21 mg/dL. Aún así en la práctica clínica el punto de corte más utilizado para la predicción de gravedad es el de 15 mg/dL¹²⁰. Las **tablas 2 y 3** muestran los estudios más destacados que realizan una valoración de la

validez de la PCR en la predicción de la gravedad de la pancreatitis aguda. En la **tabla 2** hemos seleccionado los estudios con el punto de corte establecido en 15 mg/dL y en la **tabla 3** los estudios con otros puntos de corte definidos por los autores. A modo general podemos concluir que:

- En las primeras 24 horas de ingreso la PCR no es un marcador útil para predecir gravedad.
- Tras las primeras 24 horas de ingreso, ni con el punto de corte establecido en 15 mg/dL ni con otros puntos de corte, se consiguen unos criterios de validez necesarios para considerar a la PCR un buen marcador pronóstico de gravedad^{68, 72, 116, 121}. Aún así a las 36 y a las 48 horas de ingreso, con puntos de corte que varían entre 15-16,4 mg/dL, existen estudios que rozan el grado de validez exigido a un buen marcador, siendo la PCR en estas condiciones de una utilidad clínica
- moderada en la predicción de gravedad^{115, 117, 121}.

Tabla 2. Validez pronóstica de gravedad en la pancreatitis aguda de la PCR con punto de corte fijado en 15 mg/dL

	PA Graves/PA Totales	Tiempo determinación	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	RPP	RPN	PpreP (%)	PposP+ (%)	PposP- (%)	VGP (%)
PCR ⁶⁸	35/172	24 horas tras inicio síntomas	0	90	0	75	0	1,11	20,3	0	22,1	69
		24 horas tras ingreso	47	82	42	84	2,61	0,65	20,3	39,9	14,1	74
PCR ⁶⁸	35/172	48 horas tras inicio síntomas	65	73	37	90	2,41	0,48	20,3	38	10,9	72
		48 horas tras ingreso	86	61	37	94	2,21	0,23	20,3	36	5,5	66
PCR ¹¹⁵	15/50	36 horas tras ingreso	86	87	75	93	6,62	0,16	30	73,9	6,5	87
		48 horas tras ingreso	80	84	71	90	5	0,24	30	68,2	9,3	84
PCR ¹¹⁷	31/72	Segundo día de ingreso	86,2	100	100	88,6	NC	0,14	43	NC	9,6	93,3

Tabla 3. Validez pronóstica de gravedad en la pancreatitis aguda de la PCR con puntos de corte diferentes a 15 mg/dL

	PA Graves/PA Totales	Tiempo determinación	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	RPP	RPN	PpreP (%)	PposP+ (%)	PposP- (%)	VGP (%)
PCR¹¹³ Pc≥21 mg/dL	24/72	Pico sérico: 2-4 día	83	85	74	91	5,71	0,2	33	74	9	85
PCR⁷² Pc≥12 mg/dL	18/50	Primer día de ingreso	56	93	83	80	8	0,47	36	81,8	21	80
		Segundo día de ingreso	83	78	71	89	3,77	0,22	36	68	10,9	80
PCR¹¹⁶ Pc≥8 mg/dL	19/43	Primer día de ingreso	61	88	80	75	5,08	0,44	44,2	80,1	26	76
PCR¹¹⁶ Pc≥10 mg/dL	19/43	Segundo día de ingreso	71	88	82	79	5,92	0,33	44,2	82,4	20,7	80
PCR¹²¹ Pc≥10 mg/dL	12/75	Al ingreso	67	76	35	92	2,79	0,43	16	34,7	7,6	74,5
PCR¹²¹ Pc≥16 mg/dL	12/75	A las 48h del ingreso	100	76	44	100	4,17	0	16	44,2	0	79,9
PCR¹¹⁵ Pc≥16,4 mg/dL	15/50	36 horas tras ingreso	86	90	80	93	8,6	0,16	30	78,7	6,3	88,8
PCR¹¹⁵ Pc≥14,9 mg/dL	15/50	48 horas tras ingreso	87	84	72	93	5,44	0,15	30	70	6,2	84,8

- Procalcitonina. Este péptido precursor de la calcitonina es un reactante de fase aguda utilizado para filiar el origen del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Cuando este síndrome está originado por una sepsis, los niveles de procalcitonina son significativamente mayores en comparación con el resto de las causas¹²². Aunque los episodios graves de pancreatitis aguda no siempre se deben a procesos sépticos, la procalcitonina ha mostrado ser útil en la predicción de gravedad, aún así la principal utilidad en la pancreatitis aguda es la predicción de infección de la necrosis pancreática¹²³⁻¹²⁶. En relación a la predicción de la gravedad, *Kylänpää-Bäck M.L. et al* realizaron un estudio con procalcitonina valorada por métodos de determinación rápida (strip test) al ingreso y a las 24 horas del ingreso, este estudio obtuvo una gran validez en la predicción de gravedad, rozando los criterios de marcador pronóstico ideal, siendo superior su validez a la PCR⁶⁹ (**Tabla 1**). A pesar de los buenos resultados, este estudio ha sido criticado por el momento elegido para la determinación de los niveles de PCR, el desconocimiento de los puntos de corte en la determinación de procalcitonina y la falta de reproducibilidad de sus resultados^{127, 128}.

- **Marcadores de respuesta inflamatoria.** En el momento actual existe una importante línea de investigación en relación al conocimiento de la diferente capacidad de controlar la respuesta inflamatoria sistémica de cada individuo, ya que su descubrimiento abriría el tan deseado campo del tratamiento precoz de la pancreatitis aguda. Los marcadores de respuesta inflamatoria más estudiados son: las citoquinas, la elastasa polimorfonuclear, la fosfolipasa A2 y las moléculas de adhesión (**Tabla 1**). De acuerdo con el desarrollo de la presente tesis, nosotros nos centraremos en el papel de las citoquinas.
- Las citoquinas. Como se ha explicado en el apartado de fisiopatología de la pancreatitis aguda (**I.1.3**), las citoquinas son mediadores inflamatorios cruciales para la propagación de la respuesta inflamatoria; se trata de unos mediadores proteicos solubles secretados tanto por células inflamatorias como por células no inflamatorias (fibroblastos, adipocitos, células endoteliales...) ¹²⁹. Estos polipéptidos actúan a nivel local y a nivel sistémico, siendo capaces de conducir la actividad de las células inflamatorias y de otras estirpes celulares ¹³⁰. Las citoquinas se clasifican según su actividad “fundamentalmente” proinflamatoria o “fundamentalmente” antiinflamatoria. El equilibrio establecido entre ambos grupos de citoquinas conduce a la regulación del sistema inmune del que depende la respuesta inflamatoria y el daño celular. Si comparamos las pancreatitis agudas leves con las graves, vemos como existe una mayor secreción de citoquinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias en el suero de los pacientes con pancreatitis agudas graves ^{73, 74}. La mayor respuesta antiinflamatoria en la pancreatitis aguda grave respecto a la leve se interpreta como el intento de compensar la potente actividad inflamatoria ^{131, 132}. Aunque la mayoría de las citoquinas en sangre se elevan en las primeras 48 horas de evolución de la pancreatitis aguda y posteriormente descienden sus niveles de forma progresiva, el momento de máxima capacidad para discriminar entre episodio leve y grave varía en función de la citoquina evaluada ¹³³. De esta forma, las

primeras citoquinas que se elevan en sangre con capacidad discriminante son la IL-1 β , el IL-1ra y la IL-10 (primeras 24 horas de evolución), mientras que esta capacidad es más tardía en la IL-6 (primeras 48 horas) y la IL-8 (primeras 72 horas)⁷³. Desde el punto de vista teórico, esta precocidad en la detección de episodios graves, supone una gran ventaja sobre el resto de los marcadores pronósticos. Múltiples grupos de trabajo han estudiado los niveles séricos de las citoquinas en la predicción de gravedad de la pancreatitis aguda (**Tablas 4 y 5**), la mayoría de ellos lo han hecho de forma muy heterogénea en relación a su metodología y al momento de la extracción de las muestras, además gran parte de ellos incluyen con un bajo número de pacientes^{72, 73, 111, 116, 131, 134-138}. A continuación desarrollamos la evidencia presente sobre los niveles séricos de las citoquinas más estudiadas en la literatura e incluidas en la presente tesis doctoral.

- **IL-1 β :**

- IL-1 β en la predicción de gravedad del episodio de pancreatitis aguda. Existe una relación significativa de los niveles séricos de IL-1 β con la gravedad del episodio de pancreatitis aguda^{72, 73, 111}. En cuanto a la evaluación de la predicción de gravedad en la pancreatitis aguda, sólo existe un estudio en la literatura. *Chen C.C. et al (AJG 1999)*, con un punto de corte ≥ 1 pg/mL en el primer día de ingreso, consiguen unos valores de razón de probabilidad positiva y de razón de probabilidad negativa que se aproximan a los de un marcador de utilidad clínica moderada, mientras que la determinación en el segundo día de ingreso queda lejos de los valores de utilidad clínica (**Tabla 4**)⁷².
- Relación de la IL-1 β con el desarrollo de fallo orgánico. Los tres estudios realizados sobre el desarrollo de fallo orgánico aportan resultados algo contradictorios (**Tabla 5.a**)^{31, 139, 140}. Mientras que los estudios de *McKay C.J. et al* y *Mentula P. et al (BJS 2005)* obtienen una relación significativa entre los niveles séricos de IL-1 β y el

desarrollo de fallo orgánico, en el estudio de *Sathyannarayan G. et al* sorprendentemente la IL-1 β no fue detectable en ninguno de los pacientes participantes. En relación al fallo multiorgánico *Hirota M. et al* muestran una asociación de los niveles de IL-1 β con su desarrollo (**Tabla 5.a**)¹⁴¹. Si nos focalizamos en el tipo de fallo orgánico, vemos como el estudio de *Mayer J. et al* muestra una relación significativa de los niveles de IL-1 β con el desarrollo tanto de disfunción respiratoria como de disfunción renal (**Tabla 5.a**)⁷³.

- Relación de la IL-1 β con el desarrollo de complicaciones locales. Sólo existe un estudio que evalúe la relación de los niveles séricos de IL-1 β con las complicaciones locales, y en concreto sólo estudia la infección de la necrosis pancreática (**Tabla 5.b**)¹⁴². El estudio de *Heresbach D. et al* muestra unos niveles inferiores de IL-1 (α y β) en pacientes con necrosis infectada frente a aquellos con necrosis estéril.

- **IL-1ra:**

- IL-1ra en la predicción de gravedad del episodio de pancreatitis aguda. Los pacientes con pancreatitis aguda grave presentan niveles séricos del IL-1ra significativamente más elevados que los pacientes con pancreatitis aguda leve^{73, 138, 143}. En relación a la valoración de la predicción de gravedad del IL-1ra en la pancreatitis aguda, existen dos estudios^{73, 143}. *Mentula P. et al (SJM 2004)* describen para el IL-1ra un ABC al ingreso de 0,779, por otro lado *Mayer J. et al* obtienen en las primeras 48 horas del inicio del cuadro clínico, con un punto de corte > 1850 U/mL, una razón de probabilidad positiva y una razón de probabilidad negativa que se aproximan a los valores de un marcador de utilidad clínica moderada (**Tabla 4**).
- Relación del IL-1ra con el desarrollo de fallo orgánico. Existen dos estudios que evalúan la relación del IL-1ra con el desarrollo de fallo orgánico en la pancreatitis

aguda (**Tabla 5.a**), ambos estudios están realizados por *Mentula P. et al*^{140, 143}. Sus resultados muestran una asociación significativa entre los niveles séricos del IL-1ra y el desarrollo de fallo orgánico. Si valoramos la relación del IL-1ra con el desarrollo de fallo multiorgánico, vemos como el estudio de *Hirota M. et al* no muestra una relación significativa entre ambos (**Tabla 5.a**)¹⁴¹. La evidencia sobre el tipo de fallo orgánico es algo contradictoria (**Tabla 5.a**)^{73, 144}. Mientras que el estudio realizado por *Martín M.A. et al (MC 2007)* muestra una asociación significativa entre los niveles del IL-1ra con el desarrollo de afectación pulmonar y de disfunción renal, el estudio de *Mayer J. et al* muestra una relación significativa de los niveles del IL-1ra con el desarrollo de disfunción renal, pero no de disfunción respiratoria.

- Relación del IL-1ra con el desarrollo de complicaciones locales. Existen dos estudios que evalúan la relación del IL-1ra con el desarrollo de complicaciones locales. En concreto, uno de ellos evalúa la infección de la necrosis pancreática y el otro el desarrollo de pseudoquistes (**Tabla 5.b**)^{142, 145}. El estudio de *Heresbach D. et al* no muestra una asociación significativa de los niveles del IL-1ra con el desarrollo de infección de la necrosis pancreática, mientras que el estudio de *Martín M.A. et al (REED 2008)* muestra una relación significativa de los niveles del IL-1ra con el desarrollo de pseudoquistes.

- **IL-6:**

- IL-6 en la predicción de gravedad del episodio de pancreatitis aguda. La IL-6 es la citoquina más estudiada en la pancreatitis aguda. Existen múltiples estudios que avalan la relación significativa de los niveles en sangre de la IL-6 con la gravedad de la pancreatitis aguda^{72, 73, 111, 116, 118, 131, 134, 136-138, 143, 146}. El metaanálisis publicado por *Aoun E. et al* en el año 2009 es de gran ayuda para el estudio de la valoración de

la predicción de gravedad de la IL-6¹⁴⁷. En relación a la capacidad pronóstica, los resultados del metaanálisis muestran un ABC de 0,75, 0,88 y 0,85 en el primer, segundo y tercer día de presentación respectivamente. El estudio de la validez en la predicción de gravedad del metaanálisis de *Aoun E. et al* muestra que, teniendo en cuenta la razón de probabilidad positiva y la razón de probabilidad negativa, los intervalos estimados (puntos de corte entre 2,7 y 400 pg/mL) no alcanzan los valores necesarios para poder considerar a la IL-6 un citoquina de utilidad clínica en la predicción de gravedad de la pancreatitis aguda (**Tabla 4**). Con posterioridad al metaanálisis, *Khanna A.K. et al* publicaron un estudio donde la determinación de la IL-6 en el primer día de ingreso hospitalario con un punto de corte ≥ 50 pg/mL muestra unos parámetros de validez que cumplen los criterios de prueba con gran utilidad clínica (razón de probabilidad positiva: 29, razón de probabilidad negativa: 0,07)¹¹⁷.

- Relación de la IL-6 con el desarrollo de fallo orgánico. Existen cinco estudios que evalúan la relación entre los niveles séricos de IL-6 y el desarrollo de fallo orgánico (**Tabla 5.a**)^{31, 139, 140, 143, 148}. Los cinco estudios coinciden en mostrar unos niveles de IL-6 incrementados en aquellos pacientes que presentan fallo orgánico. En relación con el fallo multiorgánico, el único estudio que valora la IL-6 es el estudio de *Hirota M. et al* siendo negativo el resultado (**Tabla 5.a**)¹⁴¹. De acuerdo con el tipo de fallo orgánico, el incremento significativo de IL-6 en pacientes con insuficiencia respiratoria está apoyado por los estudios de *Martín M.A. et al (MC 2007)*, *Mayer J. et al* y *Malmstrøm M.L. et al*, en pacientes con insuficiencia renal está apoyado por los estudios *Mayer J. et al* y *Malmstrøm M.L. et al* y en relación al fallo circulatorio el único estudio que lo ha valorado y además obtiene resultados positivos es el estudio de *Malmstrøm M.L. et al* (**Tabla 5.a**)^{73, 144, 149}.

- Relación de la IL-6 con el desarrollo de complicaciones locales. Existen seis estudios que evalúan la relación de la IL-6 con el desarrollo de complicaciones locales, uno estudia la necrosis pancreática, tres la infección de la necrosis y uno el pseudoquiste (**Tabla 5.b**)^{117, 125, 126, 142, 145}. El estudio de *Khanna A.K. et al* muestra una elevación significativa de la IL-6 en aquellos pacientes que desarrollan necrosis pancreática. En la infección de la necrosis pancreática, sólo uno de los tres estudios (*Riche F.G. et al*) muestra una asociación significativa con los niveles de IL-6. El estudio de *Martín M.A. et al (REED 2008)* es el único estudio realizado sobre el desarrollo de pseudoquistes, mostrando una relación significativa de los niveles de IL-6 con su desarrollo.

- **IL-8**

- IL-8 en la predicción de gravedad del episodio de pancreatitis aguda. La relación de la IL-8 con la gravedad de la pancreatitis aguda está demostrada en múltiples estudios^{72, 73, 116, 118, 131, 137}. Sólo existe en la literatura dos estudios que no muestran una asociación significativa de la IL-8 con la gravedad del episodio de pancreatitis aguda^{134, 138}. Para evaluar la predicción de gravedad de la IL-8 en el episodio de pancreatitis aguda, al igual que con la IL-6 nos apoyamos en el metaanálisis realizado por *Aoun E. et al*¹⁴⁷. *Aoun E. et al* describen en su metaanálisis un ABC para la IL-8 de 0,73 y 0,91 para el primer y el segundo día de presentación de la enfermedad respectivamente¹⁴⁷. En relación a la validez en la predicción de gravedad, *Aoun E. et al* muestran que, con puntos de corte situados en un amplio abanico entre 5 y 100 pg/mL, los intervalos estimados para la razón de probabilidad positiva y la razón de probabilidad negativa en el segundo día de presentación de la pancreatitis aguda rozan los valores de un marcador con utilidad clínica moderada, pero no así para el primer día de presentación (**Tabla 4**)¹⁴⁷.

- Relación de la IL-8 con el desarrollo de fallo orgánico. Tan sólo existen dos estudios que evalúen los niveles en sangre de IL-8 en el desarrollo de fallo orgánico (**Tabla 5.a**)^{31, 148}. Ambos estudios observan una relación significativa de los niveles de IL-8 con el desarrollo de fallo orgánico. En relación al fallo multiorgánico, *Hirota M. et al* no encuentran una elevación significativa de los niveles de IL-8 en los pacientes que lo desarrollan (**Tabla 5.a**)¹⁴¹. La relación del tipo de fallo orgánico con los niveles de IL-8 está evaluada en dos estudios (**Tabla 5.a**)^{73, 149}. El estudio de *Mayer J. et al* no observa una asociación entre los niveles de IL-8 y el desarrollo de disfunción respiratoria o renal, a diferencia de este, el estudio de *Malmstrøm M.L. et al* sí observa un incremento significativo de los niveles de IL-8 tanto en el fallo respiratorio como en el fallo renal y en el fallo circulatorio.
 - Relación de la IL-8 con el desarrollo de complicaciones locales. Sólo existe un estudio que evalúe los niveles en sangre de IL-8 en relación con el desarrollo de complicaciones locales, en concreto de la infección de la necrosis pancreática (**Tabla 5.b**)¹²⁴. El trabajo de *Rau B. et al* muestra que los picos séricos de IL-8 se asocian con el desarrollo de infección de la necrosis pancreática.
- **IL-10**
- IL-10 en la predicción de gravedad del episodio de pancreatitis aguda. La IL-10, pese a ser una citoquina antiinflamatoria, presenta unos niveles séricos elevados en las pancreatitis agudas graves^{73, 111, 116, 131, 134, 136, 138, 143}. En la literatura sólo existe un estudio que no muestra una elevación significativa de la IL-10 en los pacientes con pancreatitis aguda grave¹³⁴. Existen cuatro estudios que evalúan la predicción de gravedad de la IL-10 en la pancreatitis aguda^{74, 116, 134, 143}. En relación a la capacidad pronóstica, los resultados de los estudios son algo dispares. Mientras que *Berney T. et al* describen un ABC en el primer día de ingreso de 0,801 y en el

segundo día de ingreso de 0,876 y *Mentula P. et al (SJG 2004)* describen un ABC al ingreso de 0,923; *S̃timac D. et al* describen un ABC próxima a 0,5 en el primer día de ingreso^{116, 134, 143}. En relación a la validez en la predicción de gravedad de la IL-10, los puntos de corte se establecen en el estudio de *Berney T. et al* en el primer día de ingreso en ≥ 2 pg/mL y en el segundo día ingreso en ≥ 5 pg/mL, en el estudio de *Chen C.C. et al (Gut 1999)* en el primer y en el segundo día de ingreso en ≥ 30 pg/mL, en el estudio de *Mentula P. et al (SJG 2004)* en >12 pg/mL al ingreso y en estudio de *S̃timac D. et al* en ≥ 37 pg/mL al ingreso (**Tabla 4**)^{74, 116, 134, 143}. Si tenemos en cuenta la razón de probabilidad positiva y la razón de probabilidad negativa, el estudio de *Berney T. et al* en el segundo día de ingreso (pero no en el primer día) y el estudio de *Mentula P. et al (SJG 2004)* en el momento del ingreso muestran valores que cumplen criterios de marcador con utilidad clínica moderada, pero el resto de los estudios no alcanzan estos valores.

- Relación de la IL-10 con el desarrollo de fallo orgánico. Existen cuatro estudios que indagan la relación de los niveles séricos de IL-10 con el desarrollo de fallo orgánico en la pancreatitis aguda (**Tabla 5.a**)^{139, 140, 143}. Mientras que los dos estudios realizados por *Mentula P. et al (SJG 2004, BJS 2005)* y el de *Fisic P. et al*, muestran un incremento significativo de los niveles de IL-10 en los pacientes con fallo orgánico, el estudio realizado por *Sathyanarayan G. et al* no muestra esta relación. Si nos fijamos en el fallo multiorgánico, el estudio de *Hirota M. et al* no muestra una elevación significativa de los niveles de IL-10 en los pacientes que lo desarrollan (**Tabla 5.a**)¹⁴¹. En cuanto al tipo de fallo orgánico, el estudio de *Mayer J. et al* sí muestra una elevación significativa de la IL-10 en los pacientes que desarrollaron disfunción respiratoria y en los que desarrollaron disfunción renal (**Tabla 5.a**)⁷³.

- Relación de la IL-10 con el desarrollo de complicaciones locales. No existen estudios que valoren los niveles séricos de IL-10 con el desarrollo de complicaciones locales.
- **IL-12p70 (IL-12 activa)**
 - Sólo hemos encontrado dos estudios que investiguen la relación de los niveles de IL-12p70 con la gravedad de la pancreatitis aguda¹⁵⁰. *Pezzilli R. et al (1999)* describen como en la pancreatitis aguda la IL-12p70 tiene un pico de secreción muy precoz (12-24 horas de evolución) con un descenso importante de la secreción en el segundo día a niveles significativamente inferiores a los de personas sanas. En la misma línea, *Uehara S. et al* publicaron con posterioridad un estudio donde demostraron que en los primeros dos días de evolución de la pancreatitis aguda, el momento en el que la IL-12p70 tiene capacidad para discriminar episodios leves de graves se sitúa en las 12 primeras horas¹⁵¹. Por estos motivos, la IL-12p70 no es una citoquina útil en la predicción de la gravedad de la pancreatitis aguda a no ser que se determine en las primeras 12-24 horas del inicio de los síntomas.
- **TNF- α**
 - TNF- α en la predicción de gravedad del episodio de pancreatitis aguda. En relación al TNF- α la literatura presenta unos resultados muy contradictorios, existen estudios que avalan una elevación significativa de los niveles séricos de TNF- α en los pacientes con pancreatitis aguda grave, mientras que un número nada despreciable de estudios no encuentran esta significación^{31, 72, 111, 141, 152-154}. Los expertos justifican estos resultados por las características cinéticas del TNF- α (secreción intermitente, vida media corta) y las dificultades técnicas en su determinación directa en suero debida a la unión a proteínas específicas (receptores solubles TNF- α)^{55, 155}. En cuanto al estudio de la valoración de la predicción de gravedad en la

pancreatitis aguda, sólo existe un estudio en la literatura⁷². *Chen C.C. et al (AJG 1999)*, con un punto de corte del TNF- α ≥ 12 pg/mL, obtienen en el segundo día de ingreso unos valores de razón de probabilidad positiva y de razón de probabilidad negativa que sutilmente rozan la utilidad clínica moderada, mientras que los valores en el primer día de ingreso quedan lejos de esta utilidad (**Tabla 4**).

- Relación del TNF- α con el desarrollo de fallo orgánico. En la literatura existen dos estudios que valoran los niveles séricos de TNF- α con el desarrollo de fallo orgánico en la pancreatitis aguda (**Tabla 5.a**)^{31, 139}. Mientras que el estudio de *Sathyanarayan G. et al* no objetiva una elevación significativa de los niveles de TNF- α en aquellos pacientes con fallo orgánico, en el estudio de *McKay C.J. et al* sí que se observa una elevación significativa de TNF- α . Si nos fijamos en el compromiso de varios órganos al mismo tiempo, vemos como el estudio de *Hirota M. et al* no muestra una elevación significativa de TNF- α en los pacientes con fallo multiorgánico, mientras que en el estudio de *Nakae H. et al* existen niveles significativamente más elevados de TNF- α en aquellos pacientes con disfunción multiorgánica (**Tabla 5.a**)^{141, 156}. En relación al tipo de fallo orgánico, *Malmstrøm M.L. et al* muestran una elevación significativa de TNF- α en los tres fallos orgánicos estudiados: fallo respiratorio, fallo renal y fallo circulatorio (**Tabla 5.a**)¹⁴⁹.
- Relación del TNF- α con el desarrollo de complicaciones locales. Existen sólo dos estudios que evalúen la relación de los niveles séricos de TNF- α con el desarrollo de complicaciones locales, los dos están realizados en la infección de la necrosis pancreática (**Tabla 5.b**)^{126, 142}. Ninguno de los dos estudios obtiene niveles significativamente elevados de TNF- α en los pacientes con infección de la necrosis pancreática.

- **Balance citoquinas.** Partiendo de las siguientes hipótesis, primero que la gravedad del episodio de pancreatitis aguda podría estar determinada por una falta de compensación de la respuesta inflamatoria por los mediadores antiinflamatorios, y segundo que una respuesta antiinflamatoria excesiva favorecería el riesgo de infecciones, también se ha estudiado los ratio de citoquinas proinflamatorias/citoquinas antiinflamatorias como predictores de evolución de la pancreatitis aguda. Así pues, se ha observado un menor ratio IL-10/IL-6 e IL-10/IL-8 en pacientes con pancreatitis aguda grave frente a aquellos pacientes con pancreatitis aguda leve, y una menor ratio IL-1/IL-1ra en los pacientes con pancreatitis grave con complicaciones infecciosas frente a aquellos sin ellas^{131, 142,}

157

Tabla 4. Validez pronóstica de gravedad en la pancreatitis aguda de los niveles de citoquinas

	PA graves/PA totales	Punto de corte	Tiempo determinación (tras ingreso)	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	RPP	RPN	PpreP (%)	PposP+ (%)	PposP- (%)	VGP (%)
IL-1 β ⁷²	18/50	≥ 1 pg/mL	24 h	72	87	76	85	5,54	0,32	36	75,7	15,3	82
			48 h	56	78	63	80	2,53	0,56	36	58,7	24,1	74
IL-1ra ⁷³	35/51	≥ 1851 U/ml	Primeras 48 h evolución	82	86	94	70	5,7	0,21	68,6	92,6	31,4	84,3
IL-6 ^{147#}	160/385	2,7-400 pg/mL	24 h	83,6	75,6	68	88,1	3,43	0,22	41,6	70,9	13,4	78,9
	68/170		48 h	72,1	85,3	76,6	82,1	4,9	0,33	40	76,6	17,9	80
	63/150		72 h	81	81,6	76,1	85,5	4,4	0,23	42	76,1	14,4	81,3
IL-8 ^{147#}	114/299	5-100 pg/mL	24 h	65,8	66,5	54,7	75,9	1,96	0,51	38,1	54,7	24,1	66,2
	79/182		48 h	70,9	91,3	86,2	80,3	8,15	0,32	43,4	86,2	19,7	82,4
IL-10 ⁷²	18/50	≥ 30 pg/ml	24 h	67	94	86	83	10,6	0,36	36	86	16,5	84
			48 h	50	100	100	78	NC	0,5	36	NC	22	82
IL-10 ¹¹⁶	19/43	≥ 2 pg/ml	24 h	69	86	79,4	77,7	4,87	0,36	44,2	79,4	22,3	78
		≥ 5 pg/ml	48 h	88	86	83,1	90	6,2	0,14	44,2	83,1	10	86
IL-10 ¹⁴³	47/74	> 12 pg/ml	Al ingreso	91	89	93,4	86,3	8,2	0,10	63,5	93,5	15	90
IL-10 ¹³⁴	35/117	≥ 37 pg/ml	Al ingreso	62,5	54,8	37,7	76,9	1,38	0,68	30	37,2	22,7	57,2
TNF- α ⁷²	18/50	≥ 12 pg/mL	24 h	56	81	63	76	2,95	0,54	36	62,4	23,4	72
			48 h	56	90	77	78	5,6	0,49	36	75,9	21,6	78

*Predicción de mortalidad. # Metaanálisis

Tabla 5 (a y b). Características de los estudios que valoran la relación de los niveles séricos de citoquinas con el desarrollo de complicaciones en la pancreatitis aguda.

Tabla 5.a. Citoquinas y desarrollo de fallo orgánico.

Autores n pacientes	Citoquinas estudiadas	Valoración del fallo orgánico	Resultado (relación con el fallo orgánico)
McKay C.J. et al ¹³¹ n: 26 pacientes	IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF α « in vitro » días 1, 3 y 5 de ingreso	Similar a los <i>criterios de Atlanta 1992</i>	IL-1 β : día 5 IL-6: día 1 y 3 IL-8: día 3 TNF α : día 1
Sathyanarayan G. et al ¹³⁹ n: 30 pacientes	IL-1 β , IL-6, IL-10 y TNF α , en días de evolución de los síntomas	<i>Criterios de Atlanta 1992</i>	IL-6: día 3 tras inicio de los síntomas
Fisic E. et al ¹⁴³ n: 150 pacientes	IL-6, IL-8, IL-10 y sTNFR al ingreso	<i>Criterios de Atlanta 1992</i> o <i>Criterios de SIRS</i>	IL-6, IL-8, IL-10 y sTNFR al ingreso
Mentula P. et al (2004) ¹⁴³ n: 74 pacientes	IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 e IL-13 durante la toda la evolución del episodio (desde el ingreso)	Ins. Respiratoria con necesidad de ventilación mecánica y/o Ins. Renal con necesidad de hemodiálisis	IL-1ra: primera semana de ingreso IL-6: primera semana de ingreso IL-10: primera semana de ingreso
Mentula P. et al (2005) ¹⁴⁰ n: 351 pacientes	IL-1 β , IL-1ra, sIL-2R, IL-6 y IL-10 al ingreso	Ins. Respiratoria con necesidad de ventilación mecánica y/o Ins. Renal que requiera hemodiálisis	IL-1 β : al ingreso IL-1ra: al ingreso sIL-2R: al ingreso IL-6: al ingreso IL-10: al ingreso
Hirota M. et al ¹⁴¹ n: 16 pacientes	IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , sTNFR-I y sTNFR-II al ingreso	Fallo multiorgánico (<i>definición de Knaus</i>)	IL-1 β : al ingreso sTNFR-I: al ingreso sTNFR-II: al ingreso
Nakae H. et al ¹⁵⁶ n: 25 pacientes	TNF α durante el ingreso	Disfunción multiorgánica (<i>criterios de Marshall</i>)	TNF α durante el ingreso
Martín M.A (2007) ¹⁴⁴ n: 34 pacientes	IL-1ra, sIL-6R, IL-6, IL-18, sTNFR-I, ICAM-1, días 1, 2, 3 y 7 de ingreso	Afectación pulmonar: PaO ₂ ≤60 mmHg Disfunción renal: Creatinina > 1,20 mg/dL	Afectación pulmonar: IL-1ra: días 2, 3 y 7 IL-6 e sIL-6R: días 3 y 7 sTNFR-I: días 3 y 7 ICAM-1: días 2 y 7 Disfunción renal: IL-1ra: días 1 y 2 sIL-6R: días 2 y 3 sTNFR-I: días 1, 2, 3 y 7 ICAM-1: días 1 y 3
Mayer J. et al ¹³ n: 51 pacientes	IL-1 β , IL-1ra, sIL-2R, IL-6, IL-8 e IL-10 durante la primera semana de evolución de cuadro	Similar a los <i>criterios de Atlanta 1992</i>	Disfunción respiratoria: IL-1 β , IL-6 e IL-10: primera semana evolución Disfunción renal: IL-1 β , IL-1ra, IL-6 e IL-10: primera semana evolución
Malmstrøm M.L. et al ¹⁴⁹ n: 60 pacientes	IL-6, IL-8, IL-18 y TNF α , durante el ingreso	Fallo respiratorio: necesidad de oxígeno y/o ventilación mecánica Fallo renal: incremento de creatinina 2 veces el valor normal y/o necesidad de hemodiálisis Fallo circulatorio: shock y/o necesidad de catecolaminas	Fallo respiratorio: IL-6, IL-8, IL-18 y TNF α : durante el ingreso Fallo renal: IL-6, IL-8, IL-18 y TNF α : durante el ingreso Fallo circulatorio: IL-6, IL-8, y TNF α : durante el ingreso

Tabla 5.b. Citoquinas y desarrollo de complicaciones locales.

Autores N pacientes	Citoquinas estudiadas	Tipo de complicación local	Resultado (relación con la complicación local)
<i>Rau B. Et al (2001)</i> ¹⁵⁸ n: 68 pacientes	IL-18 a diario, durante el ingreso	Necrosis pancreática “Ausencia de realce en TC”	IL-18: desde el tercer día de evolución de la evolución de la pancreatitis aguda
<i>Khanna A.K. et al</i> ¹¹⁷ n: 72 pacientes	IL-6 en el primer día de ingreso	Necrosis pancreática “Ausencia de realce en TC”	IL-6: primer día de ingreso
<i>Rau B. et al (1997)</i> ¹²⁴ n: 50 pacientes	IL-8 primeros 14 días de ingreso	Infección de la necrosis “Estudio microbiológico de necrosis pancreática por punción o cirugía”	IL-8: dos picos de concentración
<i>Heresbach D. et al</i> ¹⁴² n: 37 pacientes	IL-1 (α y β), IL-1ra, IL-6, TNF α , sTNFR-I y sTNFR-II a las 48 y 72 horas del inicio del cuadro	Infección de la necrosis “Estudio microbiológico de necrosis pancreática por punción”	IL-1 (α y β): niveles inferiores a las 48 y 72 horas del inicio del cuadro
<i>Mándi Y. Et al</i> ¹²⁵ n: 30 pacientes	IL-6 a diario, durante el ingreso	Infección de la necrosis “Estudio microbiológico de necrosis pancreática por punción”	IL-6: no relación significativa
<i>Riche F.G. et al</i> ¹²⁶ n: 48 pacientes	IL-6 y TNF α los tres primeros días de ingreso en UCI (tras diagnóstico de necrosis pancreática)	Infección de la necrosis “Estudio microbiológico de necrosis pancreática por punción”	IL-6: durante los tres primeros días de ingreso en UCI
<i>Martín M.A et al (2008)</i> ¹⁴⁵ n: 36	IL-1ra, IL-6, IL-18, sTNFR-I, días 1, 2, 3 y 7 de ingreso	Pseudoquistes “Pruebas de imagen”	IL-1ra : día 7 IL-6 : día 2, 3 y 7 IL-18 : día 1

Si examinamos de forma global todos los datos existentes en la literatura podemos concluir que:

1. Ninguna citoquina alcanza los niveles óptimos de validez en la predicción de gravedad. Desgraciadamente los excelentes resultados obtenidos algunos estudios con la IL-6 y la IL-8 no se han podido confirmar^{72, 117, 118}.
2. Los puntos de corte de las citoquinas no están establecidos. Cada estudio establece su punto de corte sin ninguna homogeneidad en la metodología estadística.
3. El momento de la determinación de la citoquinemia no está establecido. Probablemente la validez en la predicción de gravedad se vea muy afectada por la falta de elección del momento idóneo en cada citoquina⁷³. Desde el punto de vista teórico, lo más correcto sería que se tuviera en cuenta el tiempo de evolución de la

pancreatitis aguda más que el tiempo de ingreso, de tal forma que las determinaciones se realizaran en las primeras 72 horas de evolución del cuadro de acuerdo con el perfil cinético de cada citoquina. Cuando se realiza una revisión crítica de los estudios publicados, en la mayoría de los estudios la determinación de las citoquinas se ha realizado en referencia al momento del ingreso sin tener en cuenta el tiempo de evolución del episodio. En relación a la predicción de la gravedad, si realizamos una lectura crítica sólo existen tres estudios que se hayan realizado tomando como punto de referencia en inicio de los síntomas^{73, 109, 139}.

4. Las dudas sobre la reproducibilidad de los estudios en la práctica clínica, donde la prevalencia de los episodios graves no alcanza la de los estudios realizados donde su prevalencia varían entre el 36 % y 68,6% (**Tabla 4**). Probablemente esta alta prevalencia sea debida a los diferentes criterios en el establecimiento de la gravedad del episodio de pancreatitis aguda en los estudios.
5. El fallo orgánico en la mayoría de los estudios se ha valorado de forma diferente.
6. Existe muy poca evidencia científica sobre la respuesta inflamatoria sistémica y el desarrollo de complicaciones locales.
7. Aunque en los últimos años se han desarrollado técnicas de ELISA y de citometría sencillas para la práctica clínica, el precio de las técnicas no ha bajado todavía a los niveles de otras variables de laboratorio como la PCR. Además, el procesamiento de las muestras en *kits* hace que para evitar costes mayores las muestras se agrupen y por lo tanto en la práctica clínica sea difícil obtener resultados inmediatos.

I.2: OBESIDAD Y ALTERACIONES EN LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL

Las alteraciones de grasa corporal se definen y clasifican por su cantidad (“obesidad”) y por su distribución (“distribución central versus distribución periférica de la grasa”)

I.2.1: Concepto y epidemiología de obesidad

La obesidad es una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud^{159, 160}. El exceso de grasa corporal supone superar el 20% del peso corporal total en forma de grasa en el caso de los varones, y exceder el 30% en las mujeres¹⁶¹. En la práctica clínica diaria, un método sencillo y práctico para determinar el acúmulo de grasa corporal es la determinación del IMC, que se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (metros)}$$

De este modo, cuanto mayor sea la adiposidad, mayor será el peso y el IMC. Esta relación tiene algunas excepciones, por ejemplo, los individuos muy musculados donde un mayor IMC se correspondería en realidad con un predominio del tejido muscular. A pesar de esta limitación, este índice es el recomendado por las diferentes sociedades médicas y organismos internacionales para su uso en la práctica clínica, además de ser el empleado en la mayoría de estudios epidemiológicos de composición corporal por su reproducibilidad y capacidad de reflejar la adiposidad en la mayoría de la población.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud para la población no asiática se define “**bajo peso**” cuando el IMC es inferior a 18,5 kg/m², “**normopeso**” cuando el IMC está entre 18,5 y 24,9 kg/m², “**sobrepeso**” cuando el IMC está entre 25 y 29,9 kg/m² y “**obesidad**” cuando el IMC es igual o superior a 30 kg/m²^{159, 162}.

La reciente modificación del estilo de vida en países desarrollados, con la ingesta de alimentos hipercalóricos y la disminución de la actividad física, ha conducido a un gran incremento de la prevalencia de la obesidad¹⁵⁹. Según datos de la Organización Mundial de la

Salud, la obesidad afecta a más de 400 millones de personas en el mundo, siendo la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados¹⁶³.

En España, de acuerdo con las Encuestas Nacionales de Salud, la prevalencia de la obesidad casi se ha duplicado en los últimos 20 años¹⁶⁴. Según la Encuesta Nacional de Salud realizada en el año 2012, la prevalencia de los obesos en la población adulta es del 17%, mientras que en el año 1993 era de 9,25% (**Figura 3**). En los últimos 10 años, el incremento de la prevalencia de la obesidad se ha mantenido mientras que la prevalencia del sobrepeso, con un 37%, permanece estable (**Figura 4**). Aunque la prevalencia de la obesidad no alcance las cifras espectaculares de Estados Unidos, donde supera el 30%, este continuo crecimiento representa un problema de salud cada vez más importante en nuestro país¹⁶⁵. En relación a la distribución por sexos, los hombres presentan un prevalencia levemente superior de obesidad respecto a las mujeres (**Figura 5**). Esta diferencia incrementa en gran medida si se evalúa de forma conjunta el sobrepeso y la obesidad. En la Encuesta Nacional de Salud del año 2012, la prevalencia de sobrepeso y obesidad de forma conjunta en los hombres era del 63,2% frente al 44,2% en mujeres. En relación a la edad, las mayores prevalencias de obesidad en la edad adulta aparecen en los grupos poblacionales edad superior a 45 años (**Tabla 6**).

Figura 3: Evolución de la prevalencia de la obesidad en la población adulta española, de acuerdo con las Encuestas Nacionales de Salud¹⁶⁴.

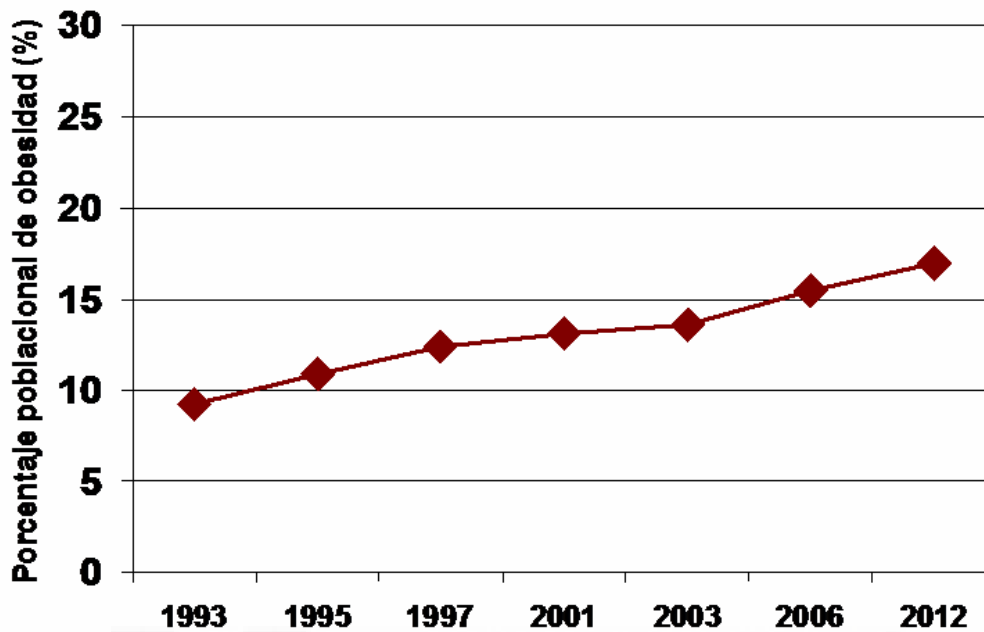


Figura 4. Clasificación de la población adulta española según el índice de masa corporal. Encuestas Nacionales de Salud 2003, 2006 y 2012¹⁶⁴.

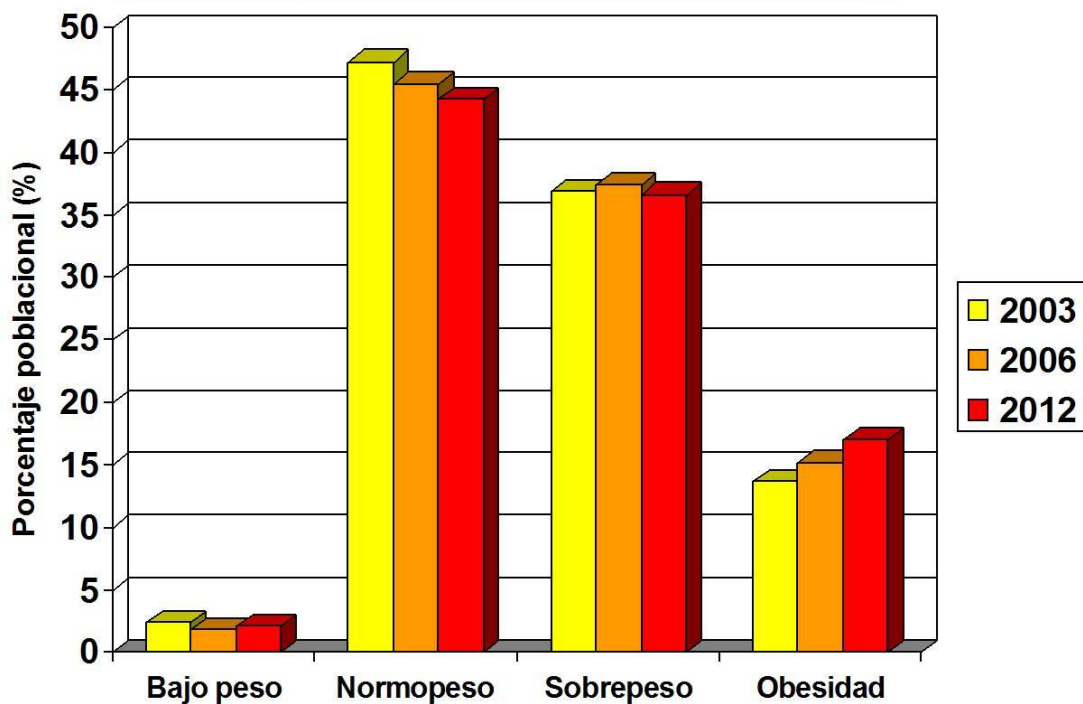


Figura 5: Evolución de la prevalencia de la obesidad en la población española por sexos, de acuerdo con las Encuestas Nacionales de Salud¹⁶⁴.

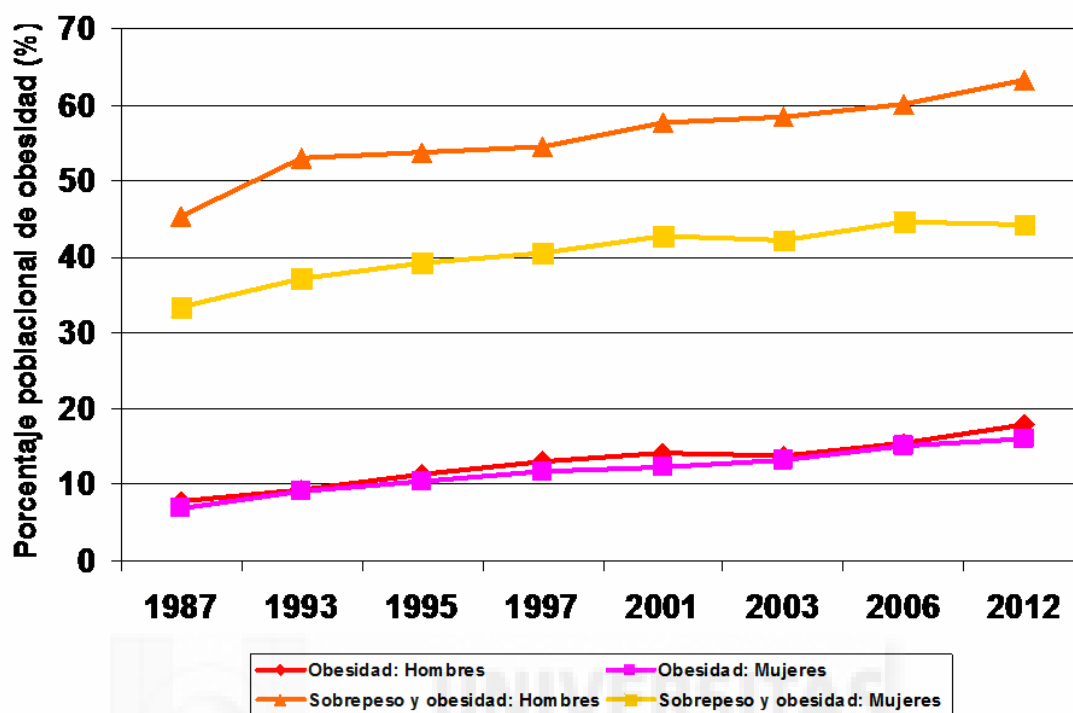


Tabla 6. Prevalencia de la obesidad por grupo de edad y sexo. Encuestas Nacionales de Salud 2003 y 2006¹⁶⁴.

Año de la encuesta		Hombres (%)		Mujeres (%)		Total (%)	
		2003	2006	2003	2006	2003	2006
Grupo de edad	18-24 años	3,0	5,4	2,6	5,3	2,8	5,35
	25-34 años	8,2	9,7	6,4	7,9	7,38	8,8
	35-44 años	13,3	14,7	8,9	12,4	11,1	13,5
	45-54 años	16,5	21,2	17,4	15,4	16,9	18,3
	55-64 años	18,2	21,4	22,6	23,6	20,4	22,5
	65-74 años	21,5	25,5	23,3	28,3	22,5	26,9
	≥ 75 años	14,4	15,1	19,4	22,8	17,4	18,9

I.2.2: Concepto y epidemiología de las alteraciones en la distribución de la grasa corporal

El acúmulo excesivo de grasa a nivel del tronco se denomina **distribución central de la grasa**, aunque también puede recibir otros nombres como obesidad central o abdominal. La distribución central de la grasa conlleva un mayor riesgo de morbilidad asociada a la obesidad, fundamentalmente por la importante actividad metabólica del tejido adiposo perivisceral^{166, 167}. La grasa se acumula en la mitad superior del cuerpo: cara, cuello y tronco, más concretamente en el área supraumbilical, localizándose a nivel intraabdominal en el mesenterio y rodeando las vísceras. Es la forma más frecuente de obesidad en el varón, pero también afecta de forma significativa a la mujer. Esta forma de acúmulo adiposo se asocia a la resistencia a la insulina, factor clave del conocido como síndrome metabólico que englobaría además de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, la dislipemia, la hipertensión vascular y un estado proinflamatorio crónico, es decir, factores que conllevan un alto riesgo cardiovascular.

En la práctica clínica, los puntos de corte para la definición de patrón central de distribución de la grasa se han establecido de acuerdo con el riesgo cardiovascular asociado. En función del indicador antropométrico utilizado (independiente al IMC), la **distribución central de la grasa** puede ser definida de dos formas:

- “**Distribución de la grasa corporal tipo androide**”. Se determina mediante el *índice cintura/cadera*, que se calcula dividiendo la circunferencia de la cintura (centímetros) entre la circunferencia de la cadera (centímetros). Su uso ha caído en los últimos años sin que se haya podido establecer un punto de corte exacto por encima del que se consideraría distribución de la grasa corporal tipo androide. El punto de corte varía en mujeres entre 0,8 y 0,9 y en hombres entre 0,9 y 1, según los distintos grupos de trabajo^{159, 168-170}.
- “**Depósito de grasa perivisceral**”. Se define como una *circunferencia de la*

cintura mayor de 88 centímetros en las mujeres y mayor de 102 centímetros en los hombres¹⁷¹. Los puntos de corte expuestos son los más aceptados a nivel mundial en la población adulta no asiática, pero existen consensos y sociedades que proponen otros puntos de corte como por ejemplo: la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)¹⁷² establece el punto de corte de la circunferencia de la cintura en mayor de 90 centímetros en mujeres y 102 centímetros en hombres, mientras que la International Diabetes Federation (IDF)¹⁷³ los establece en igual o mayor a 80 centímetros en mujeres y 94 centímetros en hombres.

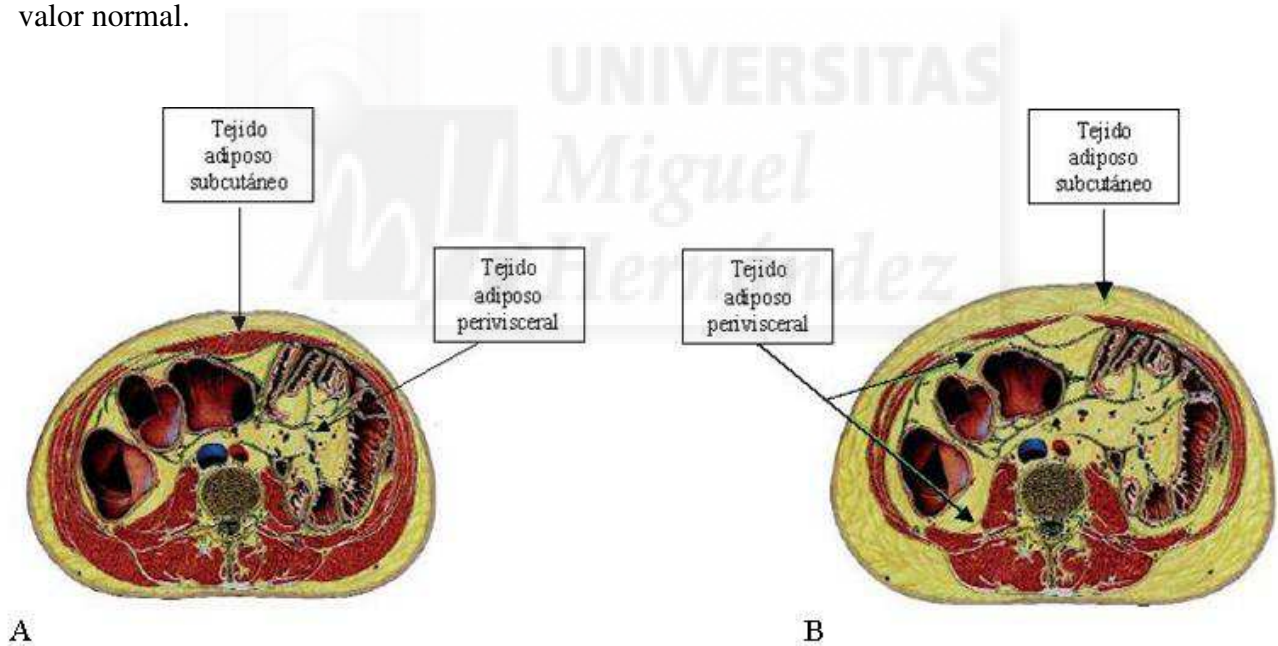
Aunque la estimación de la grasa perivisceral mediante los dos indicadores antropométricos parezca un método muy grosero, ya que la circunferencia de la cintura recoge tanto el tejido adiposo abdominal subcutáneo como el perivisceral, ambos presentan una buena correlación con las medidas del tejido adiposo perivisceral realizadas mediante TC y RMN¹⁷⁴.¹⁷⁵ La **Figura 6** muestra como el tejido adiposo perivisceral abdominal aumenta de forma paralela a la circunferencia de la cintura. Los buenos resultados con las medidas antropométricas y el elevado coste las pruebas de imagen, además de la irradiación en el caso de la TC, han hecho que estas últimas no se hayan extendido en la práctica clínica.

A pesar de que tanto el índice cintura/cadera como la circunferencia de la cintura presentan una estimación de la grasa perivisceral similar, por la sencillez de su cálculo, en la última década se ha extendido mucho más el uso de la circunferencia de la cintura como parámetro para estimar la distribución central de la grasa.

El estudio poblacional ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España) publicado en el año 2012, valora la distribución central de la grasa (circunferencia de la cintura mayor de 88 centímetros en las mujeres y mayor de 102 centímetros en los hombres) en la población adulta española. De acuerdo con sus resultados, la prevalencia de la

distribución central de la grasa en España es del 35,5% (39,2% en mujeres y 31,7% en hombres)¹⁷⁶. En ambos sexos existe un incremento de la prevalencia muy evidente a partir de los 60 años, existiendo un pico prevalencia entre los 70-79 años, para luego descender a partir de los 80 años¹⁷⁷. Si tenemos en cuenta los datos de otros países desarrollados, vemos que los resultados en España son similares a los de otros países Europeos e inferiores a los de Estados Unidos donde la prevalencia de la distribución central de la grasa es del 53,2%^{178, 179}.

Figura 6. Representación de la acumulación de grasa perivisceral de acuerdo con la circunferencia de la cintura en cortes transversales a nivel de L4. **A:** Paciente con circunferencia de la cintura normal. **B:** Paciente con circunferencia de la cintura por encima del valor normal.



I.2.3: Etiología de la obesidad y de las alteraciones en la distribución de la grasa corporal

Existe un cierto acuerdo en considerar de forma independiente a aquellos tipos de obesidad que tienen un origen claramente definido, como son aquellas obesidades debidas a causas genéticas y las debidas a alteraciones neuroendocrinológicas, de la obesidad multifactorial presente de modo mayoritario en la población¹⁸⁰. En esta obesidad multifactorial interaccionan genes y factores ambientales condicionando un desequilibrio en el balance energético. Es obvio, que el actual incremento de la prevalencia de la obesidad en los países desarrollados no puede ser atribuido solamente al componente genético o a alteraciones neuroendocrinológicas. La modificación en la dieta (alimentos hipercalóricos ricos en grasas y azúcares) y la vida sedentaria (medios de transporte, puestos de trabajos sedentarios, televisión) sobre una base poligénica ya existente en generaciones previas, parecen ser los responsables de esta epidemia¹⁸¹⁻¹⁸³. Tan sólo se conoce una minoría de la base poligénica de la obesidad, pero se sabe que en ella pueden participar genes relacionados con el control de la ingesta, la termogénesis y la adipogénesis¹⁸⁴.

Los estudios poblacionales en los países desarrollados muestran diferentes prevalencias de la **obesidad** de acuerdo con los grupos de edad y sexo¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ (**Tabla 10**).

- En ambos sexos se ha objetivado un incremento progresivo de la prevalencia de la obesidad a lo largo de la vida hasta la séptima década de la vida, siendo este incremento mucho más evidente desde la cuarta década. En relación a la causalidad, existe un factor determinante para la obesidad presente en todas las décadas de la vida (salvo en edades muy avanzadas) que es el consumo de alimentos hipercalóricos. Partiendo de este factor común, las diferentes prevalencias de la obesidad en los grupos poblacionales se explican por cambios en el estilo de vida y en la fisiología del cuerpo humano. En los hombres, el incremento de la obesidad a lo largo de la vida es consecuencia principalmente del estilo de vida sedentario tras la

adolescencia¹⁸⁸. En las mujeres, el incremento durante la tercera década de la vida, además de estar relacionado con los cambios en el estilo de vida, se ve agravado por las gestaciones¹⁸⁹. Entre la sexta y la séptima década de la vida, las mujeres presentan el incremento más importante de la prevalencia de obesidad, responsable de la mayor prevalencia de la obesidad en la mujer respecto al hombre; este incremento está en íntima relación con los cambios hormonales, en concreto el déficit de estrógenos, presentes en la menopausia¹⁹⁰.

- A partir de la octava década de la vida se produce un descenso progresivo de la prevalencia de obesidad en ambos sexos. Este descenso en la obesidad tiene un origen multifactorial que incluye cambios fisiológicos del organismo, modificaciones en la dieta y las enfermedades crónicas presentes en edades avanzadas¹⁹¹.

En relación a la **distribución central de la grasa** existen menos estudios epidemiológicos. Aún así, con los estudios disponibles, se puede afirmar que:

- El depósito central de grasa es más prevalente en exfumadores, personas con hábito etílico moderado (10 gramos de alcohol al día), personas con vida sedentaria y personas con ingesta de dieta hipercalórica¹⁹².

- El depósito central de grasa no es una entidad propia de sexo masculino, de hecho es más frecuente en mujeres^{177, 178, 179}. La menopausia conduce a un incremento del depósito de grasa central en la mujer¹⁹³. La terapia hormonal sustitutiva parece minimizar este cambio pero sin conseguir disminuir la ganancia global de peso, presentando como otro inconveniente el aumento de riesgo de cáncer de mama lo que ha llevado a que no se generalice su uso.

- El depósito central de grasa es más prevalente a partir de los 60 años^{176, 177, 179}. La inactividad física se relaciona con una mayor distribución central de la grasa en la población de mayor de 55 años¹⁹⁴. Además los pacientes ancianos presentan un aumento del tejido adiposo visceral junto a una infiltración grasa muscular¹⁹⁵.

- El descenso de la obesidad a partir de la octava década de la vida no se acompaña de un

descenso evidente de la distribución central de la grasa¹⁷⁷.

I.2.4: Fisiología del tejido adiposo

El conocimiento de la fisiología del tejido adiposo ha presentado grandes cambios en las últimas dos décadas. Más allá de un tejido de depósito inerte, el tejido adiposo es un tejido con una gran actividad metabólica e influencias en el metabolismo energético, en el mantenimiento de la homeostasis, en la inflamación y en distintos cambios fisiopatológicos del cuerpo humano como el cáncer y los procesos infecciosos¹⁹⁶. La compleja fisiología de tejido adiposo presenta un importante dinamismo que unido a la dificultad para realizar estudios, tanto *in vivo* como *in vitro*, conduce a que su conocimiento actual sea sólo parcial¹⁹⁷. Es necesario pues, realizar un esfuerzo para intentar integrar toda la fisiología conocida y vislumbrar las bases fisiopatológicas de la obesidad.

Para introducirnos en la fisiología del tejido adiposo es fundamental asumir dos principios:

1. El adipocito es una célula dinámica que presenta un recambio continuo de sus depósitos y una secreción activa de proteínas reguladoras¹⁹⁸.
2. El tejido adiposo no sólo está compuesto por adipocitos. Existe un importante componente vascular, estromal y nervioso que participa en la regulación del propio tejido adiposo y de órganos a distancia¹⁹⁷.

El tejido adiposo presenta un **componente vascular** esencial para su correcto funcionamiento¹⁹⁹. El componente vascular además de aportar los triglicéridos que se van a depositar en los adipocitos y retirar los ácidos grasos libres que van a aportar energía a otros órganos, también es la línea de comunicación del tejido adiposo con otros órganos a distancia. La vascularización del tejido adiposo presenta unas características funcionales que la distinguen de la vascularización en otros tejidos. Entre ellas presenta una importante capacidad de angiogénesis, función necesaria para que se pueda producir la adipogénesis²⁰⁰.

El **estroma** del tejido adiposo está constituido por sustancia fundamental, fibras de colágeno, fibras elásticas, células propias del tejido conectivo y células inflamatorias. Las células propias del tejido conectivo elaboran los componentes extracelulares y, en concreto, los fibroblastos indiferenciados y las células mesenquimales presentan además capacidad para diferenciarse en nuevos adipocitos y células endoteliales²⁰¹. Las células inflamatorias se presentan tanto libres como en ganglios linfoides. Aunque están presentes todas las líneas celulares inflamatorias, por la función que realizan en el tejido adiposo las células que cobran más importancia son los macrófagos.

La **inervación** del tejido adiposo depende del sistema nervioso autónomo, que aporta una acción reguladora sobre la función y el volumen global del tejido. Esta acción la realiza fundamentalmente por su acción sobre la vascularización y en menor medida con la inervación directa de los adipocitos²⁰². En términos generales, el sistema nervioso simpático regula el flujo de sangre y la lipólisis en relación a la actividad física e inhibe la proliferación de los adipocitos (acción catabólica)^{203, 204}, mientras que el sistema nervioso parasimpático inhibe la lipólisis (acción anabólica)²⁰⁵.

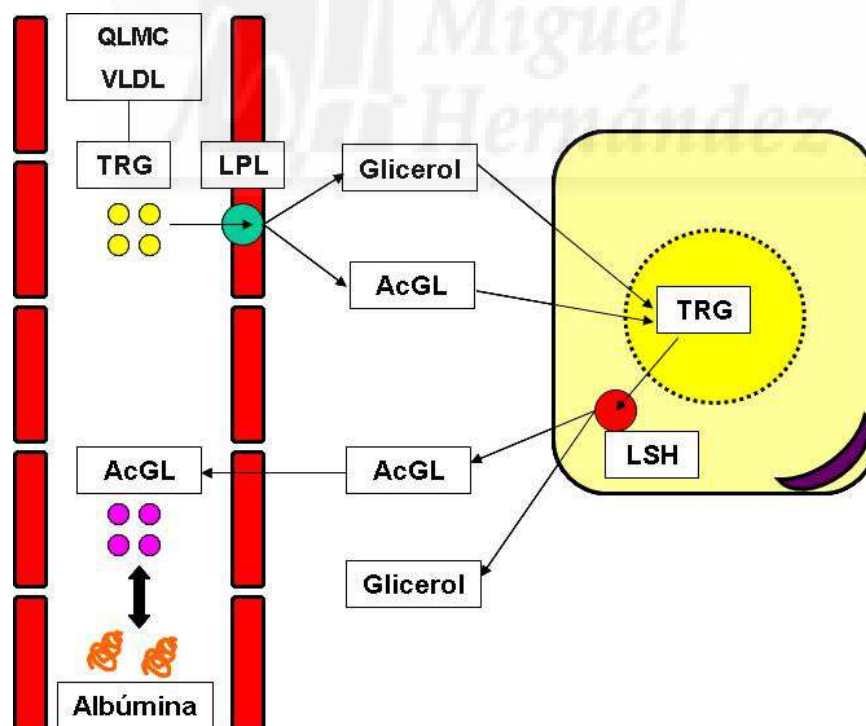
Para simplificar el estudio de las **distintas funciones del tejido adiposo**, estas se dividen en la *función energética* y la *actividad metabólica*.

1. La función energética de tejido adiposo.

El tejido adiposo constituye el reservorio energético más importante del organismo. Este depósito está en continuo recambio gracias a las reacciones de **lipogénesis y lipólisis**, y su volumen total es fiel reflejo del balance energético global del organismo. Como muestra la **figura 7** el tejido adiposo capta de la circulación los triglicéridos de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), a partir de la *lipoproteinlipasa* situada en el endotelio de los capilares del tejido adiposo²⁰⁶. Esta enzima es crucial en la **lipogénesis**, ya que hidroliza los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos permitiendo la entrada de estos en el

citoplasma del adipocito. Dentro del adipocito los ácidos grasos son reesterificados a triglicéridos y de esta forma son almacenados. La insulina y el cortisol son hormonas que estimulan la *lipoproteinlipasa* y por lo tanto tienen una acción anabólica²⁰⁷. La **lipolisis** tiene lugar gracias a la *lipasa sensible a hormonas* presente en los adipocitos²⁰⁸. Esta enzima se encarga de desdoblar los triglicéridos almacenados en el adipocito en ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos difunden a través del endotelio a la luz vascular. La actividad de la *lipasa sensible a hormonas* se ve estimulada por la respuesta beta-adrenérgica, la hormona del crecimiento y el cortisol^{203, 209, 210} (acción catabólica) e inhibida por la insulina y la respuesta alfa-adrenérgica (acción anabólica)²¹¹.

Figura 7. Representación de la función energética del tejido adiposo (interacción entre el componente vascular y el adipocito)



AcGL: Ácidos grasos libres. LPL: Lipoproteinlipasa. LSH: Lipasa sensible a hormonas
QLMC: Quilomicrones. TRG: Triglicéridos. VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.

Los ácidos grasos libres circulan desde la luz vascular a todo el cuerpo humano alcanzando los órganos a distancia donde desarrollan sus funciones:

- Función energética: son una fuente importante de energía para los órganos a distancia. La obtención de energía tiene lugar principalmente en el músculo esquelético y en el hígado mediante reacciones de oxidación²¹².

- Otras funciones biológicas destacadas, como el formar parte de la estructura de la membrana celular o la formación de eicosanoides, así como una intensa actividad metabólica que se explicará en el próximo apartado.

2. La actividad metabólica del tejido adiposo.

La actividad metabólica del tejido adiposo es muy rica y compleja. Para facilitar su exposición se ha dividido este apartado en la actividad metabólica que generan los *ácidos grasos*, la actividad metabólica que generan las *proteínas reguladoras del tejido adiposo* y la relación con la *proteína C reactiva*.

a. Los ácidos grasos libres. Además de aportar energía a los tejidos periféricos, los ácidos grasos inhiben el uso de glucosa por parte del músculo esquelético y del hígado^{213, 214}. Aunque el mecanismo patogénico exacto es desconocido, parece estar relacionado con la inhibición del receptor de la insulina y la consecuente disminución de la entrada de glucosa a las células. De acuerdo con la hipótesis actual, existirían dos vías de inhibición del receptor de insulina: una directa y otra indirecta, esta última a través de la estimulación de la actividad inflamatoria. La *vía indirecta* se basa en estudios animales donde los ácidos grasos muestran una capacidad de promover la actividad inflamatoria en el músculo esquelético e hígado. La promoción de la actividad inflamatoria se debe a la activación del NF- κ B, responsable de la síntesis de citoquinas proinflamatorias^{215, 216}. Entre estas citoquinas destacan el TNF- α y la IL-6 que como veremos más adelante se relacionan directamente con la resistencia a la insulina.

b. Proteínas reguladoras del tejido adiposo. El tejido adiposo presenta actividad autocrina, paracrina y endocrina gracias a la síntesis de una gran cantidad de proteínas reguladoras denominadas adipoquinas²¹⁷. En un principio, debido a que la mayoría de las proteínas conocidas eran citoquinas o presentaban una estructura y/o función muy similar a estas, recibieron el nombre de adipocitoquinas; pero el descubrimiento reciente de proteínas reguladoras diferentes a las citoquinas hace que el término de adipocitoquina conduzca a la confusión, y que por lo tanto se recomiende el uso del término “*adipoquina*” para nombrar a las proteínas reguladoras del tejido adiposo²¹⁸. Las adipoquinas, al igual que el resto de las citoquinas, se secretan en distintas estirpes celulares gracias a la activación de diferentes factores de transcripción, entre los que destaca el NF- κ B.

Entre las adipoquinas conocidas, destacan por su función la adiponectina, la leptina, el TNF- α , la IL-1, el IL-1ra, la IL-6, la IL-8 y la IL-10.

- **La adiponectina.** La adiponectina es una citoquina sintetizada sólo por el tejido adiposo, especialmente por los adipocitos²¹⁹. El tejido adiposo subcutáneo presenta una mayor capacidad de secreción de adiponectina que el tejido adiposo perivisceral (**Tabla 7**)²²⁰. En condiciones normales constituye el 0,01% del total de las proteínas plasmáticas circulantes, sufriendo un importante descenso de sus cifras en la obesidad²²¹. Entre sus funciones destacan el aumento de la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético y del hígado, la inhibición de la aterogénesis y la inhibición de la respuesta inflamatoria (**Tabla 8**)^{222, 223}. La inhibición de la aterogénesis la realiza a través de la modulación que ejerce sobre la vía NF- κ B; la supresión de esta vía disminuye la producción de citoquinas con capacidad para estimular la expresión de moléculas de adhesión endotelial²²⁴. La modulación de la vía NF- κ B también conduce a la inhibición de citoquinas proinflamatorias como TNF- α y la IL-6, obteniendo una acción antiinflamatoria que se refuerza con la estimulación que la adiponectina produce sobre la síntesis de IL-10^{225, 226}.

- **La leptina**. La leptina es una citoquina producida fundamentalmente por el tejido adiposo, especialmente por el tejido adiposo subcutáneo (**Tabla 7**)²²⁷. El adipocito es la célula principal en la síntesis de esta proteína²¹⁹. Su secreción está regulada por la masa adiposa total, de forma directamente proporcional²²⁸. Existen otros factores que pueden regular también su secreción, como la ingesta oral, la insulina, los glucocorticoides, el TNF- α y las hormonas sexuales. Sus funciones principales son un efecto anorexígeno, la inhibición de la lipogénesis, el estímulo de la lipólisis, la estimulación de la proliferación de células inflamatorias, la estimulación de la producción de citoquinas proinflamatorias y su influencia sobre la fertilidad, la termogénesis y la actividad angiogénica (**Tabla 8**)²²⁹⁻²³¹.

- **El factor de necrosis tumoral α** . El TNF- α es una citoquina proinflamatoria sintetizada por múltiples estirpes celulares. En condiciones normales su síntesis procede fundamentalmente del sistema linfático, el tejido adiposo y el tejido muscular. Dentro de los distintos tejidos las células más ligadas a la producción de TNF- α son los macrófagos, y en menor medida otras células inflamatorias y células del estroma como las células endoteliales y los fibroblastos^{232, 233}. En el tejido adiposo su secreción se localiza tanto en el tejido adiposo perivisceral como en el subcutáneo, aunque la producción en este último es mayor (**Tabla 7**)²³⁴. A diferencia de la adiponectina y la leptina, la mayoría del TNF- α producido por el tejido adiposo no procede de los adipocitos sino de los macrófagos presentes en su estroma^{219, 235}.

El TNF- α es una citoquina con múltiples funciones biológicas, entre las que destacan la regulación de la respuesta inflamatoria y del sistema inmune, y el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, a través de las siguientes acciones (**Tabla 8**):

- La inhibición de la síntesis de adiponectina²³⁶.
- La inhibición de las señales del receptor de la insulina (inhibe la fosforilación en tirosina de los sustratos del receptor de la insulina)^{237, 238}.
- La inhibición de la lipogénesis en el tejido adiposo, al inhibir la

lipoproteinlipasa²³⁹.

- La estimulación de la lipólisis por múltiples mecanismos, favoreciendo la liberación de ácidos grasos libres²⁴⁰⁻²⁴².
- La estimulación de la producción de reactantes de fase aguda y de otras citoquinas proinflamatorias, como la IL-1, la IL-6, la IL-8, el interferón gamma o el factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) (**Figura 8**)²⁴³⁻²⁴⁵. Paradójicamente también es capaz de estimular la síntesis de la citoquina antiinflamatoria IL-10²⁴⁶.
- La inducción de la expresión de moléculas de adhesión endotelial, implicadas en la respuesta inflamatoria y en la aterogénesis^{247, 248}.
- La inducción a la apoptosis^{249, 250}.

- **La interleuquina 1.** La IL-1 es una citoquina proinflamatoria secretada por gran cantidad de células entre las que destacan los monocitos, los macrófagos, las células epiteliales, las células endoteliales, las células de la glía y los adipocitos^{219, 251}. Existen dos especies moleculares de IL-1, la IL-1 α y la IL-1 β , con acciones similares pero no superponibles. Ambas especies realizan su acción a través de receptor IL-1 tipo I²⁵¹. Existe otro receptor, el receptor IL-1 tipo II, que aunque no tiene capacidad para transducir las señales sí que ejerce una acción reguladora. En relación a la IL-1 β , la más ligada al tejido adiposo, parece que su secreción por el tejido adiposo está mediada fundamentalmente por los macrófagos y en menor medida por los adipocitos^{219, 252, 253}. Se desconoce el porcentaje de los niveles circulantes de IL-1 β que depende de la secreción por el tejido adiposo. La mayor parte de IL-1 β secretada por el tejido adiposo depende del tejido adiposo perivisceral, aunque la secreción a nivel subcutáneo no es nada despreciable (**Tabla 7**)²⁵⁴.

La IL-1 posee múltiples funciones reguladoras sobre el sistema inmune, nervioso y endocrino (**Tabla 8**). Entre estas funciones destacan:

- La IL-1 β estimula la síntesis de leptina y actúa como intermediaria en los mecanismos de acción de la leptina a nivel central, responsables del efecto anorexígeno y temoregulador^{255, 256}.
- El efecto hipoglucemiante a través de varios mecanismos²⁵⁷, como:
 - La introducción de la glucosa en células de tejidos periféricos, incluyendo los adipocitos²⁵⁸. Esta acción es realizada fundamentalmente por la IL-1 β .
 - La inhibición de la gluconeogénesis.
 - La acción central de la IL-1 β por mecanismos neuroendocrinos²⁵⁹.
- El efecto hiperglucemiante a través de un efecto citotóxico y un efecto de inhibición de función sobre las células β , efectos mediados fundamentalmente por la IL-1 β ^{260, 261, 262}.
- Disminución de la sensibilidad a la insulina, al disminuir la IL-1 β la función de los receptores de la insulina en los tejidos periféricos²⁶².
- La inhibición de la lipogénesis, al inhibir la lipoproteinlipasa²⁶³⁻²⁶⁵. Aunque los principales estudios se han realizado con la IL-1 α , también existe evidencia de esta función en la IL-1 β ²⁶⁶.
- La estimulación de la lipólisis, favoreciendo la liberación de ácido grasos libres²⁶⁷.
- La IL-1 β inhibe la maduración del adipocito²⁶⁶.
- La IL-1 β tiene un papel importante en el inicio de la respuesta inflamatoria sistémica y en la regulación del sistema inmune. Este papel lo realiza mediante la activación del endotelio y la estimulación de la secreción de mediadores inflamatorios como el óxido nítrico, los derivados de la ciclooxigenasa y de citoquinas como la IL-6, la IL-8 y el IL-1ra (**Figura 8**)^{268, 269}. Aunque la

actividad fundamental de la IL-1 β es proinflamatoria, también es capaz de iniciar una respuesta antiinflamatoria compensadora.

- **El antagonista del receptor de la interleuquina 1.** El IL-1ra es una citoquina antiinflamatoria secretada por una gran variedad de estirpes celulares en distintos órganos y sistemas como el tejido adiposo, el hígado, el bazo o el sistema musculoesquelético. En animales no obesos el porcentaje secretado por el tejido adiposo está en torno al 40% (siendo superada por la producción hepática) mientras que en animales obesos supera el 60%²⁷⁰. En relación al componente del tejido adiposo responsable de la secreción, aunque existe un estudio previo con resultados totalmente opuestos, *Fain J.N. et al* han demostrado que cuando el tejido adiposo se fracciona en adipocitos, matriz y estroma vascular, sólo un 40% del total de la secreción de IL-1ra del tejido adiposo depende de los adipocitos^{271, 272}. Dentro del tejido adiposo, aunque la secreción más importante de IL-1ra es debida al tejido del tejido graso perivisceral, sobre todo en obesos, el porcentaje de secreción por el tejido graso subcutáneo no es nada despreciable (**Tabla 7**)^{270, 271, 273}.

El IL-1ra bloquea el receptor de la IL-1 α y la IL-1 β , por lo que en principio tiene acciones antagónicas a las de estas citoquinas (**Tabla 8**)²⁷⁴. Entre las funciones que más se han estudiado destacan:

- A nivel central podría explicar la falta de acción de la leptina en pacientes obesos, evitando así su efecto anorexígeno y termorregulador^{256, 275}.
- El efecto hipoglucemiante, al proteger del efecto citotóxico y de la inhibición de las células β del páncreas por la IL-1 β así como de la resistencia a la insulina^{262, 276, 277}. El IL-1ra se considera un marcador prediabetes mellitus tipo II, ya que se eleva en las fases previas en respuesta al incremento de la IL-1 β ^{278, 279}.
- La estimulación de la lipogénesis²⁸⁰.
- El favorecimiento de la maduración del adipocito²⁸⁰.

- El efecto antiinflamatorio al bloquear la acción de la IL-1 e inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias y reactantes de fase aguda, como la IL-6, la PCR y la haptoglobina (**Figura 8**)^{277, 281, 282}.

- **La interleuquina 6.** La IL-6 es una citoquina proinflamatoria con alguna acción antiinflamatoria, que es secretada por un gran número de células que incluye células del sistema inmune, fibroblastos, células endoteliales, células del músculo esquelético y células del tejido adiposo²⁸³. Entre un 15-30% de la IL-6 circulante es producida por el tejido adiposo. Dentro de este tejido sólo una minoría de la IL-6 es secretada por los adipocitos, dependiendo el resto de la secreción de la matriz y el estroma vascular²¹⁹. Aunque la IL-6 está secretada fundamentalmente por el tejido adiposo visceral, a nivel subcutáneo también existe una buena capacidad de producción de esta citoquina (**Tabla 7**)^{284, 285}.

Entre las funciones de la IL-6 destacan (**Tabla 8**):

- La inhibición de la expresión de adiponectina²⁸⁶.
- La disminución de la sensibilidad a la insulina en el hígado y en el tejido adiposo, al estimular la síntesis de factores implicados en la resistencia a la insulina como la proteína supresora de la señalización por citoquinas-3 (SOCS-3) o al disminuir la transcripción del sustrato 1 del receptor de la insulina (IRS-1) y el transportador de la glucosa-4 (GLUT-4)^{287, 288}.
- Un posible aumento de la sensibilidad a la insulina durante el ejercicio²⁸⁹.
- La inhibición de la lipogénesis en el tejido adiposo, al inhibir la lipoproteinlipasa²⁹⁰.
- La estimulación de la lipólisis y la producción de ácidos grasos libres en el tejido adiposo^{291, 292}. El mecanismo exacto de esta acción se desconoce, aunque se postulan dos teorías la estimulación directa o la dependiente de hormonas.
- La inhibición de la glucogenogénesis hepática²⁹³.

- La estimulación de la gluconeogénesis y la oxidación de ácidos grasos libres en el músculo esquelético^{294, 295}.
 - La inducción de la secreción de reactantes de fase aguda por el hígado. La IL-6 es el principal estímulo para la secreción PCR, y uno de los más importantes en la secreción de proteínas amiloides séricas, procalcitonina y haptoglobina²⁹⁶.
 - La regulación de la respuesta inflamatoria y del sistema inmunológico. Entre sus funciones destacan el reclutamiento de leucocitos, la diferenciación de macrófagos y de células dendríticas, la diferenciación de células B y la activación de células T²⁸³. También posee una cierta acción antiinflamatoria al promover la síntesis de citoquinas antiinflamatorias, como el IL-1ra y la IL-10 **(Figura 8)**²⁹⁷.
 - El favorecimiento del desarrollo de aterogenesis²⁹⁸.
 - El incremento en la producción de cortisol²⁹⁷.
- **La interleuquina 8:** La IL-8 es una citoquina proinflamatoria secretada fundamentalmente por el sistema monocito-macrófago²⁹⁹. También existen otros tipos celulares con capacidad para secretar dicha citoquina, entre los que destacan las células endoteliales, las células de la musculatura lisa vascular, los fibroblastos y los adipocitos³⁰⁰⁻³⁰². Se desconoce la proporción de IL-8 circulante producida por el tejido adiposo. Dentro de este, sólo una minoría de la IL-8 es secretada por los adipocitos, dependiendo el resto de la secreción de la matriz y el estroma vascular^{219, 303}. Tanto en obesos como en no obesos, más del 60% de la secreción de IL-8 se debe a la producción en el tejido adiposo perivisceral, mientras que a nivel subcutáneo existe una secreción inferior al 40% **(Tabla 7)**^{219, 303}.

Entre las funciones de la IL-8 destacan **(Tabla 8)**:

- La disminución de la sensibilidad a la insulina. Los niveles de IL-8 presentan una correlación directa con los parámetros de resistencia a la insulina³⁰⁴. En los

adipocitos, la IL-8 inhibe la activación de la proteína Akt del receptor de la insulina, activación esencial para la introducción de glucosa en la célula y de múltiples efectos metabólicos de la insulina³⁰⁵.

- La regulación la respuesta inflamatoria. Entre sus funciones destacan la activación de polimorfonucleares y una importante actividad quimioatrayente de las células inflamatorias, fundamentalmente polimorfonucleares y linfocitos T^{299, 306}.
- La inducción de la aterogénesis. La IL-8 induce la adhesión al endotelio de los monocitos que posteriormente se convertirán en células espumosas responsables de las placas de ateroma³⁰⁷. También es la responsable de un efecto mitogénico y migratorio de las células musculares de los vasos³⁰⁸. Como consecuencia de esta inducción, la IL-8 presenta una correlación directa con el riesgo de enfermedad coronaria y probablemente el de microangiopatía diabética³⁰⁹⁻³¹¹.

- **La interleuquina 10:** La IL-10 es una citoquina antiinflamatoria secretada por múltiples células del sistema inmune (linfocitos T helper tipo 2, linfocitos B, monocitos y macrófagos)³¹²⁻³¹⁴. Desde hace unos años también se conoce que el tejido adiposo es capaz de secretar esta citoquina, pero se desconoce el porcentaje de la IL-10 circulante sintetizada en este tejido²⁴⁶. En el tejido adiposo la IL-10 puede ser secretada por células de la matriz extracelular, por células del estroma vascular y por los adipocitos. Los estudios realizados en humanos han mostrado resultados diferentes al estudiar el porcentaje en que cada estirpe celular secreta la IL-10^{219, 246}. En relación a si existe una mayor secreción de IL-10 por alguno de los dos tipos de tejido adiposo, el único estudio comparativo que existe sobre este tema en humanos concluye que aunque en los pacientes obesos la secreción de IL-10 a nivel subcutáneo está aumentada frente a los controles, el tejido perivisceral secreta tres veces más IL-10 que el tejido subcutáneo (**Tabla 7**)²⁴⁶.

Entre las funciones de la IL-10 destacan (**Tabla 8**):

- El aumento de la sensibilidad a la insulina. Los niveles de IL-10 se relacionan de forma directamente proporcional con la acción de la insulina³¹⁵. Este aumento de la sensibilidad a la insulina probablemente esté relacionado con una acción protectora frente a la resistencia a la insulina creada por la IL-6³¹⁶.
- Una potente acción antiinflamatoria. La IL-10 frena la respuesta inflamatoria al inhibir los siguientes cuatro mecanismos: la síntesis de citoquinas proinflamatorias, la presentación de antígenos, la proliferación de células T tras la presentación de antígenos y la función del sistema monocito-macrófago^{312, 317-319}. La inhibición la síntesis de citoquinas proinflamatorias abarca a un gran número de citoquinas entre las que destacan el TNF- α , la IL-1, la IL-6, la IL-8 y la IL-12p70 (**Figura 8**)^{312, 320-322}. Esta acción la realiza a través de múltiples mecanismos inmunes, entre los que destaca la inhibición de la actividad del NF- κ B de las células del sistema inmune responsables de su transcripción génica³²³.
- La protección de la degradación de matriz extracelular durante los procesos inflamatorios. La IL-10 inhibe las metaloproteinasas producidas por los fagocitos mononucleares durante la inflamación³²⁴.
- La protección frente a la aterosclerosis. Estudios “in vitro” han demostrado un desarrollo rápido de aterosclerosis en los modelos animales con niveles bajos de IL-10, así como una inhibición de la aterosclerosis con el incremento en lo niveles de IL-10^{318, 325}. Esta protección probablemente esté mediada por la regulación del metabolismo lipídico, la inhibición del NF κ β y la inhibición de la apoptosis que ejerce la IL-10 sobre los macrófagos espumosos³²⁶. Además, en humanos los niveles séricos bajos de IL-10 se han relacionado con la enfermedad coronaria inestable y con un peor pronóstico en el síndrome

coronario agudo^{327, 328}.

- La regulación de la apoptosis. La IL-10 puede favorecer o inhibir la apoptosis, en función a la situación y a la estirpe celular implicada³²⁹⁻³³¹.

- **La interleuquina 12p70:** La IL-12p70, también conocida como IL-12 activa, es una citoquina proinflamatoria constituida por dos subunidades: la p35 y la p40. La secreción de IL-12p70 tiene lugar principalmente en células dendríticas, monocitos y macrófagos, y en menor medida por neutrófilos, células de la microglía y células B^{332, 333}. Apenas existe información sobre secreción de IL-12p70 en el tejido adiposo (**Tabla 7**).

La función principal de la IL-12p70 es el inicio y la polarización de la respuesta inmune hacia la vía T helper tipo 1 (**Tabla 8**)^{334, 335}. Esta función conlleva^{333, 336}:

- La diferenciación de las células T CD4 naive a células diferenciadas T helper tipo 1.
- La generación y activación de linfocitos T citotóxicos.
- La activación de células dendríticas y macrófagos.
- La inducción de la secreción de IFN- γ y TNF- α (**Figura 8**).
- La inducción de expresión de moléculas de adhesión T helper tipo 1.
- La inhibición de la producción de IgE e IgA y el aumento de la producción de IgG2a.

Aunque la subunidad p40 de la IL-12 no posee actividad biológica por si sola, su unión al receptor de la IL-12 hace que actúe como antagonista de la IL-12p70.

Tabla 7. Lugar de secreción principal de las proteínas reguladoras en el tejido adiposo (subcutáneo versus perivisceral)

Secreción predominante por tejido adiposo subcutáneo	Secreción predominante por tejido adiposo perivisceral	Secreción indeterminada
Adiponectina	IL-1 β	IL-12p70
Leptina	IL-1ra	
TNF- α	IL-6	
	IL-8	
	IL-10	

Figura 8. Representación de las principales interacciones entre de las citoquinas en relación a su secreción.

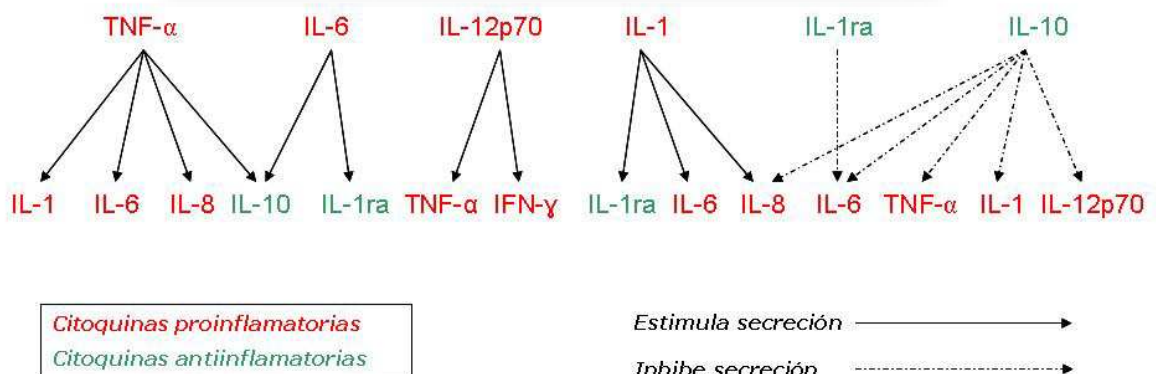


Tabla 8. Principales funciones de las proteínas reguladoras del tejido adiposo en relación al metabolismo del tejido adiposo y la respuesta inflamatoria.

ADIPOQUINA	FUNCIONES
Adiponectina	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la sensibilidad a la insulina - Inhibición de la aterogénesis - Actividad antiinflamatoria
Leptina	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibición de la lipogénesis - Estimulación de la lipólisis - Actividad proinflamatoria - Actividad angiogénica
TNF-α	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la sensibilidad a la insulina - Inhibición de la lipogénesis - Estimulación de la lipólisis - Actividad proinflamatoria - Inducción de la apoptosis
IL-1	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto hipoglucemiante / hiperglucemiante - Resistencia a la insulina en tejidos periféricos - Inhibición de la lipogénesis - Estimulación de la lipólisis - Inhibición de la maduración del adipocito - Regulación de la respuesta inflamatoria sistémica y del sistema inmune (actividad fundamental proinflamatoria)
IL-1ra	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto hipoglucemiante - Aumento de la sensibilidad a la insulina - Estimulación de la lipogénesis - Estimulación de la maduración del adipocito - Actividad antiinflamatoria
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la sensibilidad a la insulina en hígado y tejido adiposo - Inhibición de la lipogénesis - Estimulación de la lipólisis - Inducción de la secreción de reactantes de fase aguda - Regulación de la respuesta inflamatoria (actividad fundamental proinflamatoria)
IL-8	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la sensibilidad a la insulina - Regulación de la respuesta inflamatoria (actividad fundamental proinflamatoria) - Inducción de la aterogénesis
IL-10	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la sensibilidad a la insulina - Potente acción antiinflamatoria - Protección de la degradación de matriz extracelular - Protección frente a la aterosclerosis - Regulación de la apoptosis
IL-12p70	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio y polarización de la respuesta inmune a T helper tipo 1

c. Proteína C reactiva.

La PCR es un reactante de fase aguda producido por los hepatocitos en respuesta a la inflamación, la infección o el daño tisular, siendo el daño tisular importante y sobre todo las infecciones las situaciones que causan elevaciones en sangre de mayor magnitud³³⁷⁻³⁴⁰. Su síntesis hepática está inducida por un gran número de mediadores inflamatorios entre los que destaca la IL-6²⁹⁶. Existen múltiples estudios que avalan la relación claramente proporcional de los niveles de PCR en sangre con la obesidad y la distribución central de la grasa³⁴¹⁻³⁴³.

Hasta hace poco tiempo se consideraba que la PCR era un marcador de inflamación sin ninguna función biológica. Recientemente existe evidencia sobre la participación de la PCR en eventos fisiopatológicos como la defensa frente a infecciones bacterianas, la eliminación de células apoptóticas y necróticas, y el desarrollo de la aterotrombosis³⁴⁴⁻³⁴⁸. La PCR realizaría estas funciones gracias a su capacidad para ligar lipoproteínas del plasma, activar el complemento e inducir el factor tisular³⁴⁹⁻³⁵¹.

I.2.5: Fisiopatología del tejido adiposo en la obesidad

En los pacientes obesos, sobre todo aquellos con distribución central de la grasa, existe una gran actividad metabólica en el tejido adiposo debida a los cambios estructurales que este sufre^{217, 352, 353}. Los cambios estructurales se inician con un aumento en el depósito de grasa a nivel de los adipocitos, que desencadena un aumento en la secreción de las adipoquinas. La evidencia de los cambios en la secreción de las adipoquinas en la obesidad ha quedado reflejada en múltiples estudios (**Tabla 9**):

- **Adiponectina y Leptina.** Desde hace más de una década se conoce que en la población obesa los niveles en sangre de adiponectina están disminuidos y los niveles de leptina están incrementados^{221, 354, 355}.
- **TNF- α .** La obesidad y la distribución central de la grasa asocian un aumento en la

producción de TNF- α en el tejido adiposo, así como un incremento en sus niveles circulantes en sangre^{343, 356-358}.

- **IL-1 β** . En la población obesa, los niveles de IL-1 β son significativamente más altos que en la población no obesa³⁵⁹.
- **IL-1ra**. En la población obesa, la secreción por el tejido adiposo del IL-1ra aumenta de tal forma que los niveles circulantes de IL-1ra en los obesos son 6,5 veces mayores que en los no obesos^{270, 275}.
- **IL-6**. En la obesidad y en las personas con distribución central de la grasa los niveles circulantes de IL-6 y su expresión en el tejido adiposo están aumentados^{252, 343, 360-362}.
- **IL-8**. En la obesidad se ha observado un incremento de la producción de IL-8 por el tejido adiposo, así como un aumento significativo de sus niveles circulantes^{219, 304, 363, 364}. También existe una correlación directa entre los niveles de IL-8 y los parámetros de distribución central de la grasa³⁶³.
- **IL-10**. Existe un aumento de la secreción de IL-10 por el tejido adiposo en pacientes obesos, pero los niveles en sangre varían mucho entre los diferentes estudios realizados, probablemente porque la secreción a otros niveles esté disminuida^{246, 365-370}.
- **IL-12p70**. Aunque estudios en tejido realizados en animales y en humanos nos muestran una mayor secreción de IL-12p70 por del tejido adiposo en la obesidad, no existen estudios que evalúen los niveles séricos de IL-12p70 en la población obesa³⁷¹⁻³⁷³.

El incremento de las adipoquinas y de otros mediadores inflamatorios en la obesidad propulsa los cambios estructurales en el tejido adiposo al aumentar la angiogénesis, la diferenciación de fibroblastos en adipocitos y la proliferación de las células inflamatorias, entre las que destacan los macrófagos, encargadas de secretar nuevos mediadores. La transformación del tejido adiposo en la población obesa tiene como consecuencia un desbalance entre la

secreción por parte del tejido adiposo de adipoquinas antiinflamatorias y proinflamatorias, de tal forma que se produce un incremento de adipoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8) que además de sus acciones metabólicas nocivas, agravan el descenso de la adiponectina (**Figura 9**)^{197, 217, 374-377}. De forma global el desbalance conduce al estímulo de la lipólisis, la resistencia a la acción de la insulina y la disfunción endotelial, pilares fundamentales en el desarrollo de la comorbilidad cardiovascular asociada a la obesidad. Merece la pena destacar la existencia de una retroalimentación entre estos pilares, ya que^{378, 379}:

- La liberación de ácidos grasos en la lipólisis aumenta la resistencia a la insulina y agrava la respuesta inflamatoria por el incremento de los depósitos grasos a nivel hepático y muscular.
- La resistencia a la insulina estimula la lipólisis a partir de la desinhibición de la lipasa sensible a hormonas.
- Los mecanismos desencadenados por la resistencia a la insulina y por la liberación de ácidos grasos agravan la disfunción endotelial.

Tabla 9. Comportamiento de los niveles séricos de adipoquinas en la población con obesidad^{219, 221, 252, 270, 275, 302, 343, 354-364, 366-368}.

Obesidad
↓ Adiponectina
↑ Leptina
↑ TNF- α
↑ IL- 1
↑ IL-1ra
↑ IL-6
↑ IL-8
IL-10 ?
IL-12p70 ?

Figura 9. Estructura y función del tejido adiposo en población con normopeso (figura 9.a) y en población con obesidad (figura 9.b)

Figura 9.a

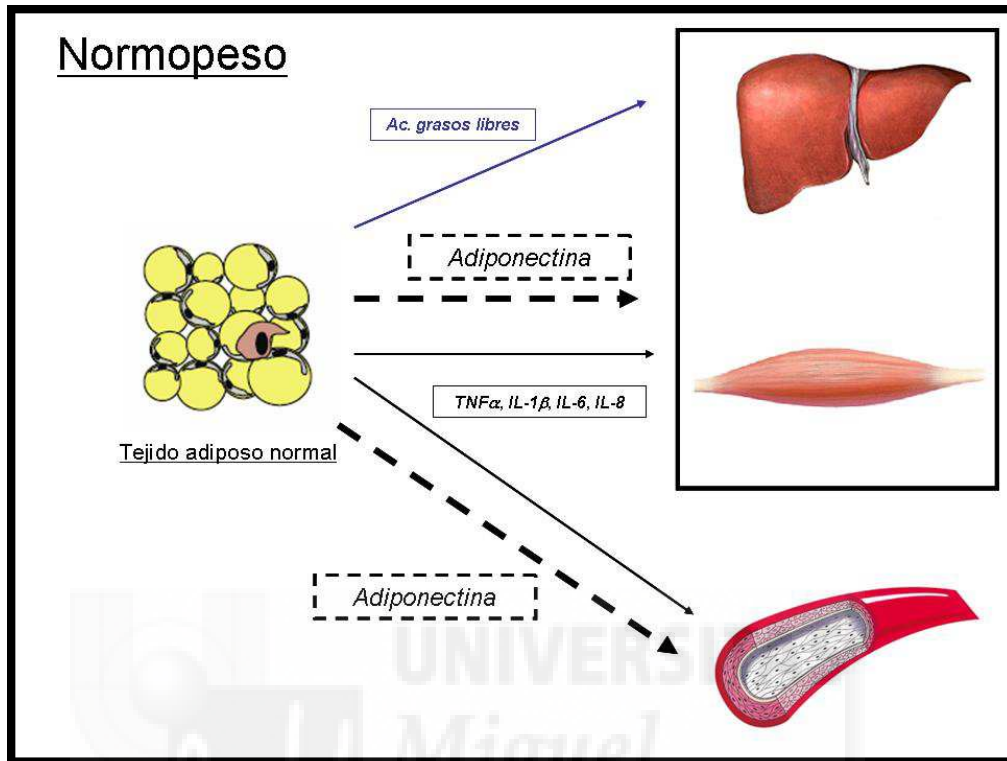
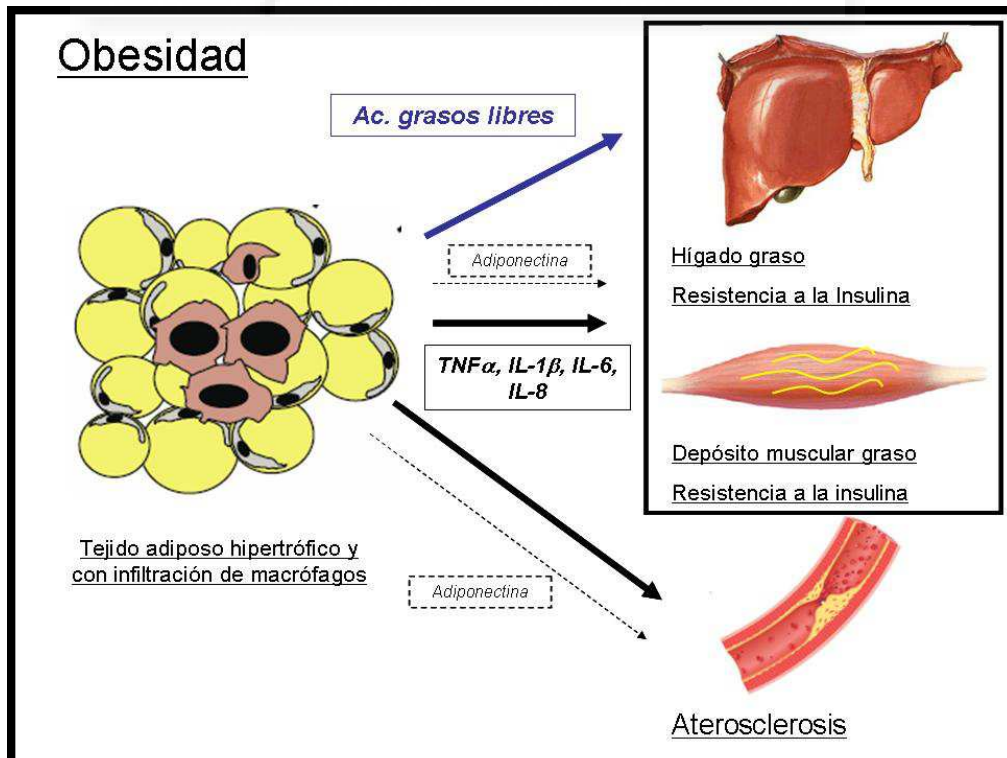


Figura 9.b



I.2.6: Morbidades relacionadas con la obesidad y con las alteraciones en la distribución de la grasa corporal

La obesidad es un importante factor de riesgo de enfermedades crónicas que conllevan un fuerte impacto en la mortalidad prematura, la calidad de vida y el gasto sanitario³⁸⁰⁻³⁸³. Aunque la mayoría de estas enfermedades están relacionadas con la morbilidad cardiovascular, la obesidad también está relacionada con otras patologías como las neoplasias o la osteoartritis³⁸⁴⁻³⁸⁶. La acumulación excesiva de grasa en el organismo actúa como noxa a distintos niveles, en muchas ocasiones interrelacionados entre sí. De acuerdo con su mecanismo fisiopatológico principal podemos clasificar la morbilidad asociada a la obesidad en:

A. Morbilidad ligada a la actividad metabólica del tejido adiposo.

- Patologías asociadas con la actividad proinflamatoria
- Patologías asociadas al hiperestrogenismo

B. Morbilidad no ligada a la actividad metabólica del tejido adiposo.

La **tabla 10** muestra de forma esquemática las enfermedades asociadas a la obesidad según su mecanismo fisiopatológico principal. Conforme se va avanzando en el conocimiento de la actividad metabólica del tejido adiposo, son más las patologías asociadas a la obesidad cuyo mecanismo principal se encuentra ligado a esta actividad.

A. Morbilidad ligada a la actividad metabólica del tejido adiposo

El tejido adiposo presenta una importante actividad metabólica. Los pacientes obesos tienen aumentada esta actividad y sus principales consecuencias son una importante respuesta proinflamatoria y un ambiente hiperestrogénico. De ambas consecuencias derivan la mayoría de patologías asociadas a la obesidad.

A.1 Patologías asociadas a la actividad proinflamatoria del tejido adiposo

Como ya se ha reseñado en el **apartado I.2.4** el tejido adiposo es una fuente importante de mediadores inflamatorios denominados adipoquinas. Las adipoquinas son las responsables de la respuesta inflamatoria de base presente en los pacientes obesos, y condicionan el desarrollo del síndrome metabólico causante de la comorbilidad cardiovascular de estos pacientes¹⁶⁷. El exceso de adipoquinas proinflamatorias en la obesidad produce una disfunción endotelial, tanto de forma directa a través de su acción en el endotelio, como a través de los mecanismos desencadenados por la resistencia a la insulina y el aumento de la lipólisis. La disfunción endotelial es el primer paso en el desarrollo de la aterosclerosis, entidad responsable de la comorbilidad cardiovascular de los pacientes obesos. Aunque todo el tejido adiposo presenta capacidad para secretar adipoquinas, es el perivisceral el mayor productor de mediadores inflamatorios aterogénicos (**Tabla 7**). La consecuencia de todo lo expresado con anterioridad es un incremento de la comorbilidad cardiovascular que incluye tanto factores de riesgo cardiometabólicos (hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus) como enfermedades (enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vasculorrenal) (**Tabla 10**)^{384, 385}. En la práctica clínica se utiliza el término síndrome metabólico para enmarcar a las personas con alta probabilidad de presentar comorbilidad cardiovascular. El término “síndrome metabólico” nació de la observación en la población general de la concurrencia de los factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y factores de riesgo cardiovascular conocidos: acúmulo de grasa central, hiperglucemia, dislipemia e hipertensión arterial³⁸⁷.

Aunque el síndrome metabólico es la coexistencia de factores de riesgo que conducen al desarrollo de patologías cardiovasculares, también se utiliza como base para explicar la mayoría de las patologías asociadas a la actividad proinflamatoria del tejido

adiposo. Tanto su génesis como su fisiopatología, hasta alcanzar las morbilidades cardiovasculares, son conocidas sólo parcialmente. Sí se conoce que en su desarrollo hay dos pilares básicos muchas veces interrelacionados entre si: la respuesta inflamatoria creada por la obesidad y la resistencia a la insulina. El síndrome metabólico además de conducir a patologías cardiovasculares también se asocia otras entidades como la esteatosis hepática, la esteatosis miocárdica, la enfermedad vasculorrenal crónica, la hiperuricemia, el síndrome de ovarios poliquísticos e incluso algunas patologías tumorales.

A.2 Patologías asociadas al hiperestrogenismo

Las mujeres con obesidad tienen altos niveles de estrógenos endógenos por la conversión en el tejido adiposo de androstendiona a estrona y de la aromatización de los andrógenos a estradiol³⁸⁸⁻³⁹⁰. Este ambiente hiperestrogénico se ha postulado como el responsable del aumento de la incidencia en mujeres obesas de cáncer de mama en la postmenopausia y de cáncer de endometrio^{382, 391-393}

B. Morbilidad no ligada la actividad metabólica del tejido adiposo

En este grupo están las patologías que en principio su mecanismo fundamental no está ligado a la actividad metabólica del tejido adiposo o es desconocido.

La colelitiasis es una patología frecuente en la población obesa, su incidencia mantiene una relación directamente proporcional con el IMC³⁹⁴. Aunque esta relación se da en ambos sexos es mucho más fuerte en las mujeres. El mecanismo de litogénesis es desconocido, se piensa que puede estar relacionado con un exceso de la secreción hepática de colesterol y con la precipitación del mismo en litiasis favorecido por la hipomotilidad de la vesícula biliar en los pacientes obesos^{395, 396}. Recientemente también se ha observado una asociación entre en síndrome metabólico y la existencia de colelitiasis³⁹⁷.

La pancreatitis aguda es también una patología frecuente en la población obesa. Hasta hace poco la evidencia aportada por un metaanálisis realizado sobre cinco estudios indicaba que la obesidad era un factor de riesgo de pancreatitis aguda, pero recientemente *Sadr-Azodi O. et al* publicaron un estudio poblacional de alta calidad en el que la distribución central de la grasa, pero no la obesidad, demostraba ser un factor de riesgo independiente de pancreatitis aguda^{99, 398}. Aunque el sentido común nos puede llevar a pensar que la causa principal del aumento de incidencia de la pancreatitis aguda en esta población sea una mayor tasa de litiasis biliar, el estudio de *Sadr-Azodi O. et al* demuestra que esta incidencia no puede ser atribuida únicamente a la colelitiasis. En los últimos años, factores asociados a la distribución central de la grasa como la hipertrigliceridemia, la diabetes mellitus tipo 2 e incluso algunos fármacos empleados en el tratamiento de la diabetes mellitus, han demostrado ser factores de riesgo independientes de pancreatitis aguda³⁹⁹⁻⁴⁰². Con estos hallazgos, expertos como *Petrov M.S.* plantean la posibilidad de que en un número nada despreciable de pacientes con distribución central de la grasa el origen de la pancreatitis aguda pueda ser metabólico⁴⁰³. En el origen metabólico de la pancreatitis estarían implicados tres factores: la grasa abdominal, la hipertrigliceridemia y la hiperglucemia.

El síndrome de la apnea obstructiva del sueño es otra entidad a destacar en este apartado, al estar fuertemente ligada tanto a la obesidad como a la distribución central de la grasa^{404, 405}. Su origen se establece en la obstrucción de la vía aérea por el depósito de grasa a nivel cervical y perioral, y se agrava por la dificultad de la expansión pulmonar debida a la acumulación de grasa a nivel torácico e intraabdominal. La obstrucción al flujo aéreo causa múltiples alteraciones fisiopatológicas que agravan la comorbilidad cardiovascular de estos pacientes, entre ellas cabe destacar las presiones pleurales muy negativas que condicionan un aumento de postcarga en los ventrículos y los cambios gasométricos (hipoxemia/hipercapnia) que producen un aumento del estrés oxidativo y la inducción de radicales libres y mediadores

inflamatorios que favorecen el desarrollo de disfunción vascular, de hipertensión arterial sistémica y de hipertensión arterial pulmonar, incluso existen autores que lo relacionan con la resistencia a la insulina y la agravación de la obesidad^{406, 407}.

Tabla 10. Clasificación de las principales patologías relacionadas con la obesidad, de acuerdo con su mecanismo fisiopatológico principal.

<u>Morbilidad ligada a la actividad metabólica del tejido adiposo</u>		<u>Morbilidad no ligada a la actividad metabólica del tejido adiposo</u>	
Patologías asociadas al actividad proinflamatoria		Patologías asociadas al hiperestrogenismo	
Resistencia a la insulina Diabetes mellitus	Insuficiencia renal crónica	Cáncer de endometrio	Colelitiasis
	Esteatosis hepática	Cáncer de mama	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Hipertensión arterial		Insuficiencia respiratoria Asma	Síndrome de apnea obstructiva del sueño Hipoventilación
	Lesiones articulares Deformaciones óseas		
Dislipemia	Osteoartritis		Litiasis renoureteral
Hiperuricemia	Síndrome de ovarios poliquísticos Infertilidad		Estrías cutáneas Intertrigo
<u>Aterosclerosis:</u> Cardiopatía isquémica Enfermedades cerebrovasculares	Hiperuricemia		
	Enfermedades tromboembólicas		
	Acantosis nigricans		
	<u>Patología tumoral:</u> Cáncer de colon,		
Insuficiencia cardíaca	esófago, riñón, hepatocarcinoma, vía biliar,...		
Esteatosis miocárdica			

I.3: OBESIDAD Y DISTRIBUCIÓN CENTRAL DE LA GRASA COMO FACTORES PRONÓSTICOS DE GRAVEDAD EN LA PANCREATITIS AGUDA

I.3.1: Obesidad como factor pronóstico de gravedad en la pancreatitis aguda

A. Evidencia científica.

En numerosos estudios la obesidad ha sido relacionada con un peor pronóstico de la pancreatitis aguda^{80, 408-412}. En el primer metaanálisis realizado en el año 2004 se observó una asociación de la obesidad, tanto con la gravedad del episodio como con la aparición de fallo orgánico y complicaciones locales⁹⁶. Posteriormente se han publicado cuatro nuevos metaanálisis y una revisión sistemática que además de relacionar la obesidad con la gravedad y las complicaciones de la pancreatitis aguda también la relacionan con la mortalidad del episodio^{97-100, 412}. El último metaanálisis disponible lo realizaron *Chen S.M. et al* en el año 2012, de él podemos extraer que tanto la gravedad como las complicaciones y la mortalidad de la pancreatitis aguda en los pacientes obesos es dos veces más frecuente que en la población no obesa¹⁰⁰:

- Relación obesidad y gravedad: RR 2,20, IC 95% [1,82-2,66]
- Relación obesidad y fallo orgánico: RR 2,14, IC 95% [1,42-3,21]
- Relación obesidad y complicaciones locales: RR 2,68, IC 95% [2,09-3,43]
- Relación obesidad y mortalidad: RR 2,59, IC 95% [1,66-4,03]

Cabe destacar que el metaanálisis realizado por *Wang S. et al* en el año 2011 estudia también el sobrepeso, mostrando una relación significativa del mismo con la gravedad del episodio, el desarrollo de complicaciones locales y la mortalidad, pero no con el desarrollo de fallo orgánico⁹⁸. De hecho, además del metaanálisis, existe un estudio prospectivo en pancreatitis aguda biliar que apoya una relación lineal del IMC y la gravedad de la pancreatitis aguda, de tal forma que a mayor IMC mayor probabilidad de tener una evolución grave^{413, 414}. A pesar de esta evidencia, recientemente se han publicado estudios que intentan demostrar que

la relación del IMC con la mortalidad del episodio de pancreatitis aguda no es lineal⁴¹⁵⁻⁴¹⁸. Estos artículos se basan en la teoría de “la paradoja de la obesidad” que en los últimos años se ha aplicado a entidades como la insuficiencia cardiaca, la hipertensión arterial, la insuficiencia renal crónica o la diabetes mellitus. La teoría afirma que el sobrepeso y los bajos grados de obesidad podrían proteger de la mortalidad en estas patologías. En la pancreatitis aguda el primer artículo que abrió la puerta de la “paradoja de la obesidad” fue el realizado por *Davis P.J. et al* en el que se observa una mayor mortalidad de los pacientes con pancreatitis aguda ingresados en UCI cuando el IMC es $< 30 \text{ kg/m}^2$ que cuando el es $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ⁴¹⁵. Este estudio presenta importantes limitaciones como su carácter retrospectivo y estar realizado en pacientes ingresados en UCI con pancreatitis aguda grave, por lo que existen con ciertas dudas sobre la correcta recogida del IMC, además cuando se realiza el análisis con el test exacto de Fisher las diferencias no son significativas. Con posterioridad dos estudios epidemiológicos han demostrado que los grados de obesidad mayores ($\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$) están claramente relacionados con una mayor mortalidad^{417, 418}. Del estudio de *Taguchi M. et al* también podemos extraer que aunque el sobrepeso ($\text{IMC} 25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$) presenta una mortalidad inferior a los pacientes con normopeso ($\text{IMC} 18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$) estas diferencias no son estadísticamente significativas⁴¹⁷. Si incluimos la valoración de la distribución de la grasa corporal, existe un trabajo publicado en forma de abstract cuyos resultados no son concluyentes⁴¹⁶. *Van Geenen E.J.M. et al* observan una mortalidad significativamente más alta en los pacientes con índice de circunferencia de la cintura/IMC mayor, pero también observan una disminución de la mortalidad en los pacientes con IMC bajo. Por lo tanto se necesitan nuevos estudios prospectivos con un gran número de pacientes para intentar validar esta teoría.

En relación al bajo peso, aunque desde el punto de vista teórico la malnutrición calórica se asocia con estados de inmunodepresión que podrían asociar una evolución más tórpida de la pancreatitis aguda, existe muy poca evidencia científica. Mientras *Vanmierlo B. et al* no

encuentran una relación entre el bajo peso y la gravedad del episodio de pancreatitis aguda, *Taguchi M. et al* observan una mayor mortalidad en los pacientes con bajo peso^{417, 419}.

B. Base fisiopatológica.

La causa exacta de la mala evolución de la pancreatitis aguda en pacientes obesos es desconocida. Se ha sugerido que la causa podría estar en relación con factores ligados de forma directa con la obesidad, como la mayor comorbilidad cardiovascular o la baja expansión pulmonar (compliance), o por otro lado estar, en relación con una mayor respuesta inflamatoria sistémica^{96, 409, 420, 421}. La participación del tejido adiposo en una mayor respuesta inflamatoria sistémica en la pancreatitis aguda estaría apoyado por los modelos animales. Estos modelos muestran:

- Una relación de la obesidad con la gravedad de la pancreatitis aguda y con un ambiente rico en adipoquinas⁴²².
- Una importante secreción de mediadores inflamatorios por parte del tejido adiposo perivisceral en la pancreatitis aguda³⁸.
- Una relación entre la lipólisis (en general) y la necrosis de células acinares, así como de los ácidos grasos insaturados con la necrosis de células acinares y la liberación de mediadores inflamatorios^{423, 424}.

En humanos sólo hay un estudio prospectivo que evalúe la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la pancreatitis aguda en pacientes obesos frente a pacientes no obesos⁴²⁰. *Papachristou G.I. et al* evalúan en sangre los niveles de IL-6, de proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y de PCR, obteniendo niveles superiores de los tres marcadores en los pacientes obesos, pero sólo los niveles de PCR mostraron diferencias estadísticamente significativas frente a los pacientes no obesos. Existe otro estudio, pero retrospectivo y con importantes limitaciones metodológicas, realizado por *Mentula P. et al* que estudia la correlación entre la respuesta inflamatoria sistémica (IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-10,

procalcitonina, PCR y HLA-DR) y el IMC, obteniendo sólo la PCR y el HLA-DR una correlación significativa con el IMC⁴²⁵.

Si tenemos en cuenta el sobrepeso y no la obesidad, existe otro estudio prospectivo realizado por *Park J. et al* que muestra como los pacientes asiáticos con pancreatitis aguda y sobrepeso tienen unos niveles significativamente más altos del IL-1ra y de la IL-6, mientras que la IL-1 β y el TNF- α muestran una elevación pero no significativa y el sTNFR-I y el sTNFR-II no muestran apenas diferencias⁴²⁶.

I.3.2: Distribución central de la grasa como factor pronóstico de gravedad en la pancreatitis aguda

A. Evidencia científica.

La distribución central de la grasa también parece estar relacionada con un peor pronóstico de la pancreatitis aguda^{408, 409, 427-430}. Los seis estudios que abordan esta relación están realizados con distintas metodologías. Mientras que en los estudios de *Martínez J. et al*, *Mery C.M. et al* y *Katuchova J. et al* se determina el depósito de la grasa a nivel abdominal mediante medidas antropométricas, los estudios de *Yashima Y. et al*, *O'Leary D.P. et al* y *Hall T.C. et al* lo determinan mediante la medición con TC. Ninguno de los seis estudios realizó una valoración de los niveles de citoquinas durante el episodio de pancreatitis aguda.

Martínez J. et al observaron como los pacientes con pancreatitis aguda graves, y dentro de ellos los pacientes con fallo orgánico, presentaron unos perímetros abdominales mayores⁴⁰⁸.

El estudio realizado por *Mery C.M. et al* muestra una relación significativa entre la distribución central de la grasa y la gravedad del episodio, así como del aumento de las complicaciones asociadas a la pancreatitis aguda⁴⁰⁹. Los puntos de corte de los parámetros de distribución de la grasa corporal utilizados fueron, en el índice cintura/cadera uno de los más utilizados por las sociedades científicas ($\geq 0,85$ en mujeres y $\geq 1,0$ en hombres) y en la

circunferencia de la cintura los puntos según las curvas COR construidas en la población estudiada (≥ 83 cm en mujeres y ≥ 102 en hombres). Existe un estudio posterior realizado por el mismo grupo de trabajo, en el que se valora cual es el mejor parámetro antropométrico para predecir gravedad en la pancreatitis aguda⁴³¹. Este estudio incluye el IMC, la circunferencia de la cintura a nivel umbilical, la circunferencia de la cintura mínima, y en varias localizaciones, el índice cintura/cadera y el índice cintura/muslo. En el estudio multivariante, la circunferencia de la cintura determinada a nivel umbilical fue el único parámetro que mostró asociación con la gravedad de la pancreatitis aguda.

El estudio de *Katuchova J. et al* también observa una relación significativa de la distribución central de la grasa con la gravedad y el desarrollo de complicaciones durante el episodio de pancreatitis aguda⁴²⁹. La evaluación de la distribución central de la grasa se realiza mediante la circunferencia de la cintura utilizando como puntos de corte los recomendados por la IDF, (> 80 cm en mujeres y > 94 cm en hombres)¹⁷³. *Katuchova J. et al* también realizan un análisis de mortalidad, observando un incremento significativo de la misma en los pacientes con distribución central de la grasa.

El estudio de *Yashima Y. et al* (en población asiática) evalúa la obesidad mediante el IMC, y la acumulación de grasa perivisceral, la acumulación de la grasa subcutánea y la circunferencia de la cintura mediante mediciones realizadas por TC⁴²⁷. El estudio univariante muestra una relación de la gravedad del episodio de pancreatitis aguda con la estimación de la acumulación de grasa perivisceral y de grasa subcutánea así como de la circunferencia de la cintura, pero en el estudio multivariante la única variable que mantiene una relación significativa con la gravedad es la valoración de la grasa perivisceral. En relación a las complicaciones de la pancreatitis aguda, la acumulación de grasa perivisceral se relacionó tanto con la aparición de fallo orgánico como de complicaciones locales.

El estudio de *O'Leary D. P. et al* estima por TC el IMC, el volumen total de grasa, el

volumen de grasa subcutánea y el volumen de grasa perivisceral⁴²⁸. En los resultados destaca una relación significativa de la gravedad de la pancreatitis aguda y del desarrollo de fallo orgánico con todos los parámetros salvo con el volumen de grasa subcutánea. El estudio multivariante sobre la gravedad de la pancreatitis aguda no descubre variables independientes.

El estudio de *Hall T.C. et al* realiza una determinación de la grasa subcutánea, la grasa retroperitoneal y la grasa intraabdominal por TC⁴³⁰. En sus resultados podemos observar una relación de la grasa retroperitoneal con factores pronósticos de gravedad como el APACHE-II, los criterios de Ranson y los criterios de Glasgow, y una relación de la grasa intraabdominal con los criterios de Ranson y los criterios de Glasgow. Pero este estudio tiene importantes limitaciones metodológicas como su carácter retrospectivo, la indicación del TC sólo en aquellos casos necesarios para el diagnóstico de pancreatitis aguda o de complicaciones locales y la principal limitación: una mediana de demora entre la realización de la TC y el inicio de la pancreatitis aguda de 15 días (rango: 0-222 días).

Además de los seis estudios expuestos, existe un sexto estudio epidemiológico que aunque su objetivo principal no es estudiar la relación entre la distribución central de la grasa y la gravedad de la pancreatitis aguda aborda este tema³⁹⁸. Este estudio realizado por *Sadr-Azodi O. et al*, curiosamente encuentra un incremento significativo de las pancreatitis agudas leves en los grupos con una mayor circunferencia de la cintura.

B. Base fisiopatológica.

En los últimos años se han desarrollado estudios en modelos animales que intentan explicar la mayor respuesta inflamatoria y la peor evolución clínica de las pancreatitis agudas en los pacientes con acumulación de grasa a nivel peripancreático⁴³²⁻⁴³⁴. Los hallazgos más significativos de estos estudios son:

- La liberación en la pancreatitis aguda de clorhidras de ácidos grasos por parte del tejido adiposo perivisceral, y una capacidad de estas clorhidras para aumentar la

secreción de mediadores inflamatorios⁴³². Además este estudio realizado por *Franco-Pons N. et al*, también observó un incremento de clorhidrinas de ácidos grasos en sangre periférica en humanos con pancreatitis aguda respecto a controles sanos.

- La capacidad de los ácidos grasos insaturados generados por la lipólisis de la grasa peripancreática de incrementar la respuesta inflamatoria y el fallo multiorgánico, independientemente de la necrosis pancreática y de la respuesta inflamatoria inicial⁴³³,⁴³⁴. Los autores de estos trabajos piensan que el desarrollo de fallo multiorgánico no es debido sólo a un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica, si no también a la toxicidad directa de los ácidos grasos insaturados en los órganos a distancia.

En humanos sólo existe un estudio que evalúe la respuesta inflamatoria sistémica en la pancreatitis aguda de acuerdo con la existencia o no de distribución central de la grasa⁴²⁶. *Park J. et al* (en población asiática) utilizando los puntos de corte de la circunferencia de la cintura propios de la población coreana (≥ 85 cm en mujeres y ≥ 90 en hombres) muestran como los pacientes con distribución central de la grasa presentan unos niveles significativamente más altos de IL-1ra, de IL-6, de TNF- α y de sTNFR-I, mientras que la IL-1 β y el sTNFR-II muestran una elevación pero no significativa.



II- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



II.1: HIPÓTESIS

Establecer el mecanismo por el cual en la pancreatitis aguda los pacientes obesos y los pacientes con distribución central de la grasa tienen una mayor predisposición a presentar episodios graves podría permitir un avance en el manejo clínico de estos pacientes. Actualmente conocemos que la morbilidad asociada a la obesidad está relacionada en gran parte con el estado proinflamatorio de base creado por la intensa actividad metabólica del tejido adiposo.

La hipótesis del presente trabajo se basa en que los pacientes con obesidad y los pacientes con distribución central de la grasa podrían presentar episodios más graves de pancreatitis aguda, no sólo por la morbilidad asociada, sino también por su estado proinflamatorio de base que conduciría a una mayor respuesta inflamatoria sistémica durante el episodio de pancreatitis aguda. Por lo que esperamos encontrar en la presente tesis una mayor respuesta inflamatoria sistémica junto con una mayor gravedad de los episodios de pancreatitis aguda en los pacientes obesos y en los pacientes con distribución central de la grasa.

II.2: OBJETIVOS

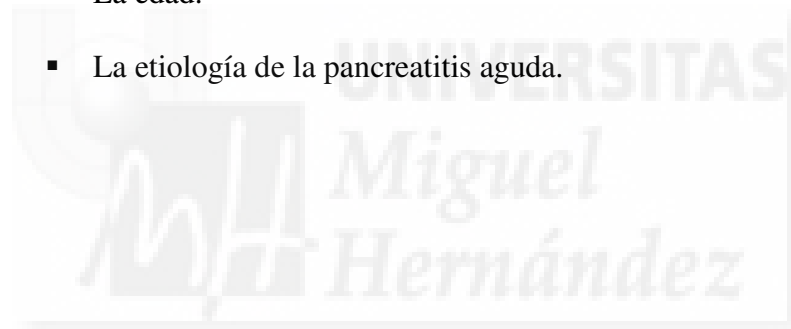
II.2.1: Objetivo general

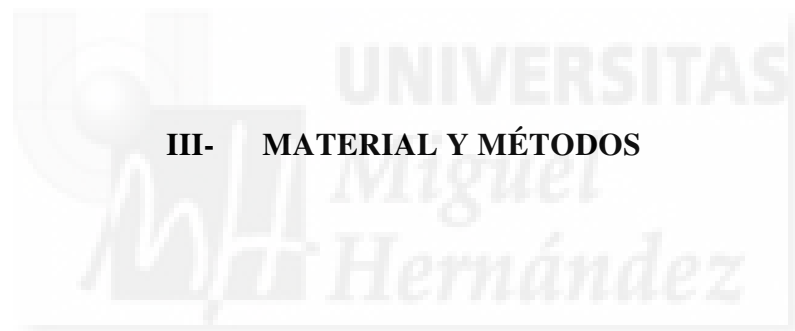
Estudiar los factores implicados en la relación de la obesidad con la gravedad de la pancreatitis aguda.

II.2.2: Objetivos específicos

Valorar la influencia sobre la gravedad de la pancreatitis aguda de:

- La obesidad y la distribución central de la grasa.
- La respuesta inflamatoria sistémica.
- La morbilidad asociada a la obesidad (comorbilidad previa).
- La edad.
- La etiología de la pancreatitis aguda.





III- MATERIAL Y MÉTODOS



III.1: ÁMBITO

Pacientes ingresados por pancreatitis aguda en el Hospital General Universitario de Alicante.

III.2: DISEÑO

Estudio analítico observacional de cohortes prospectivo.

III.3: SELECCIÓN DE SUJETOS

III.3.1: Pacientes

A. Criterios de inclusión:

Todos los pacientes que se incluyeron en nuestro estudio tuvieron que cumplir la siguiente condición:

- Presentar un episodio de pancreatitis aguda de menos de 48 horas de evolución:
 - Se definió **pancreatitis aguda** como episodio de dolor abdominal característico (dolor en hemiabdomen superior intenso de aparición brusca) asociado a elevación de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) en suero por encima de 3 veces su valor normal y/o pruebas de imagen compatibles con pancreatitis aguda (ecografía abdominal o TC abdominal)⁴³⁵.
 - El **inicio de la pancreatitis aguda** se definió como el momento de la aparición de los síntomas.

B. Criterios de exclusión:

Todos los pacientes que cumplían al menos una de las siguientes condiciones fueron excluidos del estudio:

1. Edad inferior a 18 años
2. Imposibilidad de determinar los niveles séricos todas las citoquinas y/o los

parámetros antropométricos en las primeras 48 horas de evolución de la pancreatitis aguda.

3. Presencia de enfermedades con potencial capacidad para alterar los niveles de citoquinas séricas: enfermedad inflamatoria/autoinmune crónica (incluyendo pancreatitis crónica), enfermedad infecciosa concurrente, enfermedad neoplásica activa, insuficiencia renal crónica o hepatopatía crónica.

4. Episodio de pancreatitis aguda previo incluido en nuestro estudio.

C. Número de sujetos:

La estimación del tiempo de inclusión de pacientes se realizó de acuerdo al número de ingresos con pancreatitis aguda en días laborables en los que se pudiese recoger todas las variables a estudio. Se estimó que en 15 meses se podrían recopilar al menos 80 pacientes, número suficiente para poder realizar el estudio. De esta forma el periodo de inclusión de los pacientes se estableció entre Febrero de 2003 y Mayo de 2004.

D. Forma de selección:

Se estudió de forma consecutiva y prospectiva los pacientes ingresados por pancreatitis aguda.

III.3.2: Controles

Seleccionamos un grupo de 40 controles sanos homogéneos en sexo e IMC a la muestra de pacientes con pancreatitis aguda de nuestro estudio. Los criterios de exclusión aplicados a los controles sanos fueron los mismos que los aplicados a los sujetos del estudio. Tras realizar un consentimiento informado con testigo y comprobar que los sujetos que no cumplían ningún criterio de exclusión, se les extrajo en situación basal una muestra de sangre periférica y se les determinó el IMC.

III.4: VARIABLES

III.4.1: Variables explicativas

A. Obesidad y distribución central de la grasa

- **Obesidad:** Se definió obesidad como un IMC ≥ 30 kg/m².

- **Distribución central de la grasa:** Se definió distribución central de la grasa como la presencia de un patrón de distribución de la grasa corporal tipo androide y/o la presencia de depósito de la grasa perivisceral. A su vez los puntos de corte de ambos parámetros antropométricos se establecieron de la siguiente forma:

- Distribución de la grasa corporal tipo androide: índice cintura/cadera $\geq 0,85$ cm en las mujeres y ≥ 1 cm en los hombres.

- Depósito de grasa perivisceral: circunferencia de la cintura > 88 cm en las mujeres y > 102 cm en los hombres.

B. Respuesta inflamatoria sistémica

- **Respuesta inflamatoria sistémica en los dos primeros días de evolución:** se determinó con los niveles séricos de las citoquinas IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 y TNF- α en pg/mL.

- **Respuesta inflamatoria sistémica a las 72 horas de evolución:** se determinó con los niveles en sangre de PCR en mg/dL.

C. Morbilidad asociada a la obesidad (Comorbilidad previa)

- Se definió comorbilidad previa como el antecedente de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, cardiopatía hipertensiva, arritmia cardíaca o miocardiopatía no alcohólica), enfermedad pulmonar (asma, síndrome de apnea obstructiva del sueño o hipoventilación pulmonar) o enfermedad cerebrovascular (aterotrombótica o embólica). Cada paciente pudo tener más de una comorbilidad, todas ellas quedaron registradas.

D. Edad

- Se determinó la edad de los pacientes en años.

E. Etiología de la pancreatitis aguda

Se clasificó a los pacientes en cuatro grupos: etiología biliar, etiología alcohólica, etiología idiopática y otras etiologías.

- *Etiología biliar.* Presencia de litiasis en la vesícula biliar o en la vía biliar en las técnicas de imagen o positividad del sondaje biliar.
- *Etiología alcohólica.* Presencia de consumo de alcohol diario superior a 80 gramos en ausencia de otras causas de pancreatitis aguda.
- *Etiología idiopática.* Pacientes con consumo de alcohol diario no superior a 80 gramos sin etiología filiada tras completar el tercer escalón diagnóstico (ecografía transabdominal, TC abdominal, colangiopancreatografía-RMN, ecoendoscopia biliopancreática, sondaje biliar)
- *Otras etiologías.* Se incluyeron las pancreatitis agudas de causa poco frecuente como post-CPRE, hipertrigliceridemia, disfunción del esfínter de Oddi conocida....

F. Variables explicativas secundarias

1. **Sexo de los pacientes.** Se clasificó a los pacientes en hombres y mujeres.
2. **Antecedente de pancreatitis aguda.** Se expresó en presencia o ausencia de antecedente documentado de pancreatitis aguda.

III.4.2: Variables resultado

A. Gravedad de la pancreatitis aguda

- La gravedad de la pancreatitis aguda se estableció de acuerdo con los criterios del *Simposium de Atlanta* de 1992⁵, el cual clasifica a las pancreatitis en:

- **Pancreatitis aguda leve:** aquella pancreatitis no asociada a fallo orgánico o complicaciones locales.
- **Pancreatitis aguda grave:** aquella pancreatitis asociada a fallo orgánico y/o complicaciones locales.
- Se definió fallo orgánico como la presencia de una o varias de las siguientes situaciones descritas en el *Simposium de Atlanta* de 1992⁵:
 - *Insuficiencia respiratoria:* PaO₂ ≤60 mmHg.
 - *Insuficiencia renal:* creatinina sérica >2 mg/dL después de rehidratación.
 - *Shock:* presión arterial sistémica inferior a 90 mmHg.
 - *Hemorragia digestiva:* pérdidas hemáticas >500 ml/24h.
- Se definió complicación local como la presencia de una o varias de las siguientes situaciones descritas en el *Simposium de Atlanta* de 1992⁵:
 - *Necrosis pancreática:* área focal o difusa de parénquima pancreático no viable que ocupa más del 30% del área del páncreas objetivada por TC (parénquima pancreático no realizado con contraste intravenoso) y/o durante laparotomía.
 - Necrosis infectada: cultivo positivo de muestra de tejido necrótico pancreático o peripancreático (obtenido por drenaje percutáneo o intervención quirúrgica), o presencia de gas en lecho pancreático en TC.
 - *Absceso pancreático:* colección circunscrita intraabdominal de pus, con frecuencia próxima al páncreas, que contiene poca o ninguna necrosis pancreática. El diagnóstico se realizó mediante la detección de absceso en TC y el cultivo positivo mediante el drenaje percutáneo o intervención quirúrgica.
 - *Pseudoquiste:* colección de jugo pancreático circunscrita por una pared fibrosa o de tejido de granulación. El diagnóstico se realizó por TC.

B. Mortalidad.

La mortalidad del episodio de pancreatitis aguda se definió como toda muerte durante el ingreso hospitalario o muerte posterior al alta hospitalaria secundaria a una complicación de la pancreatitis aguda.

III.5: RECOGIDA DE VARIABLES

III.5.1: Obesidad y distribución central de la grasa

La **valoración de la obesidad y de la distribución central de la grasa** se realizó gracias a las medidas antropométricas realizadas en las primeras 48 horas de evolución de la pancreatitis aguda

A. Obesidad

La obesidad se determinó gracias al IMC que se obtiene mediante la siguiente fórmula, $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}$. El peso y la talla se obtuvieron mediante una báscula-tallímetro de doble romana, con una precisión de 100 gramos para el peso y de 1 milímetro para la talla.

B. Distribución de la grasa corporal

La distribución de la grasa corporal se determinó gracias a dos indicadores antropométricos: el índice cintura/cadera y la circunferencia de la cintura.

- *Índice cintura/cadera*: se obtiene tras dividir la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera. Las mediciones de las circunferencias se hicieron gracias a una cinta métrica flexible con precisión de 1 milímetro. Tanto la determinación de la circunferencia de la cintura como la de la circunferencia de la cadera se realizaron en bipedestación. La circunferencia de la cintura (en centímetros) se determinó en el punto medio entre la décima costilla y la espina iliaca anterosuperior, en el momento de vacío entre el final de la espiración y el

principio de la inspiración de una respiración normal. La circunferencia de la cadera (en centímetros) se determinó a nivel de los trocánteres mayores, separando el delantal adiposo. Estas mediciones fueron realizadas por dos miembros del personal facultativo entrenados para tal fin.

- *Circunferencia de la cintura*: la medición de la circunferencia de la cintura se realizó de la misma forma que para la valoración del índice cintura/cadera.

III.5.2: **Respuesta inflamatoria sistémica**

La respuesta inflamatoria sistémica se cuantificó gracias a la determinación de niveles séricos de citoquinas y de PCR.

A. Niveles séricos de citoquinas

Se determinaron los niveles en sangre periférica de IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 y TNF- α en los pacientes, dentro de las primeras 48 horas de evolución de la pancreatitis aguda, y en los controles sanos. En cada individuo se extrajo 10 ml de sangre en tubos estériles Venoject II Autosept® (Gel + Clot Act) que después fueron centrifugados a 3500 rpm durante 10 minutos y guardados a -80°C hasta el día de su análisis. El análisis de las muestras de suero se realizó de forma conjunta tras concluir la recogida de muestras. La determinación de IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 y TNF- α se realizó mediante citometría [Cytometric Bead Array Human Inflammation Kit (Becton Dickinson, Franklin Lakes, N.J., USA)]. Para la determinación de IL-1 β e IL-1ra se realizó un ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) [Quantikine IL-1 β human and Quantikine IL-1ra/IL-1F3 human (R&D Systems, Minneapolis, Minn., USA)].

B. Niveles séricos de proteína C reactiva

Los niveles de PCR en sangre se determinaron a las 72 horas de evolución de la pancreatitis aguda. El análisis se realizó por inmunoensayo [Vitros Products Chemistry

CRP Slides (Ortho-Clinical Diagnostics, High Wycombe, UK)].

III.5.3: **Morbilidad asociada a la obesidad (comorbilidad previa)**

En cada paciente, al ingreso hospitalario, se registraron los antecedentes de morbilidades significativas que se han relacionado en la literatura con la obesidad y que no estaban dentro de los criterios de exclusión. Su registro se realizó mediante la anamnesis y la revisión de la historia clínica previa.

III.5.4: **Etiología de la pancreatitis aguda**

El estudio de la etiología del episodio de pancreatitis aguda se realizó de acuerdo con el protocolo establecido en nuestro hospital en el momento del estudio. El inicio del protocolo tiene lugar durante el ingreso de la pancreatitis aguda de acuerdo con el primer escalón, si sus resultados son negativos se progresa a un segundo e incluso a un tercer escalón. El segundo y el tercer escalón se completan la mayoría de las veces de forma ambulatoria tras el alta hospitalaria. El primer escalón diagnóstico consta de una anamnesis completa (antecedentes médicos y quirúrgicos, consumo de alcohol, consumo de fármacos..), analítica de sangre con bioquímica hepática, perfil férrico, perfil lipídico, calcio, proteínas totales y hemograma junto con ecografía transabdominal. El segundo escalón diagnóstico consta de una nueva ecografía transabdominal, una TC abdominal y una colangiopancreatografía-RMN. El tercer escalón consta en función de las características del paciente en un sondaje biliar, una ecoendoscopia biliar y pancreática y/o una CPRE.

III.5.5: **Gravedad de la pancreatitis aguda**

La valoración de la **gravedad** de la pancreatitis aguda se realizó mediante la observación durante todo el proceso del desarrollo de fallo orgánico y complicaciones locales. De acuerdo

con el protocolo de atención clínica de pancreatitis aguda de nuestro hospital en el periodo que se realizó el estudio, todos los pacientes que no presentaron fallo orgánico al ingreso fueron ingresados en la planta de Medicina Digestiva. En planta se monitorizaron las constantes vitales y la diuresis del paciente y se inició tratamiento con dieta absoluta, fluidoterapia intravenosa, analgesia (Metamizol 2 gramos cada 8 horas vía intravenosa) y profilaxis antitrombótica (Enoxaparina 60 mg cada 24 horas vía subcutánea). En el caso de diagnóstico de necrosis pancreática, se inició profilaxis antibiótica con Imipenem 500 mg cada 8 horas vía intravenosa y en pacientes alérgicos a carbapenem, Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas vía intravenosa + Metronidazol 500 mg cada 8 horas vía intravenosa. Los pacientes con fallo orgánico al ingreso fueron ingresados directamente en la UCI.

A. Desarrollo de fallo orgánico

Para la valoración del desarrollo de fallo orgánico se realizó un control protocolizado de constantes vitales, gases arteriales y diuresis durante todo el ingreso hospitalario.

B. Desarrollo de complicaciones locales

Para descartar el desarrollo de complicaciones locales, se solicitó una TC abdominal con contraste intravenoso en las siguientes situaciones:

- Presencia en las primeras 48-72 horas del ingreso hospitalario de fallo orgánico, puntuación APACHE ≥ 10 puntos y/o PCR ≥ 15 mg/dL: descartar necrosis pancreática.
- Presencia de fiebre o aparición a partir de la primera semana de evolución de fallo orgánico: descartar infección de la necrosis pancreática vs absceso pancreático.

De acuerdo con el protocolo, con el fin de descartar la existencia de pseudoquistes, también se realizó una TC abdominal al mes del inicio de la pancreatitis aguda en los pacientes con colecciones y/o necrosis pancreática en la TC del ingreso hospitalario y en aquellos pacientes con dolor abdominal durante las cuatro semanas posteriores al inicio de

la pancreatitis aguda.

La valoración de la **mortalidad** del episodio de pancreatitis aguda se realizó durante el ingreso hospitalario y el seguimiento ambulatorio posterior en consultas externas de todos los pacientes incluidos en el estudio.

III.6: ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo de las características de los pacientes y de los controles se emplearon en las variables cualitativas medidas de frecuencia absoluta y relativa. En las variables cuantitativas con distribución paramétrica se emplearon la media \pm desviación estándar, y en las variables que siguieron una distribución no paramétrica la mediana con los cuartiles. Con el objetivo de descartar alteraciones en la cinética de las citoquinas, así como errores en el análisis de las muestras, realizamos un estudio estadístico comparativo de los niveles de citoquinas en sangre entre los pacientes con pancreatitis aguda y el grupo control. Al ser las citoquinas una variable cuantitativa con distribución no paramétrica se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de la p fue $< 0,05$.

Para el análisis inferencial, la edad y los niveles séricos de citoquinas y de PCR se recodificaron en variables cualitativas con puntos de corte establecidos mediante los cuartiles. Primero se realizó un **estudio de homogeneidad** con las variables explicativas que, desde el punto de vista teórico, además de poder estar relacionadas con la gravedad de la pancreatitis aguda pudieran estar también relacionadas entre sí: *obesidad/distribución central de la grasa, respuesta inflamatoria sistémica, comorbilidad previa, edad avanzada y etiología de la pancreatitis aguda* (**Figura 10**). La correlación se realizó mediante el test chi-cuadrado. Con posterioridad se realizó un **estudio univariante** de estas variables con la gravedad de la pancreatitis aguda, mediante el test chi-cuadrado (**Figura 11**). La magnitud de asociación entre

variables se realizó mediante la determinación del odds ratio con un intervalo de confianza del 95%. Por último, para controlar los factores de confusión y los factores que pudieran modificar el efecto, así como para determinar las variables independientes asociadas a la gravedad de la pancreatitis aguda, se realizaron estudios de **regresión logística** con la obesidad y con las dos medidas de distribución central de la grasa. Las variables utilizadas en los estudios de regresión logística fueron las que mostraron en el estudio de homogeneidad relación con la obesidad/distribución central de la grasa y/o en el estudio univariante relación con la gravedad con un valor de la $p < 0,200$. Dado que la respuesta inflamatoria se determinó en dos momentos diferentes, los estudios de regresión logística se realizaron para cada variable en los dos tiempos: **primeros dos días de evolución** (respuesta inflamatoria medida por las citoquinas) y a las **72 horas de evolución** (respuesta inflamatoria medida por la PCR). La magnitud de asociación entre variables se realizó mediante la determinación del odds ratio con un intervalo de confianza del 95%, los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando en intervalo de confianza no incluyó el valor 1.

Figura 10. Estudio de homogeneidad de la variables con potencial relación con la gravedad de la pancreatitis aguda.

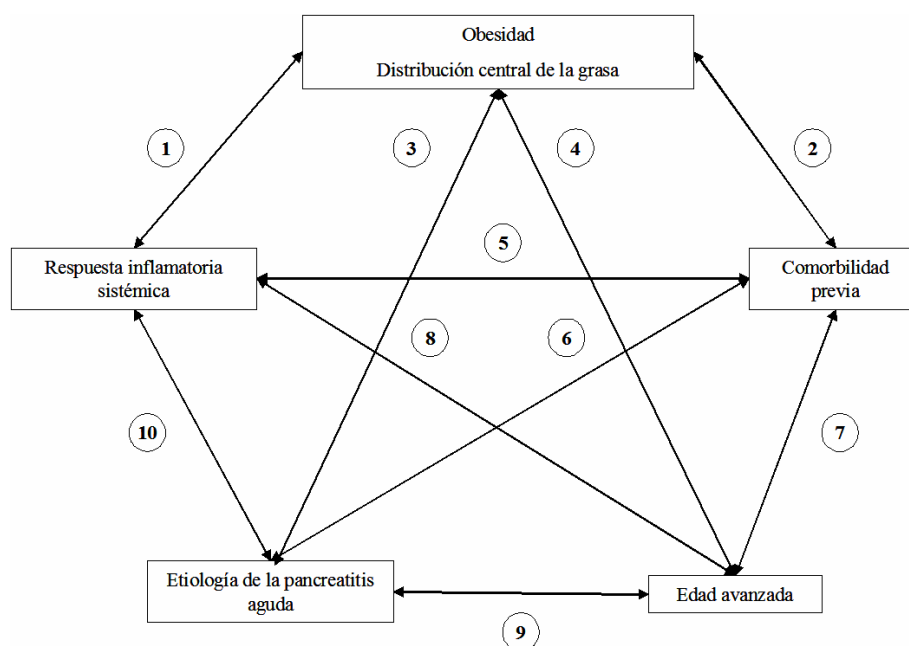
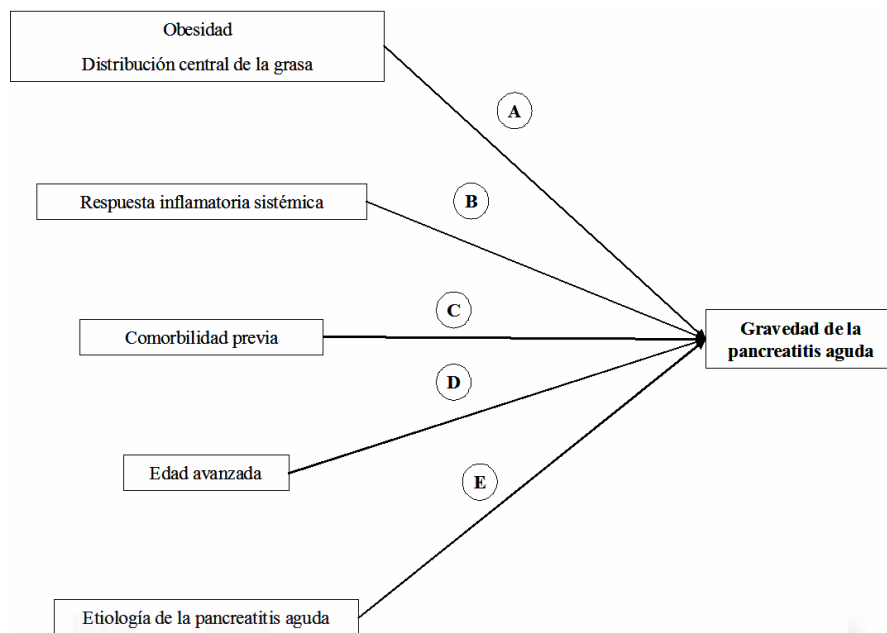


Figura 11. Estudio de la influencia de las variables sobre la gravedad de la pancreatitis aguda.



III.7: ASPECTOS ÉTICOS

Antes de entrar en el estudio cada paciente y cada control recibió un consentimiento informado en presencia de un testigo. El estudio se guió por los principios éticos básicos y los principios éticos para la investigación médica en seres humanos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (año 1964, revisada en Edimburgo año 2000)⁴³⁶. Además la inclusión del paciente en el estudio no influyó en el número de punciones venosas o el manejo clínico del paciente, ya que todos los pacientes siguieron el protocolo de actuación de pancreatitis aguda de nuestro hospital y la extracción de las muestras de sangre se hizo coincidir con las analíticas de sangre establecidas en este protocolo.



IV- RESULTADOS



IV.1: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

IV.1.1: Pacientes

En el tiempo que duró el estudio ingresaron en nuestro hospital 164 pacientes con pancreatitis aguda, de ellos 82 no cumplían los criterios de selección. La causa más frecuente de no inclusión fue el diagnóstico de la pancreatitis aguda más allá de las 48 horas del inicio de los síntomas (60 pacientes, 73,2%).

Los 82 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no exclusión aceptaron entrar en nuestro estudio. Las **tablas 11, 12 y 13** muestran las variables demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la presente tesis, y de forma complementaria las **tablas 14 y 15** muestran los cuartiles empleados para establecer los puntos de corte de la edad y de los marcadores inflamatorios.

La edad media fue de $63,7 \pm 17,3$ años. En la distribución por sexos predominaron las mujeres frente a los hombres, 37 hombres (45,1%) / 45 mujeres (54,9%). Todos los pacientes eran de raza blanca, y salvo un paciente procedente de América del Sur el resto de los pacientes eran nacidos en España. La causa más frecuente de la pancreatitis aguda fue la biliar con 54 casos (65,9%). En cuanto a la comorbilidad previa, 50 pacientes (61,0%) presentaban al menos una comorbilidad de las definidas en nuestro estudio. Las enfermedades asociadas más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la dislipemia. Veintinueve pacientes (58,0%) presentaron más de una comorbilidad.

De acuerdo con el IMC, 33 pacientes (40,2%) fueron considerados obesos. En relación a la distribución de la grasa corporal, 65 pacientes (79,3%) presentaron una distribución de la grasa corporal tipo androide; y 56 pacientes (68,3%) presentaron depósito de grasa perivisceral.

En cuanto a la respuesta inflamatoria sistémica, se calcularon los cuartiles en todos los marcadores inflamatorios salvo en la IL-12p70 y en el TNF- α , donde fue imposible ya que el nivel de marcador fue indetectable en 23 pacientes (28,0%) en la IL12p70 y en 32 pacientes

(39,0%) en el TNF- α , por lo que el punto de corte en estos marcadores se estableció mediante la mediana (**Tabla 15**).

En la evolución del episodio, 21 pacientes (25,6%) presentaron una pancreatitis aguda grave, de ellos 9 pacientes (11,0%) presentaron fallo orgánico y 15 pacientes (18,3%) complicaciones locales. El fallo orgánico más frecuente fue la insuficiencia respiratoria, y la complicación local más frecuente fue el pseudoquiste. Cabe destacar que todos los pacientes con fallo orgánico lo desarrollaron durante la primera semana de evolución de la pancreatitis aguda y el 90% de ellos en primeras 72 horas de evolución. La **tabla 13** muestra las distribuciones por paciente de los fallos orgánicos y las complicaciones locales.

Dos pacientes (2,4%) murieron como consecuencia del episodio de pancreatitis aguda, todos ellos cumplían criterios de pancreatitis aguda grave.



Tabla 11. Variables demográficas y clínicas de los pacientes con pancreatitis aguda (n: 82).

Edad, años <i>Media ± DS</i>	63,7 ± 17,3
Sexo, n (%)	
Hombres	37 (45,1%)
Mujeres	45 (54,9%)
Comorbilidad previa, n (%)	50 (61,0%)
Tipo de comorbilidad previa, n (%)	
Hipertensión arterial	33 (40,2%)
Dislipemia	22 (26,8%)
Diabetes mellitus	14 (17,1%)
Enfermedad cardiovascular	13 (15,9%)
Enfermedad pulmonar	4 (4,9%)
Enfermedad cerebrovascular	4 (4,9%)
Etiología de la pancreatitis aguda, n (%)	
Biliar	54 (65,9%)
Idiopática	15 (18,3%)
Alcohólica	5 (6,1%)
Otras	8 (9,8%)
Antecedente de pancreatitis aguda, n (%)	20 (24,4%)
Clasificación de los pacientes por el IMC, n (%)	
Bajo peso	2 (2,4%)
Normopeso	16 (19,5%)
Sobrepeso	31 (37,8%)
Obesidad	33 (40,2%)
Distribución de la grasa, n (%)	
Tipo androide	65 (79,3%)
Tipo ginecoide	17 (20,7%)
Depósito de grasa perivisceral, n (%)	56 (68,3%)
Evolución de la pancreatitis aguda, n (%)	
Leve	61 (74,4%)
Grave	21 (25,6%)
Fallo orgánico, n (%)	9 (11,0%)
Tipo de fallo orgánico, n (%)	
Insuficiencia respiratoria	9 (11,0%)
Shock	3 (3,7%)
Insuficiencia renal	2 (2,4%)
Hemorragia digestiva	0 (0,0%)
Complicación local, n (%)	15 (18,3%)
Tipo de complicación local, n (%)	
Necrosis pancreática	7 (8,5%)
Infección de la necrosis pancreática	4 (4,9%)
Absceso pancreático	1 (1,2%)
Pseudoquiste	10 (12,2%)

DS: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal

Tabla 12. Distribución del número de comorbilidades por paciente (n: 50).

Nº de comorbilidades por paciente	Nº de pacientes (%)
Una	21 (42,0%)
Dos	22 (44,0%)
Tres	5 (10,0%)
Cuatro	2 (4,0%)

Tabla 13. Distribución de las complicaciones de la pancreatitis aguda por paciente

Nº de fallos orgánicos por paciente	Nº de pacientes (9)
Uno	5 (55,5%)
Dos	3 (33,3%)
Tres	1 (11,1%)
Nº de complicaciones locales por paciente	Nº de pacientes (15)
Uno	9 (60,0%)
Dos	5 (33,3%)
Tres	1 (6,7%)

Tabla 14. Edad en los pacientes con pancreatitis aguda (n: 82).

Cuartiles	Edad (años)	Número de pacientes
Primer cuartil	18 - 50	20
Segundo cuartil	51 - 68	20
Tercer cuartil	69 - 77	21
Cuarto cuartil	> 77	21

Tabla 15. Marcadores serológicos de respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes con pancreatitis aguda (n: 82).

Marcador	pg/mL*	Número de pacientes
IL-1β		
Primer cuartil	0,0 - 0,34	21
Segundo cuartil	0,35 - 0,84	20
Tercer cuartil	0,85 - 1,80	20
Cuarto cuartil	> 1,80	21
IL-1ra		
Primer cuartil	0,0 - 882,50	20
Segundo cuartil	882,51 - 1552,50	21
Tercer cuartil	1552,51 - 2418,25	21
Cuarto cuartil	> 2418,25	20
IL-6		
Primer cuartil	0 - 11,60	21
Segundo cuartil	11,61 - 44,80	20
Tercer cuartil	44,81 - 126,40	20
Cuarto cuartil	> 126,40	21
IL-8		
Primer cuartil	0- 18,30	20
Segundo cuartil	18,31 - 38,40	21
Tercer cuartil	38,41 - 70,50	21
Cuarto cuartil	> 70,50	20
IL-10		
Primer cuartil	0 - 3,25	21
Segundo cuartil	3,26 - 5,00	20
Tercer cuartil	5,01 - 8,00	20
Cuarto cuartil	> 8,00	21
IL-12p70		
Punto de corte	0 - 4,30	42
(mediana)	> 4,30	40
TNF-α		
Punto de corte	0 - 1,65	41
(mediana)	> 1,65	41
PCR*		
Primer cuartil	0 - 3,50	20
Segundo cuartil	3,51 - 15,50	21
Tercer cuartil	15,51 - 25,20	20
Cuarto cuartil	> 25,20	21

* La determinación de la PCR se realizó en mg/dL

IV.1.2: Controles

Se recogieron 40 controles, 20 hombres (50,0%) y 20 mujeres (50,0%), con una edad media de $52,9 \pm 18,2$ años. De acuerdo con el IMC, 10 controles (25,0%) se catalogaron como obesos y 30 controles (75,0%) como no obesos. Los controles fueron homogéneos en sexo e IMC al grupo de pacientes con pancreatitis aguda (**Tabla 16**). En relación a los niveles de citoquinas, los pacientes con pancreatitis aguda presentaron niveles significativamente más elevados a los controles en todos los marcadores salvo en la IL-12p70 y en el TNF α donde las diferencias no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 17**).

Tabla 16. Comparación de las características del grupo de pacientes con pancreatitis aguda y el grupo de controles sanos.

	Grupo PA (n:82)	Grupo control (n:40)	P
Sexo			
Hombres	37 (45,1%)	20 (50,0%)	
Mujeres	45 (54,9%)	20 (50,0%)	0,612
Obesidad			
Si	33 (40,2%)	10 (25,0%)	
No	49 (59,8%)	30 (75,0%)	0,098

PA: pancreatitis aguda.

Tabla 17. Niveles de citoquinas en sangre en el grupo de pancreatitis aguda versus en el grupo de controles sanos.

	Grupo PA (n:82)	Grupo control (n:40)	P
IL-1 β (pg/mL)	0,85 (0,33-1,87)	0,00 (0,00-0,00)	< 0,001
IL-1ra (pg/mL)	1552,50 (882,50-2418,25)	477,00 (378,50-701,25)	< 0,001
IL-6 (pg/mL)	45,65 (11,57-173,02)	3,65 (2,10-5,50)	< 0,001
IL-8 (pg/mL)	38,60 (18,52-70,60)	15,80 (12,55-20,77)	< 0,001
IL-10 (pg/mL)	4,95 (3,07-8,15)	2,05 (1,50-2,80)	< 0,001
IL-12p70 (pg/mL)	4,40 (0,00-7,67)	6,00 (0,47-10,27)	0,227
TNF- α (pg/mL)	1,65 (0,00-2,82)	2,30 (0,00-3,90)	0,189

PA: pancreatitis aguda.

IV.2: ESTUDIO DE LOS FACTORES IMPLICADOS EN LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA.

IV.2.1: Estudio de homogeneidad

A. Obesidad

Los pacientes obesos presentaron una mayor respuesta inflamatoria sistémica, en concreto con niveles de IL-1ra y de PCR más elevados, y en menor medida de los niveles de IL-1β y de IL-8 (Tabla 18). No se objetivó relación de la obesidad con la comorbilidad previa, la etiología de la pancreatitis aguda y la edad avanzada.

Tabla 18. Estudio de homogeneidad de la obesidad, [num: 1, 2 , 3 y 4 de la figura 10].

	Obesos (n:33)	No obesos (n:49)	P
IL-1β > 0,84 pg/mL	60,6% (20)	42,9% (21)	0,115
IL-1ra > 1552,50 pg/mL	63,6% (21)	40,8% (20)	0,043
IL-6 > 44,80 pg/mL	57,6% (19)	44,9% (22)	0,260
IL-8 > 38,40 pg/mL	60,6% (20)	42,9% (21)	0,115
IL-10 > 5,00 pg/mL	51,5% (17)	49,0% (24)	0,822
IL-12p70 > 4,30 pg/mL	39,4% (13)	59,2% (29)	0,079
TNF-α > 1,65 pg/mL	42,4% (14)	55,1% (27)	0,260
PCR > 15,50 mg/dL	69,7% (23)	36,7% (18)	0,003
Comorbilidad previa Si	66,7% (22)	57,1% (28)	0,386
Etiología P.A. Biliar	60,6% (20)	69,4% (34)	0,411
No biliar	39,4% (13)	30,6% (15)	
Edad > 68 años	51,5% (17)	51,0% (25)	0,965

PA: pancreatitis aguda.

B. Distribución central de la grasa corporal (índice cintura/cadera)

En los pacientes con distribución de la grasa corporal tipo androide se observó una mayor respuesta inflamatoria sistémica evidenciada claramente por niveles elevados de IL-8 y en menor medida por los niveles de IL-1 β y de PCR (**Tabla 19**). Por otro lado, mientras que la etiología de la pancreatitis aguda y la edad avanzada no se relacionaron con la distribución de la grasa corporal tipo androide, la comorbilidad previa mostró un discreto incremento en este grupo de pacientes.

Tabla 19. Estudio de homogeneidad de la distribución central de la grasa corporal (índice cintura/cadera), [num: 1, 2 , 3 y 4 de la figura 10].

	Distribución androide (n:65)	Distribución ginecoide (n:17)	P
IL-1β > 0,84 pg/mL	53,8% (35)	35,3% (6)	0,173
IL-1ra > 1552,50 pg/mL	50,8% (33)	47,1% (8)	0,785
IL-6 > 44,80 pg/mL	50,8% (33)	47,1% (8)	0,785
IL-8 > 38,40 pg/mL	56,9% (37)	23,5% (4)	0,014
IL-10 > 5,00 pg/mL	47,7% (31)	58,8% (10)	0,414
IL-12p70 > 4,30 pg/mL	49,2% (32)	58,8% (10)	0,481
TNF-α > 1,65 pg/mL	47,7% (31)	58,8% (10)	0,414
PCR > 15,50 mg/dL	53,8% (35)	35,3% (6)	0,173
Comorbilidad previa Si	64,6% (42)	47,1% (8)	0,186
Etiología P.A. Biliar No biliar	69,2% (45) 30,8% (20)	52,9% (9) 47,1% (8)	0,207
Edad > 68 años	53,8% (35)	41,2% (7)	0,352

PA: pancreatitis aguda.

C. Distribución central de la grasa corporal (circunferencia de la cintura)

En los pacientes con depósito de grasa perivisceral se puso de manifiesto una mayor respuesta inflamatoria sistémica en relación con los niveles de IL-1 β , IL-1ra, TNF- α y PCR, y en menor medida con los niveles de IL-8 (**Tabla 20**). También se constató una mayor comorbilidad previa y una tendencia de los pacientes con depósito de la grasa perivisceral a presentar episodios biliares y a tener una edad más avanzada.

Tabla 20. Estudio de homogeneidad de la distribución central de la grasa corporal (circunferencia de la cintura), [num: 1, 2, 3 y 4 de la figura 10].

	Depósito de grasa perivisceral (n:56)	Ausencia de depósito de grasa perivisceral (n:26)	P
IL-1β > 0,84 pg/mL	57,1% (32)	34,6% (9)	0,058
IL-1ra > 1552,50 pg/mL	57,1% (32)	34,6% (9)	0,058
IL-6 > 44,80 pg/mL	50,0% (28)	50,0% (13)	1,000
IL-8 > 38,40 pg/mL	55,4% (31)	38,5% (10)	0,154
IL-10 > 5,00 pg/mL	53,6% (30)	42,3% (11)	0,342
IL-12p70 > 4,30 pg/mL	51,8% (29)	50,0% (13)	0,880
TNF-α > 1,65 pg/mL	58,9% (33)	30,8% (8)	0,018
PCR > 15,50 mg/dL	57,1% (32)	34,6% (9)	0,058
Comorbilidad previa Si	67,9% (38)	46,2% (12)	0,061
Etiología P.A. Biliar No biliar	71,4% (40) 28,6% (16)	53,8% (14) 46,2% (12)	0,118
Edad > 68 años	57,1% (32)	38,5% (10)	0,115

PA: pancreatitis aguda.

D. Comorbilidad previa

Los pacientes con comorbilidad previa presentaron una mayor respuesta inflamatoria sistémica con niveles elevados de IL-1ra e IL-8, y en menor medida de IL-1 β y de PCR (**Tabla 21**). La edad de los pacientes con comorbilidad previa fue claramente superior a aquellos sin comorbilidad, mientras que la etiología de la pancreatitis aguda no se correlacionó con la existencia de comorbilidad.

Tabla 21. Estudio de homogeneidad de la comorbilidad previa, [num: 5, 6 y 7 de la figura 10].

	Comorbilidad previa (n:50)	Ausencia de comorbilidad previa (n:32)	P
IL-1β > 0,84 pg/mL	56,0% (28)	40,6% (13)	0,174
IL-1ra > 1552,50 pg/mL	60,0% (30)	34,4% (11)	0,024
IL-6 > 44,80 pg/mL	54,0% (27)	43,8% (14)	0,365
IL-8 > 38,40 pg/mL	60,0% (30)	34,4% (11)	0,024
IL-10 > 5,00 pg/mL	50,0% (25)	50,0% (16)	1,000
IL-12p70 > 4,30 pg/mL	52,0% (26)	50,0% (16)	0,860
TNF-α > 1,65 pg/mL	50,0% (25)	50,0% (16)	1,000
PCR > 15,50 mg/dL	58,0% (29)	37,5% (12)	0,070
Etiología P.A.			
Biliar	66,0% (33)	65,6% (21)	0,972
No biliar	34,0% (17)	34,4% (11)	
Edad > 68 años	62,0% (31)	34,4% (11)	0,015

PA: pancreatitis aguda.

E. Edad avanzada

En los pacientes con edad avanzada se pudo comprobar una mayor respuesta inflamatoria sistémica con niveles más elevados de IL-1 β , IL-1ra, IL-6 e IL-8 (**Tabla 22**). Al evaluar la etiología de la pancreatitis aguda, no se demostró que la etiología biliar fuera más frecuente en pacientes con edad avanzada.

Tabla 22. Estudio de homogeneidad de la edad avanzada, [num: 8 y 9 de la figura 10].

	Edad > 68 años (n:42)	Edad \leq 68 años (n:40)	P
IL-1β > 0,84 pg/mL	59,5% (25)	40,0% (16)	0,077
IL-1ra > 1552,50 pg/mL	64,3% (27)	35,0% (14)	0,008
IL-6 > 44,80 pg/mL	59,5% (25)	40,0% (16)	0,077
IL-8 > 38,40 pg/mL	61,9% (26)	37,5% (15)	0,027
IL-10 > 5,00 pg/mL	45,2% (19)	55,0% (22)	0,377
IL-12p70 > 4,30 pg/mL	50,0% (21)	52,5% (21)	0,821
TNF-α > 1,65 pg/mL	50,0% (21)	50,0% (20)	1,000
PCR > 15,50 mg/dL	54,8% (23)	45,0% (18)	0,377
Etiología P.A.			
Biliar	71,4% (30)	60,0% (24)	0,275
No biliar	28,6% (12)	40,0% (16)	

PA: pancreatitis aguda.

F. Etiología de la pancreatitis aguda

En los pacientes con pancreatitis aguda de origen no biliar se observó una mayor respuesta inflamatoria sistémica, con niveles elevados de IL-1 β y un pequeño incremento de los niveles de IL-6 y de PCR (**Tabla 23**).

Tabla 23. Estudio de homogeneidad de la etiología de la pancreatitis aguda, [num: 10 de la figura 10].

	Biliar (n:54)	No biliar (n:28)	p
IL-1β > 0,84 pg/mL	38,9% (21)	71,4% (20)	0,005
IL-1ra > 1552,50 pg/mL	50,0% (27)	50,0% (14)	1,000
IL-6 > 44,80 pg/mL	44,4% (24)	60,7% (17)	0,162
IL-8 > 38,40 pg/mL	48,1% (26)	53,6% (15)	0,641
IL-10 > 5,00 pg/mL	51,9% (28)	46,4% (13)	0,641
IL-12p70 > 4,30 pg/mL	48,1% (26)	57,1% (16)	0,440
TNF-α > 1,65 pg/mL	53,7% (29)	42,9% (12)	0,352
PCR > 15,50 mg/dL	44,4% (24)	60,7% (17)	0,162

PA: pancreatitis aguda.

IV.2.2: Estudio de la relación de las variables con la gravedad de la pancreatitis aguda

A. Gravedad de la pancreatitis aguda

La gravedad de la pancreatitis aguda se asoció con la obesidad, con la distribución central de la grasa, con una mayor respuesta inflamatoria sistémica y con una mayor comorbilidad previa (**Tablas 24, 25 y 26**). Por otro lado, la etiología de la pancreatitis aguda y la edad avanzada no se relacionaron con la gravedad de la pancreatitis aguda.

La mayor respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes con pancreatitis aguda grave se evidenció mediante niveles elevados de IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10 y PCR, mientras que los niveles de IL-12p70 y de TNF- α no presentaron una elevación significativa.

A. 1. **Obesidad como variable principal**

En el estudio multivariante dentro de los dos primeros días de evolución de la pancreatitis aguda, ni la obesidad, ni la respuesta inflamatoria sistémica, ni la comorbilidad previa se mostraron como variables independientes (**Tabla 24**). A las 72 horas de evolución, la respuesta inflamatoria evaluada por la PCR sí que se comportó como una variable independiente, a diferencia de la obesidad y de la comorbilidad previa.

A. 2. **Distribución de la grasa corporal tipo androide como variable principal**

En el estudio multivariante dentro de los dos primeros días de evolución de la pancreatitis aguda, las variables asociadas con un mayor riesgo de pancreatitis aguda grave fueron la distribución de la grasa corporal tipo androide y los niveles elevados de IL-1ra, mientras que los niveles séricos del resto de las citoquinas y la comorbilidad previa no se comportaron como factores independientes (**Tabla 25**). A las 72 horas de evolución, la respuesta inflamatoria sistémica determinada por la PCR fue el único factor de riesgo independiente para presentar un

episodio grave.

A. 3. Depósito de grasa perivisceral como variable principal

El estudio multivariante dentro de los dos primeros días de evolución, el depósito de grasa perivisceral y la respuesta inflamatoria sistémica determinada por el IL-1ra y la IL-6 fueron factores de riesgo independientes de gravedad, mientras que la edad avanzada se comportó como un factor protector frente a la gravedad. A las 72 horas de evolución, sólo la respuesta inflamatoria evaluada por la PCR se asoció de forma independiente con la gravedad de la pancreatitis aguda.



Tabla 24. Estudio de la gravedad de la pancreatitis aguda con obesidad como variable principal (n: 82).

	PA grave (n:21)	OR (IC 95%)	P	OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
Obesidad					
Si	36,4% (12/33)	2,5 (0,9-7,0)	0,067	1,4 (0,4-4,9)	1,5 (0,4-4,8)
No	18,4% (9/49)	1		1	1
IL-1β			0,005		
\leq 0,84 pg/mL	12,2% (5/41)	1		1	-----
$>$ 0,84 pg/mL	39,0% (16/41)	4,6 (1,5-14,2)	1,1 (0,2-5,3)	-----	
IL-1ra			< 0,001		
\leq 1552,50 pg/mL	7,3% (3/41)	1		1	-----
$>$ 1552,50 pg/mL	43,9% (18/41)	9,9 (2,6-37,4)	4,6 (0,9-21,9)	-----	
IL-6			0,001		
\leq 44,80 pg/mL	9,8% (4/41)	1		1	-----
$>$ 44,80 pg/mL	41,5% (17/41)	6,5 (1,9-21,8)	2,8 (0,5-13,3)	-----	
IL-8			0,005		
\leq 38,40 pg/mL	12,2% (5/41)	1		1	-----
$>$ 38,40 pg/mL	39,0% (16/41)	4,6 (1,5-14,2)	1,5 (0,4-6,1)	-----	
IL-10			0,023		
\leq 5,00 pg/mL	14,6% (6/41)	1		1	-----
$>$ 5,00 pg/mL	36,6% (15/41)	3,3 (1,1-9,8)	3,3 (0,7-13,7)	-----	
IL-12p70			0,702		
\leq 4,30 pg/mL	27,5% (11/40)	1		1	-----
$>$ 4,30 pg/mL	23,8% (10/42)	0,8 (0,3-2,2)	0,4 (0,09-1,6)	-----	
TNF-α			0,206		
\leq 1,65 pg/mL	19,5% (8/41)	1		-----	-----
$>$ 1,65 pg/mL	31,7% (13/41)	1,9 (0,7-5,3)	-----	-----	
PCR			< 0,001		
\leq 15,50 mg/dL	4,9% (2/41)	1		-----	1
$>$ 15,50 mg/dL	46,3% (19/41)	16,8 (3,5-79,2)	13,8 (2,8-67,4)	-----	
Comorbilidad previa			0,030		
Si	34,0% (17/50)	3,6 (1,1-12,0)		2,7 (0,6-11,4)	2,9 (0,7-11,1)
No	12,5% (4/32)	1	1	1	
Etiología P.A.			0,658		
Biliar	24,1% (13/54)	1		-----	-----
No biliar	28,6% (8/28)	1,2 (0,4-3,5)	-----	-----	
Edad			0,902		
\leq 68 años	25,0% (10/40)	1		-----	-----
$>$ 68 años	26,2% (11/42)	1,0 (0,4-2,9)	-----	-----	

OR: odds ratio, **OR₁:** odds dos primeros días de evolución, **OR₂:** odds ratio a las 72 horas de evolución, **IC:** intervalo de confianza, **PA:** pancreatitis aguda.

Tabla 25. Estudio de la gravedad de la pancreatitis aguda con la distribución de la grasa corporal tipo androide como variable principal (n: 82).

	PA grave (n:21)	OR (IC 95%)	P	OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
Distribución Androide	30,8% (20/65)	7,1 (0,9-57,3)	0,058	11,1 (1,1-116,5)	6,2 (0,6-57,2)
Ginecoide	5,9% (1/17)	1			
IL-1β \leq 0,84 pg/mL	12,2% (5/41)	1	0,005	1	-----
$>$ 0,84 pg/mL	39,0% (16/41)	4,6 (1,5-14,2)			
IL-1ra \leq 1552,50 pg/mL	7,3% (3/41)	1	< 0,001	1	-----
$>$ 1552,50 pg/mL	43,9% (18/41)	9,9 (2,6-37,4)			
IL-6 \leq 44,80 pg/mL	9,8% (4/41)	1	0,001	1	-----
$>$ 44,80 pg/mL	41,5% (17/41)	6,5 (1,9-21,8)			
IL-8 \leq 38,40 pg/mL	12,2% (5/41)	1	0,005	1	-----
$>$ 38,40 pg/mL	39,0% (16/41)	4,6 (1,5-14,2)			
IL-10 \leq 5,00 pg/mL	14,6% (6/41)	1	0,023	1	-----
$>$ 5,00 pg/mL	36,6% (15/41)	3,3 (1,1-9,8)			
IL-12p70 \leq 4,30 pg/mL	27,5% (11/40)	1	0,702	-----	-----
$>$ 4,30 pg/mL	23,8% (10/42)	0,8 (0,3-2,2)			
TNF-α \leq 1,65 pg/mL	19,5% (8/41)	1	0,206	-----	-----
$>$ 1,65 pg/mL	31,7% (13/41)	1,9 (0,7-5,3)			
PCR \leq 15,50 mg/dL	4,9% (2/41)	1	< 0,001	-----	1
$>$ 15,50 mg/dL	46,3% (19/41)	16,8 (3,5-79,2)			
Comorbilidad previa Si	34,0% (17/50)	3,6 (1,1-12,0)	0,030	2,3 (0,5-9,8)	2,8 (0,7-10,5)
No	12,5% (4/32)	1			
Etiología P.A. Biliar	24,1% (13/54)	1	0,658	-----	-----
No biliar	28,6% (8/28)	1,2 (0,4-3,5)			
Edad \leq 68 años	25,0% (10/40)	1	0,902	-----	-----
$>$ 68 años	26,2% (11/42)	1,0 (0,4-2,9)			

OR: odds ratio, **OR₁:** odds ratio dos primeros días de evolución, **OR₂:** odds ratio a las 72 horas de evolución, **IC:** intervalo de confianza, **PA:** pancreatitis aguda.

Tabla 26. Estudio de la gravedad de la pancreatitis aguda con depósito de la grasa perivisceral como variable principal (n: 82).

	PA grave (n:21)	OR (IC 95%)	P	OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
Depósito de grasa perivisceral Si No	33,9% (19/56) 7,7% (2/26)	6,1 (1,3-28,9) 1	0,011	7,2 (0,9-54,8) 1	4,5 (0,8-24,2) 1
IL-1β \leq 0,84 pg/mL > 0,84 pg/mL	12,2% (5/41) 39,0% (16/41)	1 4,6 (1,5-14,2)	0,005	1 0,9 (0,1-6,3)	-----
IL-1ra \leq 1552,50 pg/mL > 1552,50 pg/mL	7,3% (3/41) 43,9% (18/41)	1 9,9 (2,6-37,4)	< 0,001	1 7,3 (1,2-42,6)	-----
IL-6 \leq 44,80 pg/mL > 44,80 pg/mL	9,8% (4/41) 41,5% (17/41)	1 6,5 (1,9-21,8)	0,001	1 9,3 (1,1-77,6)	-----
IL-8 \leq 38,40 pg/mL > 38,40 pg/mL	12,2% (5/41) 39,0% (16/41)	1 4,6 (1,5-14,2)	0,005	1 1,9 (0,4-8,8)	-----
IL-10 \leq 5,00 pg/mL > 5,00 pg/mL	14,6% (6/41) 36,6% (15/41)	1 3,3 (1,1-9,8)	0,023	1 1,3 (0,3-6,3)	-----
IL-12p70 \leq 4,30 pg/mL > 4,30 pg/mL	27,5% (11/40) 23,8% (10/42)	1 0,8 (0,3-2,2)	0,702	-----	-----
TNF-α \leq 1,65 pg/mL > 1,65 pg/mL	19,5% (8/41) 31,7% (13/41)	1 1,9 (0,7-5,3)	0,206	1 0,7 (0,1-3,5)	-----
PCR \leq 15,50 mg/dL > 15,50 mg/dL	4,9% (2/41) 46,3% (19/41)	1 16,8 (3,5-79,2)	< 0,001	-----	1 15,1 (2,9-77,1)
Comorbilidad previa Si No	34,0% (17/50) 12,5% (4/32)	3,6 (1,1-12,0) 1	0,030	4,1 (0,8-22,1) 1	2,7 (0,6-11,4) 1
Etiología P.A. Biliar No biliar	24,1% (13/54) 28,6% (8/28)	1 1,2 (0,4-3,5)	0,658	1 1,0 (0,2-4,9)	1 1,0 (0,3-3,5)
Edad \leq 68 años > 68 años	25,0% (10/40) 26,2% (11/42)	1 1,0 (0,4-2,9)	0,902	1 0,1 (0,01-0,8)	1 0,5 (0,1-1,9)

OR: odds ratio, **OR₁:** odds ratio dos primeros días de evolución, **OR₂:** odds ratio a las 72 horas de evolución, **IC:** intervalo de confianza, **PA:** pancreatitis aguda.

B. DESARROLLO DE FALLO ORGÁNICO

Las **tablas 27, 28 y 29** muestran la relación de las variables a estudio con el desarrollo de fallo orgánico. El desarrollo de fallo orgánico asoció con una mayor respuesta inflamatoria sistémica y con la presencia de comorbilidad previa. La distribución central de la grasa presentó resultados muy relevantes, ya que todos los pacientes con fallo orgánico presentaban distribución central de la grasa, tanto por el índice cintura/cadera como por la circunferencia de la cintura. Por otro lado, la obesidad no se asoció con el desarrollo de fallo orgánico.

El estudio multivariante con la obesidad como variable principal no se pudo realizar, ya que la obesidad no mostró una relación significativa con el desarrollo de fallo orgánico (**Tabla 27**). Tampoco se pudo realizar el estudio multivariante con los dos indicadores de distribución central de la grasa, porque todos los pacientes con distribución de la grasa tipo androide y todos los pacientes con depósito de grasa perivisceral presentaron fallo orgánico (**Tablas 28 y 29**).

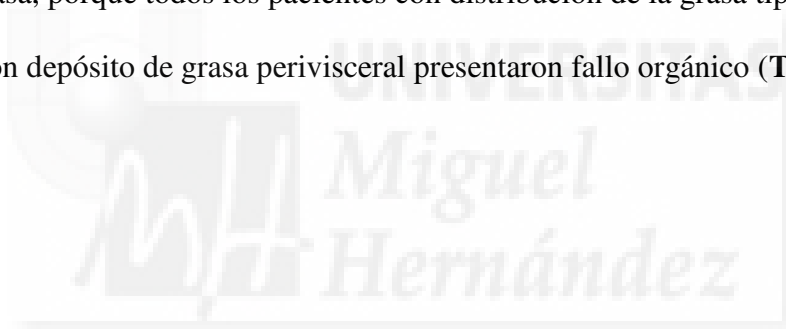


Tabla 27. Estudio del desarrollo de fallo orgánico de la pancreatitis aguda con la obesidad como variable principal (n: 82).

	Fallo orgánico (n:9)	OR (IC 95%)	p
Obesidad Si	15,2% (5/33)	2,0 (0,5-8,1)	0,473
No	8,2% (4/49)	1	
IL-1β \leq 0,84 pg/mL	4,9% (2/41)	1	0,155
$>$ 0,84 pg/mL	17,1% (7/41)	4,0 (0,8-20,6)	
IL-1ra \leq 1552,50 pg/mL	2,4% (1/41)	1	0,029
$>$ 1552,50 pg/mL	19,5% (8/41)	9,7 (1,1-81,5)	
IL-6 \leq 44,80 pg/mL	2,4% (1/41)	1	0,029
$>$ 44,80 pg/mL	19,5% (8/41)	9,7 (1,1-81,5)	
IL-8 \leq 38,40 pg/mL	0,0% (0/41)	1	0,002
$>$ 38,40 pg/mL	22,0% (9/41)	NC	
IL-10 \leq 5,00 pg/mL	7,3% (3/41)	1	0,482
$>$ 5,00 pg/mL	14,6% (6/41)	2,1 (0,5-9,3)	
IL-12p70 \leq 4,30 pg/mL	7,5% (3/40)	1	0,483
$>$ 4,30 pg/mL	14,3% (6/42)	2,0 (0,4-8,8)	
TNF-α \leq 1,65 pg/mL	4,9% (2/41)	1	0,155
$>$ 1,65 pg/mL	17,1% (7/41)	4,0 (0,8-20,6)	
PCR \leq 15,50 mg/dL	4,9% (2/41)	1	0,155
$>$ 15,50 mg/dL	17,1% (7/41)	4,0 (0,8-20,6)	
Comorbilidad previa Si	18,0% (9/50)	NC	0,010
No	0,0% (0/32)	1	
Etiología P.A. Biliar	11,1% (6/54)	1	1,000
No biliar	10,7% (3/28)	0,9 (0,2-4,1)	
Edad \leq 68 años	10,0 % (4/40)	1	1,000
$>$ 68 años	11,9% (5/42)	1,7 (0,4-6,5)	

OR: odds ratio, **IC:** intervalo de confianza, **NC:** no calculable, **PA:** pancreatitis aguda.

Tabla 28. Estudio del desarrollo de fallo orgánico de la pancreatitis aguda con la distribución androide de la grasa como variable principal (n: 82).

	Fallo orgánico (n:9)	OR (IC 95%)	p
Distribución Androide	13,8% (9/65)	NC	0,192
Ginecoide	0,0% (0/17)	1	
IL-1β \leq 0,84 pg/mL	4,9% (2/41)	1	0,155
$>$ 0,84 pg/mL	17,1% (7/41)	4,0 (0,8-20,6)	
IL-1ra \leq 1552,50 pg/mL	2,4% (1/41)	1	0,029
$>$ 1552,50 pg/mL	19,5% (8/41)	9,7 (1,1-81,5)	
IL-6 \leq 44,80 pg/mL	2,4% (1/41)	1	0,029
$>$ 44,80 pg/mL	19,5% (8/41)	9,7 (1,1-81,5)	
IL-8 \leq 38,40 pg/mL	0,0% (0/41)	1	0,002
$>$ 38,40 pg/mL	22,0% (9/41)	NC	
IL-10 \leq 5,00 pg/mL	7,3% (3/41)	1	0,482
$>$ 5,00 pg/mL	14,6% (6/41)	2,1 (0,5-9,3)	
IL-12p70 \leq 4,30 pg/mL	7,5% (3/40)	1	0,483
$>$ 4,30 pg/mL	14,3% (6/42)	2,0 (0,4-8,8)	
TNF-α \leq 1,65 pg/mL	4,9% (2/41)	1	0,155
$>$ 1,65 pg/mL	17,1% (7/41)	4,0 (0,8-20,6)	
PCR \leq 15,50 mg/dL	4,9% (2/41)	1	0,155
$>$ 15,50 mg/dL	17,1% (7/41)	4,0 (0,8-20,6)	
Comorbilidad previa Si	18,0% (9/50)	NC	0,010
No	0,0% (0/32)	1	
Etiología P.A. Biliar	11,1% (6/54)	1	1,000
No biliar	10,7% (3/28)	0,9 (0,2-4,1)	
Edad \leq 68 años	10,0 % (4/40)	1	1,000
$>$ 68 años	11,9% (5/42)	1,7 (0,4-6,5)	

OR: odds ratio, **IC:** intervalo de confianza, **NC:** no calculable, **PA:** pancreatitis aguda.

Tabla 29. Estudio del desarrollo de fallo orgánico de la pancreatitis aguda con el depósito de grasa perivisceral como variable principal (n: 82).

	Fallo orgánico (n:9)	OR (IC 95%)	p	
Depósito de grasa perivisceral	Si No	16,1% (9/56) 0,0% (0/26)	NC 1	0,051
IL-1β	$\leq 0,84$ pg/mL $> 0,84$ pg/mL	4,9% (2/41) 17,1% (7/41)	1 4,0 (0,8-20,6)	0,155
IL-1ra	$\leq 1552,50$ pg/mL $> 1552,50$ pg/mL	2,4% (1/41) 19,5% (8/41)	1 9,7 (1,1-81,5)	0,029
IL-6	$\leq 44,80$ pg/mL $> 44,80$ pg/mL	2,4% (1/41) 19,5% (8/41)	1 9,7 (1,1-81,5)	0,029
IL-8	$\leq 38,40$ pg/mL $> 38,40$ pg/mL	0,0% (0/41) 22,0% (9/41)	1 NC	0,002
IL-10	$\leq 5,00$ pg/mL $> 5,00$ pg/mL	7,3% (3/41) 14,6% (6/41)	1 2,1 (0,5-9,3)	0,482
IL-12p70	$\leq 4,30$ pg/mL $> 4,30$ pg/mL	7,5% (3/40) 14,3% (6/42)	1 2,0 (0,4-8,8)	0,483
TNF-α	$\leq 1,65$ pg/mL $> 1,65$ pg/mL	4,9% (2/41) 17,1% (7/41)	1 4,0 (0,8-20,6)	0,155
PCR	$\leq 15,50$ mg/dL $> 15,50$ mg/dL	4,9% (2/41) 17,1% (7/41)	1 4,0 (0,8-20,6)	0,155
Comorbilidad previa	Si No	18,0% (9/50) 0,0% (0/32)	NC 1	0,010
Etiología P.A.	Biliar No biliar	11,1% (6/54) 10,7% (3/28)	1 0,9 (0,2-4,1)	1,000
Edad	≤ 68 años > 68 años	10,0 % (4/40) 11,9% (5/42)	1 1,7 (0,4-6,5)	1,000

OR: odds ratio, **IC:** intervalo de confianza, **NC:** no calculable, **PA:** pancreatitis aguda.

C. DESARROLLO DE COMPLICACIONES LOCALES

Las **tablas 30, 31 y 32** muestran la relación de las variables a estudio con el desarrollo de complicaciones locales. La presencia de complicaciones locales se asoció con la obesidad y con una mayor respuesta inflamatoria sistémica. La distribución central de la grasa, tanto por el índice cintura/cadera como por la circunferencia de la cintura, sólo presentó una discreta tendencia a desarrollar complicaciones locales.

La mayor respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes con complicaciones locales se evidenció mediante niveles elevados de IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-10 y PCR, y en menor medida de IL-8. Los niveles de IL-12p70 y de TNF- α no se correlacionaron con el desarrollo de complicaciones locales.

Los estudios multivariantes realizados con la obesidad y con los dos parámetros de distribución central de la grasa, obtuvieron los mismos resultados (**Tablas 30, 31 y 32**). En los dos primeros días de evolución de la pancreatitis aguda, el incremento de IL-10 fue el único factor independiente asociado al desarrollo de complicaciones locales en los tres análisis. Los estudios multivariantes a las 72 horas de evolución no se pudieron realizar, porque todos los pacientes con complicaciones locales presentaron una PCR > 15,50 mg/dL.

Tabla 30. Estudio del desarrollo de complicaciones locales de la pancreatitis aguda con la obesidad como variable principal (n: 82).

		Complicación local (n:15)	OR (IC 95%)	P	OR₁ (IC 95%)	OR₂ (IC 95%)
Obesidad	Si	30,3% (10/33)	3,8 (1,1-12,5)	0,021	2,5 (0,6-10,0)	NC
	No	10,2% (5/49)	1		1	
IL-1β	$\leq 0,84$ pg/mL	9,8% (4/41)	1	0,046	1	----
	$> 0,84$ pg/mL	26,8% (11/41)	3,4 (1,0-11,7)		0,8 (0,1-4,6)	
IL-1ra	$\leq 1552,50$ pg/mL	7,3% (3/41)	1	0,010	1	----
	$> 1552,50$ pg/mL	29,3% (12/41)	5,2 (1,3-20,3)		3,1 (0,6-15,9)	
IL-6	$\leq 44,80$ pg/mL	7,3% (3/41)	1	0,010	1	----
	$> 44,80$ pg/mL	29,3% (12/41)	5,2 (1,3-20,3)		3,1 (0,5-19,1)	
IL-8	$\leq 38,40$ pg/mL	12,2% (5/41)	1	0,153	1	----
	$> 38,40$ pg/mL	24,4% (10/41)	2,3 (0,7-7,5)		0,7 (0,1-3,2)	
IL-10	$\leq 5,00$ pg/mL	7,3% (3/41)	1	0,010	1	----
	$> 5,00$ pg/mL	29,3% (12/41)	5,2 (1,3-20,3)		8,6 (1,5-48,8)	
IL-12p70	$\leq 4,30$ pg/mL	22,5% (9/40)	1	0,336	1	----
	$> 4,30$ pg/mL	14,3% (6/42)	0,5 (0,2-1,8)		0,2 (0,05-1,1)	
TNF-α	$\leq 1,65$ pg/mL	17,1% (7/41)	1	0,775	----	----
	$> 1,65$ pg/mL	19,5% (8/41)	1,1 (0,4-3,6)			
PCR	$\leq 15,50$ mg/dL	0% (0/41)	1	<0,001	----	NC
	$> 15,50$ mg/dL	36,6% (15/41)	NC			
Comorbilidad previa	Si	21,0% (11/50)	1,9 (0,6-6,8)	0,278	----	----
	No	12,5% (4/32)	1			
Etiología P.A.	Biliar	16,7% (9/54)	1	0,597	----	----
	No biliar	21,4% (6/28)	1,3 (0,4-4,3)			
Edad	≤ 68 años	20,0 % (8/40)	1	0,696	----	----
	> 68 años	16,7% (7/42)	0,8 (0,2-2,5)			

OR: odds ratio, **OR₁:** odds ratio dos primeros días de evolución, **OR₂:** odds ratio a las 72 horas de evolución, **IC:** intervalo de confianza, **NC:** no calculable, **PA:** pancreatitis aguda.

Tabla 31. Estudio del desarrollo de complicaciones locales de la pancreatitis aguda con la distribución androide de la grasa como variable principal (n: 82).

	Complicación local (n:15)	OR (IC 95%)	P	OR₁ (IC 95%)	OR₂ (IC 95%)
Distribución Androide	21,5% (14/65)	4,3 (0,5-36,0)	0,176	7,6 (0,7-81,0)	NC
Ginecoide	5,9% (1/17)	1		1	
IL-1β \leq 0,84 pg/mL	9,8% (4/41)	1	0,046	1	----
$>$ 0,84 pg/mL	26,8% (11/41)	3,4 (1,0-11,7)		0,6 (0,1-3,3)	
IL-1ra \leq 1552,50 pg/mL	7,3% (3/41)	1	0,010	1	----
$>$ 1552,50 pg/mL	29,3% (12/41)	5,2 (1,3-20,3)		3,5 (0,7-18,7)	
IL-6 \leq 44,80 pg/mL	7,3% (3/41)	1	0,010	1	----
$>$ 44,80 pg/mL	29,3% (12/41)	5,2 (1,3-20,3)		4,7 (0,7-30,7)	
IL-8 \leq 38,40 pg/mL	12,2% (5/41)	1	0,153	1	----
$>$ 38,40 pg/mL	24,4% (10/41)	2,3 (0,7-7,5)		0,4 (0,09-2,2)	
IL-10 \leq 5,00 pg/mL	7,3% (3/41)	1	0,010	1	----
$>$ 5,00 pg/mL	29,3% (12/41)	5,2 (1,3-20,3)		5,2 (1,1-24,2)	
IL-12p70 \leq 4,30 pg/mL	22,5% (9/40)	1	0,336	----	----
$>$ 4,30 pg/mL	14,3% (6/42)	0,5 (0,2-1,8)			
TNF-α \leq 1,65 pg/mL	17,1% (7/41)	1	0,775	----	----
$>$ 1,65 pg/mL	19,5% (8/41)	1,1 (0,4-3,6)			
PCR \leq 15,50 mg/dL	0% (0/41)	1	<0,001	----	NC
$>$ 15,50 mg/dL	36,6% (15/41)	NC			
Comorbilidad previa Si	21,0% (11/50)	1,9 (0,6-6,8)	0,278	1,3 (0,3-5,7)	NC
No	12,5% (4/32)	1		1	
Etiología P.A. Biliar	16,7% (9/54)	1	0,597	----	----
No biliar	21,4% (6/28)	1,3 (0,4-4,3)			
Edad \leq 68 años	20,0 % (8/40)	1	0,696	----	----
$>$ 68 años	16,7% (7/42)	0,8 (0,2-2,5)			

OR: odds ratio, **OR₁:** odds ratio dos primeros días de evolución, **OR₂:** odds ratio a las 72 horas de evolución, **IC:** intervalo de confianza, **NC:** no calculable, **PA:** pancreatitis aguda.

Tabla 32. Estudio del desarrollo de complicaciones locales de la pancreatitis aguda con la distribución de grasa perivisceral como variable principal (n: 82).

	Complicación local (n:15)	OR (IC 95%)	P	OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
Depósito de grasa perivisceral	Si No	23,2% (13/56) 7,7% (2/26)	3,6 (0,7-17,4) 1	0,127 6,0 (0,7-51,5) 1	NC
IL-1β	$\leq 0,84$ pg/mL $> 0,84$ pg/mL	9,8% (4/41) 26,8% (11/41)	1 3,4 (1,0-11,7)	0,046 1 0,6 (0,09-4,4)	-----
IL-1ra	$\leq 1552,50$ pg/mL $> 1552,50$ pg/mL	7,3% (3/41) 29,3% (12/41)	1 5,2 (1,3-20,3)	0,010 1 4,1 (0,7-24,7)	-----
IL-6	$\leq 44,80$ pg/mL $> 44,80$ pg/mL	7,3% (3/41) 29,3% (12/41)	1 5,2 (1,3-20,3)	0,010 1 6,1 (0,8-47,1)	-----
IL-8	$\leq 38,40$ pg/mL $> 38,40$ pg/mL	12,2% (5/41) 24,4% (10/41)	1 2,3 (0,7-7,5)	0,153 1 0,6 (0,1-3,2)	-----
IL-10	$\leq 5,00$ pg/mL $> 5,00$ pg/mL	7,3% (3/41) 29,3% (12/41)	1 5,2 (1,3-20,3)	0,010 1 6,5 (0,9-44,8)	-----
IL-12p70	$\leq 4,30$ pg/mL $> 4,30$ pg/mL	22,5% (9/40) 14,3% (6/42)	1 0,5 (0,2-1,8)	0,336 -----	-----
TNF-α	$\leq 1,65$ pg/mL $> 1,65$ pg/mL	17,1% (7/41) 19,5% (8/41)	1 1,1 (0,4-3,6)	0,775 1 0,2 (0,4-1,3)	-----
PCR	$\leq 15,50$ mg/dL $> 15,50$ mg/dL	0% (0/41) 36,6% (15/41)	1 NC	<0,001 -----	NC
Comorbilidad previa	Si No	21,0% (11/50) 12,5% (4/32)	1,9 (0,6-6,8) 1	0,278 1,6 (0,3-8,3) 1	-----
Etiología P.A.	Biliar No biliar	16,7% (9/54) 21,4% (6/28)	1 1,3 (0,4-4,3)	0,597 1 1,3 (0,2-6,7)	NC
Edad	≤ 68 años > 68 años	20,0 % (8/40) 16,7% (7/42)	1 0,8 (0,2-2,5)	0,696 1 0,3 (0,06-1,8)	NC

OR: odds ratio, **OR₁:** odds ratio dos primeros días de evolución, **OR₂:** odds ratio a las 72 horas de evolución, **IC:** intervalo de confianza, **NC:** no calculable, **PA:** pancreatitis aguda.





V- DISCUSIÓN



¿Hay algún aspecto general de los pacientes incluidos en el estudio fuera de lo esperado?

El primer resultado que cabe destacar es la existencia de una elevada prevalencia tanto de pacientes obesos (40,2%) como de pacientes con distribución central de la grasa (distribución de la grasa corporal tipo androide 79,3%, depósito de grasa perivisceral 68,3%), datos superiores a los presentes en los estudios del grupo de trabajo mejicano de *Robles-Díaz G. et al* (obesidad 23-25%, distribución de la grasa corporal tipo androide 63%)^{409, 431}. Las prevalencias de la obesidad y de la distribución central de la grasa de nuestro estudio quedarían explicadas por tres factores: el *aumento de la población obesa* en España en las últimas décadas, *la mayor predisposición de la población obesa y, sobre todo, de la población con distribución central de la grasa a presentar episodios de pancreatitis aguda* y *la no inclusión en la presente tesis de pacientes con pancreatitis crónica, pacientes que asocian desnutrición calórica*^{99, 164, 398, 399}.

La elevada prevalencia de pancreatitis aguda de origen biliar (65,9%) es otro resultado a comentar⁴³⁷. Es probable que esta prevalencia se deba al estudio etiológico exhaustivo que se realizó, este estudio incluyó la ecoendoscopia biliopancreática o el sondaje biliar en aquellos pacientes en los que por motivos de disponibilidad de la técnica no se pudo realizar la ecoendoscopia. No pensamos que guarde relación, como está descrito en la literatura, con el mayor riesgo de colelitiasis en los pacientes obesos y en los pacientes con distribución central de la grasa, debido a que en nuestro estudio la etiología biliar en estos grupos de pacientes no fue significativamente mayor a la de los pacientes no obesos y a los pacientes sin distribución central de la grasa (**Tablas 18, 19 y 20**). Este hallazgo estaría en la misma dirección que los estudios publicados recientemente en los que se plantea que los pacientes obesos y “muy especialmente” los pacientes con distribución central de la grasa podrían tener una predisposición a presentar episodios de pancreatitis aguda debidos a factores no ligados a la existencia de colelitiasis^{398, 399, 403}. Entre los factores relacionados con la obesidad y con la

distribución central de la grasa que han demostrado ser factores de riesgo independientes de pancreatitis aguda destacan la diabetes mellitus, los tratamientos empleados en la diabetes mellitus y la hipertrigliceridemia³⁹⁹⁻⁴⁰². De hecho existen datos epidemiológicos en España, que al igual que en otros países, muestran un incremento de la incidencia de pancreatitis aguda en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. De los estudios realizados en otros países también podemos extraer que la etiología de la pancreatitis aguda en este grupo de pacientes es tanto de origen biliar como no biliar^{1, 400, 438-441}. Nosotros realizamos un análisis complementario en el que estudiamos la prevalencia de etiología biliar vs etiología no biliar de acuerdo con la existencia o no de diabetes mellitus, y no observamos diferencias estadísticamente significativas: pacientes con diabetes mellitus (etiología biliar 10 pacientes, 71,4%), pacientes sin diabetes mellitus (etiología biliar 44 pacientes, 67,4%). La evidencia clínica de los fármacos empleados en la diabetes mellitus es algo más contradictoria, mientras existen estudios que observan una menor incidencia de pancreatitis aguda en pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales, existen dudas sobre si los fármacos basados en la incretina aumentan la incidencia de pancreatitis aguda^{440, 442-445}. El principal inconveniente en el estudio de los pacientes con obesidad es el importante número de fármacos que consumen por su comorbilidad y que potencialmente pueden ser causa de pancreatitis aguda, como la aspirina, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, las estatinas, los fibratos o la amiodarona⁴⁴⁶. Aunque en nuestra práctica clínica recogemos el tratamiento concomitante de cada paciente, desafortunadamente el presente estudio no fue diseñado con el registro de los fármacos consumidos antes del ingreso hospitalario, por este motivo no podemos discutir su papel en la etiología de la pancreatitis aguda. El último factor implicado es la hipertrigliceridemia, factor muy relacionado con el desarrollo de pancreatitis aguda⁴⁴⁷. En nuestro estudio sólo un paciente presentó un nivel de triglicéridos superior a 1000 mg/dL, por lo que no se pudo realizar un estudio específico de la hipertrigliceridemia. Con todo lo

expuesto, aunque expertos como *Petrov M.S.* plantean la posibilidad de que en los pacientes con distribución central de la grasa el origen de la pancreatitis aguda pueda ser metabólico, nosotros pensamos que se necesitan estudios prospectivos epidemiológicos de alta calidad para poder establecer el origen metabólico en la práctica clínica⁴⁰³.

Por otro lado, existe en la presente tesis una baja prevalencia de pancreatitis aguda de origen alcohólico (6,1%), prevalencia que estaría justificada por la exclusión del estudio de aquellos pacientes con pancreatitis crónica⁴³⁷. Es conocido que la pancreatitis crónica es una entidad en la que el alcohol es la causa más frecuente y en muchas ocasiones episodios de “agudización” de pancreatitis crónica subyacente son considerados como una pancreatitis aguda.

Por último, la mortalidad del episodio de pancreatitis aguda (2,4%) es inferior a la esperada^{1, 4}. Tal vez la exclusión de pacientes con pancreatitis agudas no atendidas en nuestro centro en las primeras horas de evolución y la exclusión de pacientes con comorbilidad como la insuficiencia renal crónica o la enfermedad neoplásica activa puedan haber condicionado esta baja mortalidad¹⁰³.

¿Confirma el estudio la influencia de la obesidad y de la distribución central de la grasa en la gravedad de los episodios de pancreatitis aguda?

Nuestro estudio observa una relación entre la **obesidad** y la *gravedad de la pancreatitis aguda*, aunque los resultados no lleguen a alcanzar la significación estadística (**Tabla 24**). Este hallazgo va en la línea de lo esperado, ya que si unificamos los criterios de obesidad y de gravedad, los estudios realizados con un número de pacientes similar al nuestro no consiguen obtener una relación significativa de la obesidad con la gravedad de la pancreatitis aguda^{408, 409, 411}. De hecho han sido los metaanálisis los que han confirmado esta relación⁹⁶. Lo mismo ocurre, aunque de forma más marcada, en el *fallo orgánico* (**Tabla 27**), donde también está

descrita su asociación con la obesidad en los cinco metaanálisis publicados^{96-100, 412}. De nuevo, probablemente la ausencia de correlación en nuestros resultados se deba al pequeño tamaño del grupo de pacientes con fallo orgánico (9). Por otro lado, los pacientes obesos han desarrollado con mayor frecuencia complicaciones locales (**Tabla 30**). Estos resultados quedarían explicados porque, aunque el número de pacientes con complicaciones locales no es muy elevado (15), la magnitud de asociación de las complicaciones locales con la obesidad es más fuerte que la de la gravedad y la del fallo orgánico, y eso permitiría obtener resultados significativos aún con un bajo número de pacientes^{96-100, 429}. Aunque carecemos del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a que los pacientes obesos tengan una mayor predisposición a presentar complicaciones locales que fallo orgánico, existen líneas de investigación, como la del papel de la leptina, que en un futuro podrían aclarar esta relación. La leptina es una adipoquina, en principio proinflamatoria, que se encuentra elevada en pacientes obesos por una producción localizada principalmente a nivel del tejido adiposo subcutáneo²²⁷. Esta adipoquina podría tener dos efectos opuestos en la evolución de la pancreatitis aguda^{448, 449}. Aunque los niveles séricos de leptina no se correlacionan con la gravedad de la pancreatitis aguda ni en humanos ni en animales, en los modelos animales obesos el incremento de leptina se asocia a un mayor daño histológico a nivel del páncreas, pero también a una mayor reparación tisular y a una atenuación del fallo orgánico al regular la respuesta inflamatoria^{422, 450-452}.

En cuanto a la **distribución central de la grasa**, al igual que en los estudios publicados, hemos objetivado una relación de los dos parámetros antropométricos con la gravedad de la pancreatitis aguda, aunque el depósito de grasa perivisceral fue el que obtuvo una asociación significativa (**Tablas 25 y 26**)^{409, 427-429}. Sólo existe un estudio que no muestre una relación de la distribución central de la grasa con la gravedad del episodio³⁹⁸. El estudio realizado por *Sadr-Azodi O. et al* no encuentra un incremento significativo de las pancreatitis graves en

aquellos pacientes con una mayor circunferencia de la cintura y sí un incremento de las pancreatitis agudas leves en este grupo de pacientes. Desde nuestro punto de vista, estos resultados deben ser interpretados con cautela, debido a que el objetivo principal del trabajo de *Sadr-Azodi O. et al* es valorar el riesgo que conlleva la distribución central de la grasa y la obesidad de desarrollar pancreatitis aguda y no el riesgo de desarrollar complicaciones. Por otro lado, en los registros médicos no se tuvo en cuenta la gravedad del episodio, y los autores decidieron definir la gravedad con unos criterios de estancia hospitalaria y de mortalidad muy alejados a los *criterios de Atlanta*. En relación al desarrollo de fallo orgánico todos los pacientes que lo desarrollaron presentaban una distribución central de la grasa por los dos parámetros antropométricos (**Tablas 28 y 29**). La fuerte asociación entre la distribución de central de la grasa y el desarrollo de fallo orgánico está en consonancia con los estudios realizados con mediciones antropométricas directas de la circunferencia de la cintura llevados a cabo por *Martínez J. et al* y *Katuchova J. et al*, y por los estudios con determinaciones antropométricas realizadas por TC (*Yashima Y. et al* y *O'Leary D. P. et al*) así como por el estudio de *Mery C.M. et al* sobre la relación entre índice cintura/cadera y la presencia de fallo multiorgánico^{408, 409, 427-429}. La asociación podría explicarse por la baja expansión pulmonar y abdominal, que conduce a una disfunción respiratoria y a una hipoperfusión de tejidos⁴⁵³⁻⁴⁵⁶. Pero además existen estudios experimentales que plantean otra vía fisiopatológica que podría ser coadyuvante^{433, 434, 457}. Los modelos animales muestran como la lipólisis de la grasa peripancreática presente en la pancreatitis aguda predispone al desarrollo del fallo orgánico al liberar gran cantidad de ácidos grasos insaturados que además de tener un efecto tóxico directo son un estímulo para propagar la respuesta inflamatoria. En las complicaciones locales no observamos una asociación con la distribución central de la grasa, si bien hay que resaltar que de todos los pacientes con complicaciones locales sólo uno tenía distribución de la grasa corporal tipo ginecoide y sólo dos pacientes no tenían depósito de grasa perivisceral (**Tabla 31**

y 32). De acuerdo con los datos disponibles, no existe una sólida evidencia que relacione la distribución central de la grasa con el desarrollo de complicaciones locales. Mientras estudios como el de *Katuchova J. et al* y el de *Mery C.M. et al* sí que encuentran una relación de la distribución central de la grasa con el desarrollo de complicaciones locales, el estudio de *Martínez J. et al* no observó esta asociación^{408, 429}. En los dos estudios donde la determinación de grasa a nivel abdominal se realizó por TC, las conclusiones tampoco son homogéneas^{427, 428}. El trabajo de *Yashima Y. et al* muestra una asociación del volumen de tejido adiposo visceral con el desarrollo de complicaciones locales, mientras que esto no ocurre en el estudio de *O'Leary D. P. et al*. Parece pues que la relación entre la distribución central de la grasa y las complicaciones locales es menos intensa que con el fallo orgánico. Esta afirmación quedaría respaldada por los estudios experimentales donde se ha observado que la lipólisis del tejido peripancreático se asocia a la presencia de fallo orgánico independiente del desarrollo de necrosis pancreática⁴³⁴. Aunque limitado por los pocos conocimientos fisiopatológicos actuales, nosotros pensamos que además de la baja expansión pulmonar y la lipólisis a nivel peripancreático tienen que existir otros factores que predispongan a la población obesa en general a presentar más complicaciones locales y a los pacientes con distribución central de la grasa a presentar más fallo orgánico. Como ya hemos explicado al comentar la obesidad en este mismo apartado, probablemente existan distintos perfiles de mediadores inflamatorios, como la leptina, con secreción heterogénea en el tejido adiposo subcutáneo y en el tejido perivisceral responsables de un “diferente ambiente inflamatorio” que sea el causante de la predisposición a determinadas complicaciones de la pancreatitis aguda según el predominio de tejido adiposo subcutáneo o perivisceral^{448, 449}.

¿Presentan los pacientes con pancreatitis aguda grave una mayor respuesta inflamatoria sistémica?

Los pacientes con pancreatitis aguda grave presentaron una mayor respuesta inflamatoria

(**Tabla 24, 25 y 26**). En los primeros dos días de evolución de la pancreatitis aguda los niveles séricos de todas las citoquinas estudiadas, salvo la IL-12p70 y el TNF- α , fueron significativamente mayores en los episodios graves de pancreatitis aguda respecto a los episodios leves. Estos resultados coinciden con los presentes en la literatura médica tanto en la citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 e IL-8, como en citoquinas antiinflamatorias IL-1ra e IL-10^{72, 73, 111, 116, 131, 134-138}. En relación a la IL-12p70 y al TNF- α , estas citoquinas tampoco se elevaron de forma significativa cuando se compararon a los pacientes con pancreatitis aguda con los controles (**Tabla 17**), situación muy extraña ya que la pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria sistémica con gran liberación de marcadores inflamatorios frente a la situación basal, por lo que hace plantear la posibilidad de errores metodológicos en su determinación^{18, 36, 133, 458}. Si revisamos los dos estudios que analizan la IL-12p70 en la pancreatitis aguda, *Pezzilli R. et al (1999)* y *Uehara S. et al*, observamos que el pico de secreción de esta citoquina ocurre en las primeras 12-24 horas tras el inicio de los síntomas, momento en el que se objetivan diferencias significativas entre episodios graves y leves^{150, 151}. Con posterioridad los niveles de IL-12p70 sufren un descenso importante hasta niveles inferiores a las personas sin pancreatitis aguda. Esta cinética de la secreción de IL-12p70 en la pancreatitis aguda explicaría la ausencia de una elevación significativa de esta citoquina en todos los análisis realizados en nuestro estudio, ya que la recogida de las muestras se ha realizado dentro de las primeras 48 horas de evolución, sin diferenciar entre el primer y el segundo día. En relación al TNF- α , la literatura presenta resultados muy contradictorios^{31, 72, 111, 141, 152-154}. Tal vez su secreción intermitente, junto con su vida media corta y las dificultades técnicas en su determinación directa en suero por la unión a proteínas específicas (receptores solubles TNF- α) favorezcan la heterogeneidad de resultados incluidos los nuestros^{55, 155}. Somos conscientes de la existencia de limitaciones, nada despreciables, en la determinación del resto de las citoquinas que pueden llevar a obtener resultados atípicos. El problema de los receptores

solubles, aunque de forma más leve, no sólo afecta al TNF- α ,⁴⁵⁹. Por otro lado la extracción de sangre se ha realizado dentro de las primeras 48 horas de evolución de la pancreatitis aguda y no en un momento fijo, si sumamos esto a que cada citoquina tiene un determinado perfil temporal de secreción podemos concluir que existe la posibilidad de que hayamos tenido determinaciones heterogéneas en una misma citoquina⁷³. Volviendo a los resultados, a las 72 horas de evolución de la pancreatitis aguda los niveles séricos de PCR, al igual que lo recogido por la literatura médica, han sido significativamente más elevados en los pacientes con pancreatitis aguda grave¹¹²⁻¹¹⁷.

Los pacientes con *fallo orgánico* presentaron una mayor respuesta inflamatoria sistémica en los primeros dos días de evolución, con una elevación significativa de los niveles del IL-1ra, la IL-6 y la IL-8 (**Tablas 27, 28 y 29**). Esta asociación también está descrita con anterioridad en cinco estudios (**Tabla 5.a**)^{31, 139, 140, 143, 148}. Por ello, podemos apoyar la base fisiopatológica vigente que afirma que en las primeras horas de evolución de la pancreatitis aguda una mayor respuesta inflamatoria sistémica tendría un papel importante en los mecanismos que conducen al fallo de los órganos^{26, 29}. En relación a la IL-1 β , la IL-10 y el TNF- α , al igual que el estudio de *Sathyanarayan G. et al*, nosotros no hemos encontrado una elevación significativa de estas citoquinas en los pacientes con complicaciones sistémicas¹³⁹. Pero otros estudios, como el *McKay C.J. et al* (IL-1 β y TNF- α), el de *Fisic E. et al* (IL-10) y los de *Mentula P. et al*, *SJG 2004* (IL-10) y *BJS 2005* (IL-1 β y IL-10), sí que ponen de manifiesto una asociación entre estas citoquinas y el desarrollo de fallo orgánico^{31, 140, 143, 148}. Esta discordancia podría explicarse por una elevación menor de estas citoquinas en el fallo de los órganos que sólo se evidenciaría en estudios hechos “in vitro”, como el de *McKay C.J. et al*, o en estudios con un mayor número de pacientes, como son el *Fisic E. et al* y los de *Mentula P. et al*. En relación a la IL-12p70, no existen trabajos que evalúen el comportamiento de esta citoquina en las complicaciones sistémicas de la pancreatitis aguda. Por otro lado, en los pacientes que presentaron fallo

orgánico no se constató una correlación con los niveles de PCR a las 72 horas de evolución de la pancreatitis aguda. Esta falta de asociación coincide con lo publicado hasta el momento, ya que la PCR tiene la capacidad de predecir gravedad fundamentalmente por su fuerte relación con las complicaciones locales y en mucha menor medida por su relación con el fallo orgánico^{117, 460-462}.

Los pacientes con *complicaciones locales* presentaron una mayor respuesta inflamatoria sistémica expresada por incremento de los niveles séricos de todas las citoquinas, salvo de la IL-8 que sólo mostró una tendencia y de la IL-12p70 y el TNF- α en las que no se observó relación (**Tablas 30, 31 y 32**). Se constata, por lo tanto, que la respuesta inflamatoria en los primeros momentos de la pancreatitis aguda está fuertemente ligada al desarrollo de complicaciones locales. Lo más probable es que esta elevación de citoquinas sea el reflejo de un importante daño tisular a nivel abdominal. No hay estudios que evalúen la relación entre los niveles iniciales de citoquinas con el desarrollo de complicaciones locales de forma global, aunque sí que hay unos pocos trabajos que lo hacen con el desarrollo de necrosis pancreática, de infección de la necrosis pancreática y de pseudoquistes^{117, 124-126, 142, 145, 158}. La mayoría de las citoquinas valoradas se encuentran elevadas en los primeros momentos de evolución de aquellos pacientes que van a presentar estas complicaciones (**Tabla 5.b.**). Llama la atención en nuestros resultados, que a diferencia de en el fallo orgánico, en las complicaciones locales exista un incremento muy significativo de IL-10. Desafortunadamente no existen estudios que evalúen esta relación. Desde el punto de vista teórico, de acuerdo con modelos animales, la IL-10 en la pancreatitis aguda ha demostrado una capacidad para reparar el daño tisular pancreático y peripancreático⁴⁶³⁻⁴⁶⁶. Sabemos por otras patologías que la secreción de IL-10 incrementa con el daño tisular⁴⁶⁷. Con estas premisas, podríamos concluir que episodios de pancreatitis aguda con un importante daño tisular inicial crearían un fuerte estímulo en la secreción de IL-10 con el fin de intentar reparar los tejidos. La secreción en exceso de IL-10 es

un “arma de doble filo”, ya que inhibe la presentación de antígenos y la posterior proliferación de células T, así como la función del sistema monocito-macrófago, por lo que podría tener un efecto deletéreo colateral al favorecer un estado de inmunodepresión que predispondría al desarrollo de posteriores complicaciones locales infecciosas^{312, 317-319}. Por último, en la respuesta inflamatoria a las 72 horas de evolución, los niveles de PCR en sangre se han mostrado claramente relacionados con el desarrollo de complicaciones locales. Todos los pacientes con complicaciones locales presentaron niveles de PCR en sangre elevados. Hallazgo similar al presente en la evidencia actual, donde entre el segundo y el tercer día de evolución de la pancreatitis aguda la PCR presenta una fuerte asociación con el desarrollo de necrosis pancreática y de colecciones agudas^{107, 108, 117, 119, 462}. La razón de esta elevación quedaría justificada por un importante daño tisular a nivel abdominal, asociado o no a sobre infecciones locorreregionales, situaciones que se relacionan con la elevación de este reactante de fase aguda³³⁸⁻³⁴⁰.

¿Presentan los pacientes con pancreatitis aguda grave una mayor comorbilidad previa?

Los pacientes con pancreatitis aguda grave presentaron una mayor comorbilidad previa (**Tablas 24, 25 y 26**). Este hallazgo coincide con la evidencia científica, donde la comorbilidad existente antes del episodio de pancreatitis aguda muestra una relación significativa con la gravedad y con la mortalidad del episodio^{64, 89-94}. Parece que la relación estaría vigente siempre que la comorbilidad previa esté establecida, mientras que en situaciones de “riesgo de comorbilidad”, como el síndrome metabólico, esta relación no existiría⁴⁶⁸.

Los pacientes con fallo orgánico presentaron una mayor comorbilidad previa (**Tablas 27, 28 y 29**). Es más, todos los pacientes con fallo orgánico padecían alguna comorbilidad. Los dos estudios que evalúan esta relación también apoyan nuestros resultados^{84, 469}. De acuerdo con los

datos disponibles, parece que la comorbilidad previa es fundamental para el desarrollo de la disfunción de los órganos, ya que un organismo debilitado tendría más predisposición a no poder soportar la sobrecarga funcional que supone la respuesta inflamatoria sistémica de la pancreatitis aguda⁸⁹. De hecho, la *clasificación de Atlanta revisada* define complicación sistémica como la exacerbación de comorbilidad preexistente, a diferencia del fallo orgánico que se define de acuerdo con la puntuación en el índice de Marshall modificado¹¹.

Los pacientes con complicaciones locales no presentaron una mayor comorbilidad previa (**Tablas 30, 31 y 32**). En la línea de nuestros resultados, un estudio reciente realizado por *Weitz G. et al* muestra que la comorbilidad previa se relaciona con el fallo orgánico pero no con las complicaciones locales⁴⁶⁹. Los autores refieren que esta falta de relación se podría deber a que las complicaciones locales suelen aparecer en pacientes jóvenes con poca comorbilidad previa, población que frecuentemente es tratada con fluidoterapia agresiva, situación que conlleva un mayor riesgo de secuestro de fluidos a nivel abdominal. Sólo otro estudio, el realizado por *Tran D.D. et al*, trata esta relación (sin ser el objetivo principal a evaluar), mostrando una relación significativa del comorbilidad descrita en el sistema APACHE II y el desarrollo de complicaciones locales⁸⁴.

Por otro lado, hay que destacar que en la literatura existen estudios que muestran una asociación de la diabetes mellitus previa con la gravedad del episodio pancreatitis aguda, sobre todo en relación con el desarrollo de complicaciones locales, pero con una mortalidad inferior a la de los pacientes sin diabetes mellitus^{1, 438, 470}. Nosotros realizamos un análisis complementario (**Apéndice 1**) donde no observamos diferencias estadísticamente significativas ni en la gravedad ni en las complicaciones locales de la pancreatitis aguda, pero sí una mayor incidencia de fallo orgánico en los pacientes con diabetes mellitus versus los pacientes sin diabetes mellitus.

¿Presentan los pacientes con pancreatitis aguda grave una mayor edad?

De acuerdo con nuestros resultados, la edad de los pacientes en el momento de la pancreatitis aguda no influyó en la gravedad del episodio (Tablas 24, 25 y 26). Esta falta de relación también se dio en el fallo orgánico y en las complicaciones locales (Tablas 27-32). Los resultados irían en la línea de los estudios que, tras realizar un minucioso análisis, concluyen que la gravedad de la pancreatitis aguda en pacientes ancianos parece estar más relacionada con la comorbilidad previa que con la edad del paciente⁸⁶⁻⁸⁸.

¿La etiología de la pancreatitis aguda se relaciona con la gravedad de la pancreatitis aguda?

La gravedad de la pancreatitis aguda no se relacionó con la etiología de la pancreatitis aguda (Tablas 24, 25 y 26). Esta falta de relación se dio también en el fallo orgánico y en las complicaciones locales (Tablas 27-32). Siempre han existido dudas sobre si la etiología de la pancreatitis aguda puede participar en la gravedad del episodio. Nuestros resultados son similares a los de otros estudios que no demuestran una influencia de la etiología en la evolución de la enfermedad^{82, 101, 102}. Al existir trabajos que apoyan un peor pronóstico en determinadas pancreatitis agudas de origen no biliar, como una mayor incidencia de necrosis pancreática en las pancreatitis agudas alcohólicas o un mayor riesgo de fallo orgánico en las pancreatitis agudas idiopáticas, decidimos realizar un análisis complementario valorando la evolución de la pancreatitis aguda según la etiología concreta, sin observar diferencias (Apéndice 2)¹⁰³⁻¹⁰⁵.

¿Cómo interactúan los factores relacionados con la gravedad de la pancreatitis aguda con la obesidad y con la distribución central de la grasa?

De acuerdo con lo discutido en los apartados anteriores los factores que se han

relacionado en nuestro estudio con la gravedad de la pancreatitis aguda son la obesidad, la distribución central de la grasa, la respuesta inflamatoria sistémica y la comorbilidad previa.

Interacción de la obesidad con los factores relacionados con la gravedad de la pancreatitis aguda.

En los dos primeros días de evolución, la evaluación conjunta no mostró ninguna variable asociada con un mayor riesgo de presentar un episodio grave de pancreatitis aguda, mientras que a las 72 horas de evolución la respuesta inflamatoria sistémica determinada por la PCR fue el único factor independiente de gravedad de la pancreatitis aguda (**Tabla 24**). Por otro lado, la obesidad no presentó un incremento de la comorbilidad previa a la pancreatitis aguda (**Tabla 19**). Por lo tanto, podemos afirmar que la gravedad de la pancreatitis aguda en los pacientes obesos estaría ligada directamente con una mayor respuesta inflamatoria sistémica, sin tener la obesidad y comorbilidad previa influencia “directa” sobre la gravedad (**Figura 12**). Esta afirmación está en consonancia con la evidencia vigente que describe una mayor respuesta inflamatoria de base en las personas obesas y en las personas con comorbilidad previa cardiovascular, situaciones que ante una “noxa” como la pancreatitis aguda favorecería a la cascada inflamatoria sistémica responsable de la gravedad del proceso^{471, 472}. Con anterioridad a la presente tesis, la respuesta inflamatoria sistémica en la pancreatitis aguda no ha sido estudiada teniendo en cuenta comorbilidad pero sí teniendo en cuenta la obesidad. *Papachristou G.I. et al* encontraron un incremento de los niveles en sangre de IL-6, MCP-1 y PCR en la población obesa con pancreatitis aguda, pero sólo los niveles de PCR alcanzaron la significación estadística⁴²⁰. La principal diferencia con nuestro estudio es el momento de la determinación de los marcadores, ya *Papachristou G.I. et al* evalúan la respuesta inflamatoria sistémica dentro de las primeras 24 horas de ingreso. Nosotros pensamos que la falta de significación estadística de los niveles de IL-6 y MCP-1 se podría deber a que el intervalo de

determinación tal vez haya sido muy amplio, ya que no se realizó en un momento fijo y además no se tuvo en cuenta el tiempo de evolución en relación al inicio de los síntomas. La significación estadística de los niveles de PCR en el estudio de *Papachristou G.I. et al* hace pensar que, probablemente, el tiempo de evolución global de la enfermedad fuera mucho mayor, y a mayor intervalo de tiempo, mayor es el riesgo de tener resultados heterogéneos en cada citoquina⁷³. *Mentula P. et al* realizaron un análisis retrospectivo de un trabajo publicado con anterioridad, en el que no observaron un incremento significativo de los marcadores inflamatorios en los pacientes obesos⁴²⁵. Entre las múltiples limitaciones de este estudio destacan: la falta de disponibilidad del IMC al ingreso de todos los pacientes, el bajo número de pacientes obesos y el análisis de los marcadores inflamatorios tras estratificar a los pacientes en dos grupos, aquellos con fallo orgánico y aquellos sin fallo orgánico, por lo que el número de pacientes en cada grupo disminuye de forma importante. Por último existe otro trabajo que evalúa la respuesta inflamatoria sistémica en la pancreatitis aguda de acuerdo con la existencia de sobrepeso⁴²⁶. *Park J. et al* observaron en los pacientes sobrepeso unos niveles significativamente más altos del IL-1ra (al ingreso) y de la IL-6 (al ingreso y a las 24 horas del ingreso), mientras que la IL-1 β y el TNF- α mostraron una elevación de sus niveles pero sin significación estadística. Este estudio a pesar de sus limitaciones (bajo número de pacientes, población asiática y punto de corte del IMC ≥ 25 kg/m²) presenta una ventaja metodológica en relación al estudio de *Papachristou G.I. et al*, ya que la determinación de los niveles de citoquinas tuvo lugar en dos momentos fijos (al ingreso y a las 24 horas del ingreso) por lo desde el punto de teórico se disminuiría la posibilidad de datos heterogéneos en las mismas citoquinas.

Interacción de la distribución central de la grasa con los factores relacionados con la gravedad de la pancreatitis aguda.

- **Distribución de la grasa corporal tipo androide**

En el análisis conjunto realizado en dos primeros días de evolución, la distribución de la grasa corporal tipo androide y la respuesta inflamatoria sistémica con la IL-1ra fueron las variables asociadas con un mayor riesgo de presentar episodios graves de pancreatitis agudas, mientras que a las 72 horas de evolución, la respuesta inflamatoria sistémica determinada por la PCR fue el único factor independiente de gravedad de la pancreatitis aguda (**Tabla 25**). Por otro lado, la distribución de la grasa corporal tipo androide sólo muestra un incremento discreto de la comorbilidad previa a la pancreatitis aguda (**Tabla 19**). Con los datos presentes, podemos afirmar que la gravedad de la pancreatitis aguda en los pacientes con distribución de la grasa corporal tipo androide parece estar ligada tanto a los efectos directos del depósito de grasa a nivel central y como a una mayor respuesta inflamatoria sistémica, mientras que la comorbilidad previa actuaría a través de la respuesta inflamatoria sistémica (**Figura 13. A.**).

- **Depósito de grasa perivisceral**

En los dos primeros días de evolución, el depósito de grasa perivisceral y la respuesta inflamatoria sistémica (IL-1ra y la IL-6) fueron las variables que conservaron su influencia sobre la gravedad, mientras que a las 72 horas de evolución la respuesta inflamatoria sistémica determinada por la PCR fue el único factor independiente de gravedad de la pancreatitis aguda (**Tabla 26**). Destaca el papel de la edad en el estudio multivariante, donde la edad avanzada se muestra como protectora de episodios graves. La edad avanzada ha sido incluida en el estudio multivariante porque mostró en el estudio de homogeneidad una tendencia a estar más presente en pacientes con depósito de grasa perivisceral (**Tabla 20**). El papel protector de la edad avanzada cuando el estudio multivariante incluye el depósito de grasa perivisceral podría explicarse por la ausencia en el estudio univariante de una relación significativa entre la edad

avanzada y la gravedad de la pancreatitis aguda, a pesar de que los pacientes con edad avanzada presentan una mayor respuesta inflamatoria (**Tablas 22 y 26**). Por otro lado, la distribución del depósito central de grasa muestra un incremento de la comorbilidad previa a la pancreatitis aguda (**Tabla 20**). Con los datos mostrados, podemos afirmar que en los pacientes con depósito de grasa perivisceral la gravedad de la pancreatitis aguda parece estar vinculada con los efectos directos del depósito de grasa a nivel central y con la mayor respuesta inflamatoria sistémica, mientras que la comorbilidad, también más frecuente en este grupo de pacientes, actuaría a través de la respuesta inflamatoria sistémica (**Figura 13. B.**).

El efecto directo de la **distribución de la grasa central** sobre la gravedad de la pancreatitis aguda se explica porque el acúmulo de grasa a nivel intraabdominal disminuye la expansión abdominal y aumenta la presión intraabdominal⁴⁵⁴. Como consecuencia, la capacidad funcional pulmonar disminuye y la hipoperfusión de tisular aumenta favoreciendo la mala evolución de la pancreatitis aguda^{453, 455, 456}. La presencia de una mayor respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes con distribución central de la grasa, también ha sido evidenciada por el único estudio realizado en humanos. *Park J. et al*, muestran un incremento significativo de IL-1ra y IL-6 (al ingreso y a las 24 horas del ingreso) y de TNF- α (a las 24 horas del ingreso)⁴²⁶.

Es interesante destacar que el depósito de grasa perivisceral es el único parámetro antropométrico en el que se observa una tendencia importante a presentar una mayor comorbilidad previa (**Tablas 18, 19 y 20**). Esto llama mucho la atención, porque la comorbilidad que hemos valorado está ligada tanto a la obesidad como a la distribución central de la grasa, si bien es verdad que esta última es la que con más frecuencia se asocia a la comorbilidad cardiovascular^{166, 167, 473, 474}. Realizamos un análisis complementario valorando de forma cuantitativa los tres parámetros antropométricos, y en los tres se constató una relación con la comorbilidad previa, aunque esta fue mucho más evidente en las medidas de distribución

central de la grasa (**Apéndice 3**). Por eso pensamos que la relación con la comorbilidad previa tiene que existir, aunque probablemente con los puntos de corte elegidos y el número de pacientes incluidos en nuestro estudio no es suficiente para mostrar diferencias estadísticamente significativas. Además, las comorbilidades cardiovasculares evaluadas no son exclusivas de la obesidad y de la distribución central de la grasa, ya que también están ligadas a otros factores como el consumo de tabaco, la vida sedentaria, la dieta o la predisposición genética, factores no recogidos en la presente tesis^{166, 475}.



Figura 12. Interacción de los factores relacionados con la gravedad de la pancreatitis aguda en pacientes obesos.

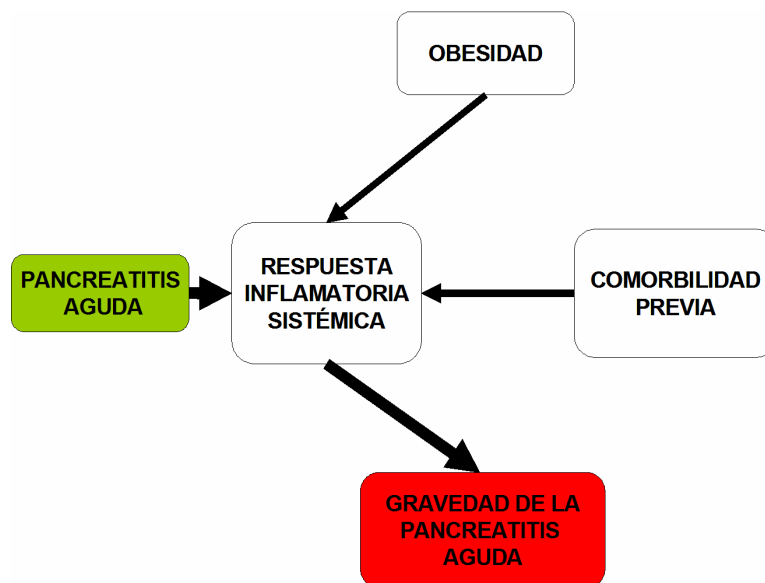
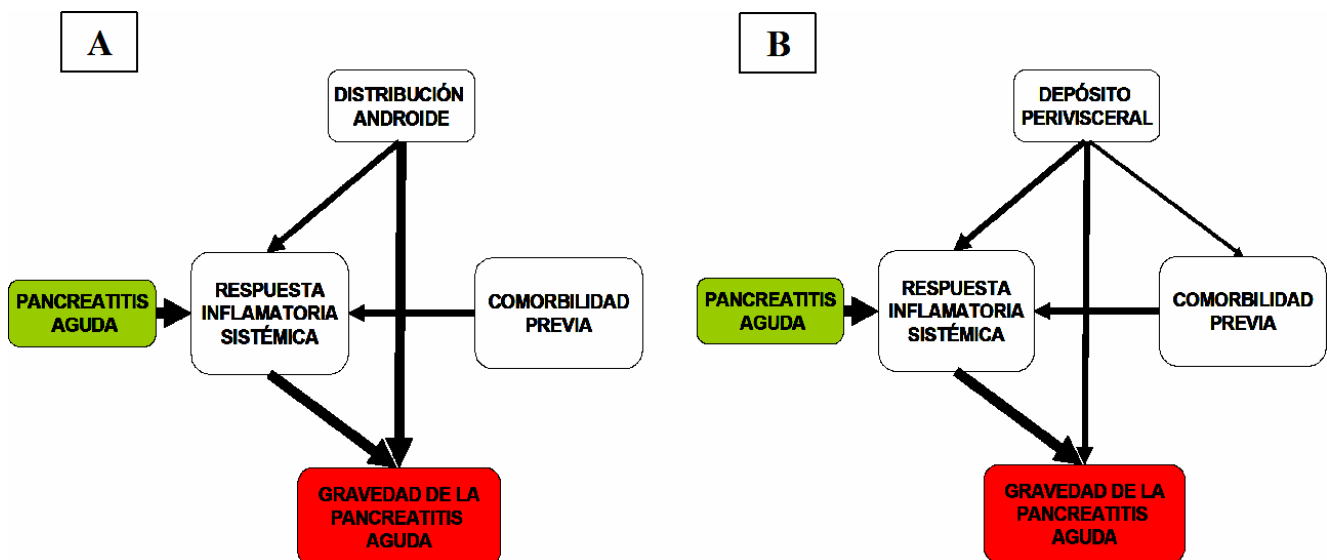


Figura 13. Interacción de los factores relacionados con la gravedad de la pancreatitis aguda en pacientes con distribución central de la grasa. **A:** Distribución de la grasa corporal tipo androide. **B:** Depósito de grasa perivisceral.



¿Cómo interactúan los factores relacionados con el desarrollo de fallo orgánico en la pancreatitis aguda con la obesidad y con la distribución central de la grasa?

De acuerdo con lo expuesto en apartados anteriores, los factores que se han relacionado en nuestro estudio con el desarrollo de fallo orgánico son la distribución central de la grasa, la respuesta inflamatoria sistémica y la comorbilidad previa.

Desafortunadamente no hemos podido evaluar la interacción de los factores relacionados con el fallo orgánico, debido a que todos los pacientes con fallo orgánico presentaban comorbilidad previa y distribución central de la grasa corporal por sus dos parámetros.

¿Cómo interactúan los factores relacionados con el desarrollo de complicaciones locales en la pancreatitis aguda con la obesidad y con la distribución central de la grasa?

De acuerdo con lo expuesto en apartados anteriores, los factores que se han relacionado en la presente tesis con el desarrollo de complicaciones locales son la obesidad y la respuesta inflamatoria sistémica.

Sólo hemos podido hacer el estudio de interacción entre variables en los dos primeros días de evolución, ya que a las 72 horas de evolución todos los pacientes con complicaciones locales presentaban unos niveles en sangre de PCR >15,50 mg/dL (**Tabla 30, 31 y 32**).

Interacción de la obesidad con los factores relacionados con las complicaciones locales de la pancreatitis aguda.

En los dos primeros días de evolución, la evaluación conjunta mostró que sólo la respuesta inflamatoria sistémica con la IL-10 se comportó como un factor de riesgo independiente de pancreatitis aguda (**Tabla 30**). Este resultado pone de manifiesto que la secreción inicial de IL-10 no se relaciona con la obesidad y sí se relaciona directamente con el desarrollo de complicaciones locales, mientras que la obesidad podría asociarse con el

desarrollo de complicaciones locales a través la respuesta inflamatoria mediada por el resto de los mediadores inflamatorios.

Interacción de la distribución central de la grasa con los factores relacionados con las complicaciones locales de la pancreatitis aguda.

- **Distribución de la grasa corporal tipo androide**

En los *dos primeros días de evolución*, al igual que en la obesidad, la evaluación conjunta muestra a la IL-10 como la única variable independiente relacionada con el desarrollo de complicaciones locales (**Tabla 31**). Podemos afirmar que la secreción inicial de IL-10 no se relaciona con la distribución de la grasa corporal tipo androide y sí se relaciona directamente con el desarrollo de complicaciones locales.

- **Depósito de grasa perivisceral**

En los *dos primeros días de evolución*, la evaluación conjunta muestra que la IL-10, en el límite de la significación, es la única variable relaciona con el desarrollo de complicaciones locales (**Tabla 32**). Como en los anteriores parámetros, podemos afirmar que la secreción inicial de IL-10 no se asocia con el depósito de grasa perivisceral y sí con el desarrollo de complicaciones locales.

La falta de relación de la obesidad y la distribución central de la grasa con los niveles IL-10 es un hallazgo esperable, ya que en situación basal es conocido que aunque existe un aumento de la secreción de IL-10 por el tejido adiposo en estas poblaciones, también existe una disminución de su secreción por parte de otros tejidos como el bazo^{246, 365}. Esto conlleva a una heterogeneidad en los resultados de los trabajos que determinan los niveles de IL-10 tanto en la obesidad como en la distribución central de la grasa³⁶⁶⁻³⁷⁰.



VI- CONCLUSIONES



1. La pancreatitis aguda grave es más frecuente en pacientes obesos y en aquellos con distribución central de la grasa. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico de esta relación es distinto en cada caso. Así, mientras la asociación de la obesidad con la gravedad parece estar mediada por un incremento en la respuesta inflamatoria sistémica, en la distribución central de la grasa se debe a una mayor respuesta inflamatoria sistémica y a un efecto directo del depósito de grasa a nivel intraabdominal.
2. La obesidad es un factor de riesgo para la aparición de complicaciones locales de la pancreatitis aguda, pero no para el desarrollo de fallo orgánico. Sin embargo, la distribución central de la grasa favorece el fallo orgánico, pero no se relaciona con las complicaciones locales.
3. Una mayor respuesta inflamatoria sistémica está presente en los pacientes con pancreatitis aguda grave, así como en aquellos con complicaciones locales y fallo orgánico.
4. La comorbilidad previa se asocia a episodios graves de pancreatitis aguda, así como a presencia de fallo orgánico, pero no al desarrollo de complicaciones locales.
5. No encontramos una relación entre la edad avanzada y la etiología de la pancreatitis aguda con la gravedad, el fallo orgánico o las complicaciones locales.





VII- BIBLIOGRAFÍA



1. Mendez-Bailon M, de Miguel Yanes JM, Jimenez-Garcia R, Hernandez-Barrera V, Perez-Farinos N, Lopez-de-Andres A. National trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis among type 2 diabetics and non-diabetics in Spain (2001-2011). *Pancreatology* 2015;15:64-70.
2. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, et al. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg* 2002;26:612-9.
3. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;354:2142-50.
4. Company L, Saez J, Martinez J, et al. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:144-8.
5. Bradley EL, 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
6. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vardas E, Romanos J, Kouroumalis EA. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:253-60.
7. Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003;124:2341-51.
8. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-400.
9. Triantopoulou C, Lytras D, Maniatis P, et al. Computed tomography versus Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score in predicting severity of acute pancreatitis: a prospective, comparative study with statistical evaluation. *Pancreas* 2007;35:238-42.
10. Koo BC, Chinogureyi A, Shaw AS. Imaging acute pancreatitis. *Br J Radiol* 2010;83:104-12.
11. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
12. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-52.
13. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006;33:323-30.
14. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:97-103.
15. Minguez M, Garcia A, Boix V. [Acute pancreatitis. A prospective epidemiological study in the province of Alicante. A Hospital Group for Study of Digestive Diseases in Alicante]. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;87:869-73.
16. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252-61.
17. Logsdon CD, Ji B. The role of protein synthesis and digestive enzymes in acinar cell injury. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:362-70.
18. Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology* 2001;1:356-62.
19. Sah RP, Saluja A. Molecular mechanisms of pancreatic injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:444-51.
20. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:523-30.
21. Jakkampudi A, Jangala R, Reddy BR, Mitnala S, Nageshwar Reddy D, Talukdar R. NF-kappaB in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Pancreatology* 2016;16:477-88.

22. Pezzilli R, Corsi MM, Barassi A, et al. Serum adhesion molecules in acute pancreatitis: time course and early assessment of disease severity. *Pancreas* 2008;37:36-41.
23. Poch B, Gansauge F, Rau B, et al. The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: mediators of local destruction and activators of inflammation. *FEBS Lett* 1999;461:268-72.
24. Pezzilli R, Maldini M, Morselli-Labate AM, et al. Early activation of peripheral lymphocytes in human acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:360-3.
25. Pereda J, Sabater L, Aparisi L, et al. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr Med Chem* 2006;13:2775-87.
26. Norman JG, Fink GW, Denham W, et al. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis. A probable mechanism for distant organ dysfunction. *Dig Dis Sci* 1997;42:1783-8.
27. Zheng L, Xue J, Jaffee EM, Habtezion A. Role of immune cells and immune-based therapies in pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2013;144:1230-40.
28. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:518-30.
29. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998;175:76-83.
30. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996;110:639-42.
31. McKay CJ, Gallagher G, Brooks B, Imrie CW, Baxter JN. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996;83:919-23.
32. Closa D. Free radicals and acute pancreatitis: much ado about ... something. *Free Radic Res* 2013;47:934-40.
33. Norman JG, Franz MG, Fink GS, et al. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. *Ann Surg* 1995;221:625-31; discussion 31-4.
34. Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X, et al. Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:148-57.
35. Raraty MG, Connor S, Criddle DN, Sutton R, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:99-103.
36. Bentrem DJ, Joehl RJ. Pancreas: healing response in critical illness. *Crit Care Med* 2003;31:S582-9.
37. Waldthaler A, Schutte K, Malfertheiner P. Causes and mechanisms in acute pancreatitis. *Dig Dis* 2010;28:364-72.
38. Franco-Pons N, Gea-Sorli S, Closa D. Release of inflammatory mediators by adipose tissue during acute pancreatitis. *J Pathol* 2010;221:175-82.
39. Beger HG, Bittner R, Buchler M, Hess W, Schmitz JE. Hemodynamic data pattern in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1986;90:74-9.
40. Zhou ZG, Chen YD. Influencing factors of pancreatic microcirculatory impairment in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2002;8:406-12.
41. Foitzik T, Eibl G, Hotz B, et al. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: experimental findings and clinical implications. *Dig Dis Sci* 2002;47:130-8.
42. Kylanpaa L, Rakonczay Z, Jr., O'Reilly DA. The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it. *Int J Inflam* 2012;2012:360685.
43. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*

2005;5:132-44.

44. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol* 2007;13:5043-51.
45. Molero XG, J.A. Complicaciones. In: *Tratado de páncreas exocrino*. Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2002:169-79.
46. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 2001;22:274-8.
47. Tao HQ, Zhang JX, Zou SC. Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis: experience from a medical center in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:919-21.
48. Poves I, Fabregat J, Garcia F, Jorba R, Figueras J, Jaurrieta E. Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:705-13.
49. Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986;91:433-8.
50. de Madaria E, Martinez J, Lozano B, et al. Detection and identification of bacterial DNA in serum from patients with acute pancreatitis. *Gut* 2005;54:1293-7.
51. Ammori BJ, Leeder PC, King RF, et al. Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality. *J Gastrointest Surg* 1999;3:252-62.
52. Juvonen PO, Alhava EM, Takala JA. Gut permeability in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1314-8.
53. Penalva JC, Martinez J, Laveda R, et al. A study of intestinal permeability in relation to the inflammatory response and plasma endocab IgM levels in patients with acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:512-7.
54. Wu LM, Sankaran SJ, Plank LD, Windsor JA, Petrov MS. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*;101:1644-56.
55. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:401-10.
56. Kylanpaa ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:2867-72.
57. Renzulli P, Jakob SM, Tauber M, Candinas D, Gloor B. Severe acute pancreatitis: case-oriented discussion of interdisciplinary management. *Pancreatology* 2005;5:145-56.
58. Pérez-Mateo M. Pronóstico. In: *Tratado de páncreas exocrino*. 1ª ed. Barcelona: J & C Ediciones Médicas; 2002:159-68.
59. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81.
60. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982;77:633-8.
61. Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979;189:654-63.
62. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978;65:337-41.
63. Osborne DH, Imrie CW, Carter DC. Biliary surgery in the same admission for gallstone-associated acute pancreatitis. *Br J Surg* 1981;68:758-61.
64. Rabeneck L, Feinstein AR, Horwitz RI, Wells CK. A new clinical prognostic staging system for acute pancreatitis. *Am J Med* 1993;95:61-70.
65. 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;67:22-5.
66. Scholmerich J, Heinisch A, Leser HG. Diagnostic approach to acute pancreatitis: diagnosis, assessment of etiology and prognosis. *Hepatogastroenterology* 1993;40:531-7.
67. Sempere L, De Madaria E, Martínez J, Poveda MJ, Uceda F, Pérez-Mateo M. Early

- prognostic value of a clinical index in the acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:471 (abstract).
68. 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;355:1955-60.
 69. Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:222-7.
 70. Gan SI, Romagnuolo J. Admission hematocrit: a simple, useful and early predictor of severe pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2004;49:1946-52.
 71. Appelros S, Petersson U, Toh S, Johnson C, Borgstrom A. Activation peptide of carboxypeptidase B and anionic trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:216-21.
 72. Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:213-8.
 73. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000;47:546-52.
 74. Chen CC, Wang SS, Lu RH, Chang FY, Lee SD. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. *Gut* 1999;45:895-9.
 75. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study. *Br J Surg* 1991;78:1230-4.
 76. Casas JD, Diaz R, Valderas G, Mariscal A, Cuadras P. Prognostic value of CT in the early assessment of patients with acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:569-74.
 77. Larvin M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:122-30.
 78. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:435-41; quiz 42.
 79. Tran DD, Cuesta MA. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:604-8.
 80. Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004;4:1-6.
 81. Ingber S, Jacobson IM. Biliary and pancreatic disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:433-57.
 82. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Petersen M, et al. Etiology and age have only a limited influence on the course of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:344-9.
 83. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, et al. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas* 2000;21:266-71.
 84. Tran DD, Cuesta MA, Schneider AJ, Wesdorp RI. Prevalence and prediction of multiple organ system failure and mortality in acute pancreatitis. *J Crit Care* 1993;8:145-53.
 85. Pezzilli R, Billi P, Morselli-Labate AM. Severity of acute pancreatitis: relationship with etiology, sex and age. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1859-64.
 86. Fan ST, Choi TK, Lai CS, Wong J. Influence of age on the mortality from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1988;75:463-6.
 87. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Gutiérrez A, Pérez-Mateo M. Valor de la edad como factor pronóstico de gravedad en la pancreatitis aguda. *Gastroenterología y Hepatología* 1997;20:49-54.
 88. Murata A, Ohtani M, Muramatsu K, Matsuda S. Influence of comorbidity on outcomes of older patients with acute pancreatitis based on a national administrative database. *Hepatobiliary*

Pancreat Dis Int 2015;14:422-8.

89. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007;11:733-42.
90. Halonen KI, Leppaniemi AK, Lundin JE, Puolakkainen PA, Kemppainen EA, Haapiainen RK. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. *Pancreatology* 2003;3:309-15.
91. McNabb-Baltar J, Ravi P, Isabwe GA, et al. A population-based assessment of the burden of acute pancreatitis in the United States. *Pancreas* 2014;43:687-91.
92. Singla A, Csikesz NG, Simons JP, et al. National hospital volume in acute pancreatitis: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1998-2006. *HPB (Oxford)* 2009;11:391-7.
93. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1098-103.
94. Shinzeki M, Ueda T, Takeyama Y, et al. Prediction of early death in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008;43:152-8.
95. Murata A, Matsuda S, Mayumi T, et al. Effect of hospital volume on clinical outcome in patients with acute pancreatitis, based on a national administrative database. *Pancreas* 2011;40:1018-23.
96. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, Suazo-Barahona J, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology* 2004;4:42-8.
97. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, de Madaria E, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006;6:206-9.
98. Wang SQ, Li SJ, Feng QX, Feng XY, Xu L, Zhao QC. Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology* 2011;11:92-8.
99. Hong S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1136-43.
100. Chen SM, Xiong GS, Wu SM. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *J Dig Dis* 2012;13:244-51.
101. Uhl W, Isenmann R, Curti G, Vogel R, Beger HG, Buchler MW. Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:335-43.
102. Gullo L, Migliori M, Olah A, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002;24:223-7.
103. de Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut* 1995;37:121-6.
104. Lankisch PG, Assmus C, Pfllichthofer D, Struckmann K, Lehnick D. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 1999;26:55-7.
105. Weitz G, Woitalla J, Wellhoner P, Schmidt K, Buning J, Fellermann K. Does etiology of acute pancreatitis matter? A review of 391 consecutive episodes. *JOP* 2015;16:171-5.
106. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989;242:237-9.
107. Alfonso V, Gomez F, Lopez A, et al. [Value of C-reactive protein level in the detection of necrosis in acute pancreatitis]. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:288-93.
108. Rau B, Cebulla M, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. The clinical value of human pancreas-specific protein procarboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CRP and LDH. *Pancreas* 1998;17:134-9.
109. Shokuhi S, Bhatia M, Christmas S, Sutton R, Neoptolemos JP, Slavin J. Levels of the chemokines growth-related oncogene alpha and epithelial neutrophil-activating protein 78 are raised in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:566-72.
110. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Role of

- interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993;34:41-5.
111. Gunjaca I, Zunic J, Gunjaca M, Kovac Z. Circulating cytokine levels in acute pancreatitis-model of SIRS/CARS can help in the clinical assessment of disease severity. *Inflammation* 2012;35:758-63.
 112. Puolakkainen P, Valtonen V, Paananen A, Schroder T. C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Gut* 1987;28:764-71.
 113. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:177-81.
 114. Viedma JA, Perez-Mateo M, Agullo J, Dominguez JE, Carballo F. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut* 1994;35:822-7.
 115. Pongprasobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwithaya P, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2010;39:1226-30.
 116. Berney T, Gasche Y, Robert J, et al. Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. *Pancreas* 1999;18:371-7.
 117. Khanna AK, Meher S, Prakash S, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg*;2013:367581.
 118. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, et al. Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci* 1995;40:2341-8.
 119. Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1991;6:253-9.
 120. Dervenis 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.
 121. Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1593-7.
 122. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1:331-3.
 123. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery* 2009;146:72-81.
 124. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832-40.
 125. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;28:41-9.
 126. Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003;133:257-62.
 127. Neoptolemos JP. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:1418.
 128. Frasquet J, Saez J, Trigo C, Martinez J, Such J, Perez-Mateo M. Early measurement of procalcitonin does not predict severity in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*

2003;90:1129-30.

129. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006;130:207-10.

130. McInnes IB. Cytokines. In: Kelley's Textbook of Rheumatology. 7^a ed. London: Elsevier; 2004.

131. Simovic MO, Bonham MJ, Abu-Zidan FM, Windsor JA. Anti-inflammatory cytokine response and clinical outcome in acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999;27:2662-5.

132. Laveda R, Martinez J, Munoz C, et al. Different profile of cytokine synthesis according to the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:5309-13.

133. Zyromski N, Murr MM. Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery* 2003;133:235-7.

134. Stimac D, Fistic E, Milic S, Bilic-Zulle L, Peric R. Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:209-12.

135. Inagaki T, Hoshino M, Hayakawa T, et al. Interleukin-6 is a useful marker for early prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 1997;14:1-8.

136. Wereszczynska-Siemiatkowska U, Dabrowski A, Siemiatkowski A, Mroczko B, Laszewicz W, Gabryelewicz A. Serum profiles of E-selectin, interleukin-10, and interleukin-6 and oxidative stress parameters in patients with acute pancreatitis and nonpancreatic acute abdominal pain. *Pancreas* 2003;26:144-52.

137. Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:263-6.

138. Vasseur P, Devaure I, Sellier J, et al. High plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-22 and the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2014;14:465-9.

139. Sathyanarayan G, Garg PK, Prasad H, Tandon RK. Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:550-4.

140. Mentula P, Kylanpaa ML, Kempainen E, et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2005;92:68-75.

141. Hirota M, Nozawa F, Okabe A, et al. Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2000;21:141-6.

142. Heresbach D, Letourneur JP, Bahon I, et al. Value of early blood Th-1 cytokine determination in predicting severity of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:554-60.

143. Mentula P, Kylanpaa ML, Kempainen E, et al. Plasma anti-inflammatory cytokines and monocyte human leucocyte antigen-DR expression in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:178-87.

144. Martin Alonso MA, Santamaria A, Saracibar E, et al. [Cytokines and other immunological parameters as markers of distant organ involvement in acute pancreatitis]. *Med Clin (Barc)* 2007;128:401-6.

145. Martin MA, Saracibar E, Santamaria A, et al. [Interleukin 18 (IL-18) and other immunological parameters as markers of severity in acute pancreatitis]. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:768-73.

146. Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, et al. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991;101:782-5.

147. Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology* 2009;9:777-85.

148. Fistic E, Poropat G, Bilic-Zulle L, Licul V, Milic S, Stimac D. The Role of IL-6, 8, and

- 10, sTNF α , CRP, and Pancreatic Elastase in the Prediction of Systemic Complications in Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:282645.
149. Malmstrom ML, Hansen MB, Andersen AM, et al. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas* 2012;41:271-7.
150. Pezzilli R, Miniero R, Cappelletti O, Barakat B. Behavior of serum interleukin 12 in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1999;18:247-51.
151. Uehara S, Gothoh K, Handa H, Tomita H, Tomita Y. Immune function in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:363-70.
152. Banks RE, Evans SW, Alexander D, McMahon MJ, Whicher JT. Is fatal pancreatitis a consequence of excessive leukocyte stimulation? The role of tumor necrosis factor alpha. *Cytokine* 1991;3:12-6.
153. Exley AR, Leese T, Holliday MP, Swann RA, Cohen J. Endotoxaemia and serum tumour necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis. *Gut* 1992;33:1126-8.
154. Paajanen H, Laato M, Jaakkola M, Pulkki K, Niinikoski J, Nordback I. Serum tumour necrosis factor compared with C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995;82:271-3.
155. Folch E, Serrano A, Sabater L, Gelpi E, Rosello-Catafau J, Closa D. Soluble receptors released during acute pancreatitis interfere with the detection of tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med* 2001;29:1023-6.
156. Nakae H, Endo S, Inoue Y, et al. Matrix metalloproteinase-1 and cytokines in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003;26:134-8.
157. Ohmoto K, Yamamoto S. Serum interleukin-6 and interleukin-10 in patients with acute pancreatitis: clinical implications. *Hepatology* 2005;52:990-4.
158. Rau B, Baumgart K, Paszkowski AS, Mayer JM, Beger HG. Clinical relevance of caspase-1 activated cytokines in acute pancreatitis: high correlation of serum interleukin-18 with pancreatic necrosis and systemic complications. *Crit Care Med* 2001;29:1556-62.
159. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i-xii, 1-253.
160. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology consensus conference on obesity: building an evidence base for comprehensive action. *Endocr Pract* 2014;20:956-76.
161. Bray GA. *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity*. Newtown (PA), Handbooks in Health Care Co Ref Type: Generic 1998.
162. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
163. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet n°311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> 2006.
164. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud de España. Instituto Nacional de Estadística. Madrid. <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm>
165. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-55.
166. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
167. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007;56:1010-3.
168. Bray GA. Fat distribution and body weight. *Obes Res* 1993;1:203-5.
169. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8-11 December 2008.

170. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc)* 1996;107:782-7.
171. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
172. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000;115:587-97.
173. International diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. London 2004. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf.
174. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1692-4.
175. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr* 2002;75:683-8.
176. Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Leon-Munoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev* 2012;13:388-92.
177. Gutierrez-Fisac JL, Leon-Munoz LM, Regidor E, Banegas J, Rodriguez-Artalejo F. Trends in obesity and abdominal obesity in the older adult population of Spain (2000-2010). *Obes Facts* 2013;6:1-8.
178. Health and Social Care Information Centre. Statistics on Obesity, Physical Activity and Diet: England 2014. <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13648/Obes-phys-acti-diet-eng-2014-reppdf>.
179. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report* 2009;1-7.
180. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)* 2007;128:184-96.
181. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet* 2005;365:36-42.
182. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ* 1995;311:437-9.
183. Schmitz KH, Jacobs DR, Jr., Leon AS, Schreiner PJ, Sternfeld B. Physical activity and body weight: associations over ten years in the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1475-87.
184. Palou A, Serra F, Bonet ML, Pico C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr* 2000;39:127-44.
185. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta nacional de salud 2003. Instituto Nacional de Estadística. Madrid. <http://www.inec.es/jaxi/menudo?L=0&type=pcaxis&path=%2Ft15/p419&file=inebase>.
186. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta nacional de salud 2006. Instituto Nacional de Estadística. Madrid. <http://www.inec.es/jaxi/menudo?L=0&type=pcaxis&path=%2Ft15/p419&file=inebase>.
187. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001;286:1195-200.
188. Rossner S. Obesity through the ages of man. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25 Suppl 4:S29-33.

189. Smith DE, Lewis CE, Caveny JL, Perkins LL, Burke GL, Bild DE. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *JAMA* 1994;271:1747-51.
190. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991;151:97-102.
191. Thompson Martin C, Kayser-Jones J, Stotts N, Porter C, Froelicher ES. Nutritional risk and low weight in community-living older adults: a review of the literature (1995-2005). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:927-34.
192. Leon-Munoz LM, Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, et al. Contribution of lifestyle factors to educational differences in abdominal obesity among the adult population. *Clin Nutr* 2014;33:836-43.
193. Reubinoff BE, Wurtman J, Rojansky N, et al. Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. *Fertil Steril* 1995;64:963-8.
194. Riechman SE, Schoen RE, Weissfeld JL, Thaete FL, Kriska AM. Association of physical activity and visceral adipose tissue in older women and men. *Obes Res* 2002;10:1065-73.
195. St-Onge MP. Relationship between body composition changes and changes in physical function and metabolic risk factors in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:523-8.
196. Nawrocki AR, Scherer PE. Keynote review: the adipocyte as a drug discovery target. *Drug Discov Today* 2005;10:1219-30.
197. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:875-88.
198. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006;83:461S-5S.
199. Elia M, Kurpad A. What is the blood flow to resting human muscle? *Clin Sci (Lond)* 1993;84:559-63.
200. Hausman GJ, Richardson RL. Adipose tissue angiogenesis. *J Anim Sci* 2004;82:925-34.
201. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev* 2001;2:239-54.
202. Slavin BG, Ballard KW. Morphological studies on the adrenergic innervation of white adipose tissue. *Anat Rec* 1978;191:377-89.
203. Arner P, Kriegholm E, Engfeldt P, Bolinder J. Adrenergic regulation of lipolysis in situ at rest and during exercise. *J Clin Invest* 1990;85:893-8.
204. Youngstrom TG, Bartness TJ. White adipose tissue sympathetic nervous system denervation increases fat pad mass and fat cell number. *Am J Physiol* 1998;275:R1488-93.
205. Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat--functional implications. *J Clin Invest* 2002;110:1243-50.
206. Coleman RA, Lewin TM, Muoio DM. Physiological and nutritional regulation of enzymes of triacylglycerol synthesis. *Annu Rev Nutr* 2000;20:77-103.
207. Sadur CN, Eckel RH. Insulin stimulation of adipose tissue lipoprotein lipase. Use of the euglycemic clamp technique. *J Clin Invest* 1982;69:1119-25.
208. Langin D, Holm C, Lafontan M. Adipocyte hormone-sensitive lipase: a major regulator of lipid metabolism. *Proc Nutr Soc* 1996;55:93-109.
209. Samra JS, Clark ML, Humphreys SM, Macdonald IA, Matthews DR, Frayn KN. Effects of morning rise in cortisol concentration on regulation of lipolysis in subcutaneous adipose tissue. *Am J Physiol* 1996;271:E996-1002.
210. Samra JS, Clark ML, Humphreys SM, et al. Suppression of the nocturnal rise in growth hormone reduces subsequent lipolysis in subcutaneous adipose tissue. *Eur J Clin Invest*

1999;29:1045-52.

211. Stralfors P, Honnor RC. Insulin-induced dephosphorylation of hormone-sensitive lipase. Correlation with lipolysis and cAMP-dependent protein kinase activity. *Eur J Biochem* 1989;182:379-85.
212. Guyton AC. Metabolismo de los lípidos. En tratado de fisiología médica, 8ª edición en español, Madrid, MacGraw-Hill-Interamericana de España. 1992:790-800.
213. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, et al. Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes* 2005;54:1640-8.
214. Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr Diab Rep* 2006;6:177-81.
215. Kim JK, Kim YJ, Fillmore JJ, et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest* 2001;108:437-46.
216. Boden G, She P, Mozzoli M, et al. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-kappaB pathway in rat liver. *Diabetes* 2005;54:3458-65.
217. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85-97.
218. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-55.
219. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-82.
220. Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol* 2004;219:9-15.
221. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
222. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
223. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
224. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
225. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004;109:2046-9.
226. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:630-5.
227. Hube F, Lietz U, Igel M, et al. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res* 1996;28:690-3.
228. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-42.
229. Muoio DM, Dohm GL, Fiedorek FT, Jr., Tapscott EB, Coleman RA. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes* 1997;46:1360-3.
230. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 2000;21:263-307.
231. Waelput W, Brouckaert P, Broekaert D, Tavernier J. A role for leptin in the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and in immune response, an update. *Curr Med Chem* 2006;13:465-75.

232. Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/tumour necrosis factor. *Lancet* 1989;1:1122-6.
233. Vilcek J, Lee TH. Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem* 1991;266:7313-6.
234. Winkler G, Kiss S, Keszthelyi L, et al. Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur J Endocrinol* 2003;149:129-35.
235. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
236. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E527-33.
237. Kanety H, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A. Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem* 1995;270:23780-4.
238. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes* 2005;54:2939-45.
239. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-9.
240. Zhang HH, Halbleib M, Ahmad F, Manganiello VC, Greenberg AS. Tumor necrosis factor-alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes* 2002;51:2929-35.
241. Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, Perbeck L, Dicker A, Arner P. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318:168-75.
242. Laurencikiene J, van Harmelen V, Arvidsson Nordstrom E, et al. NF-kappaB is important for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *J Lipid Res* 2007;48:1069-77.
243. Neta R, Sayers TJ, Oppenheim JJ. Relationship of TNF to interleukins. *Immunol Ser* 1992;56:499-566.
244. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001;60:349-56.
245. Chiellini C, Bertacca A, Novelli SE, et al. Obesity modulates the expression of haptoglobin in the white adipose tissue via TNFalpha. *J Cell Physiol* 2002;190:251-8.
246. Juge-Aubry CE, Somm E, Pernin A, et al. Adipose tissue is a regulated source of interleukin-10. *Cytokine* 2005;29:270-4.
247. Pober JS. Effects of tumour necrosis factor and related cytokines on vascular endothelial cells. *Ciba Found Symp* 1987;131:170-84.
248. Carlos TM, Schwartz BR, Kovach NL, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 mediates lymphocyte adherence to cytokine-activated cultured human endothelial cells. *Blood* 1990;76:965-70.
249. Takeda Y, Watanabe H, Yonehara S, Yamashita T, Saito S, Sendo F. Rapid acceleration of neutrophil apoptosis by tumor necrosis factor-alpha. *Int Immunol* 1993;5:691-4.
250. Prins JB, Niesler CU, Winterford CM, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 1997;46:1939-44.

251. Matsuki T, Horai R, Sudo K, Iwakura Y. IL-1 plays an important role in lipid metabolism by regulating insulin levels under physiological conditions. *J Exp Med* 2003;198:877-88.
252. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006;74:443-77.
253. Dalmas E, Venteclef N, Caer C, et al. T cell-derived IL-22 amplifies IL-1beta-driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2014;63:1966-77.
254. Moschen AR, Molnar C, Enrich B, Geiger S, Ebenbichler CF, Tilg H. Adipose and liver expression of interleukin (IL)-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss. *Mol Med* 2011;17:840-5.
255. Faggioni R, Fantuzzi G, Fuller J, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C. IL-1 beta mediates leptin induction during inflammation. *Am J Physiol* 1998;274:R204-8.
256. Luheshi GN, Gardner JD, Rushforth DA, Loudon AS, Rothwell NJ. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7047-52.
257. Del Rey A, Roggero E, Randolph A, et al. IL-1 resets glucose homeostasis at central levels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:16039-44.
258. Garcia-Welsh A, Schneiderman JS, Baly DL. Interleukin-1 stimulates glucose transport in rat adipose cells. Evidence for receptor discrimination between IL-1 beta and IL-1 alpha. *FEBS Lett* 1990;269:421-4.
259. del Rey A, Monge-Arditi G, Besedovsky HO. Central and peripheral mechanisms contribute to the hypoglycemia induced by interleukin-1. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:153-61.
260. Bendtzen K, Mandrup-Poulsen T, Nerup J, Nielsen JH, Dinarello CA, Svenson M. Cytotoxicity of human pI 7 interleukin-1 for pancreatic islets of Langerhans. *Science* 1986;232:1545-7.
261. Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia* 1996;39:1005-29.
262. Wen H, Ting JP, O'Neill LA. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases--did Warburg miss inflammation? *Nat Immunol* 2012;13:352-7.
263. Beutler BA, Cerami A. Recombinant interleukin 1 suppresses lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 cells. *J Immunol* 1985;135:3969-71.
264. Zechner R, Newman TC, Sherry B, Cerami A, Breslow JL. Recombinant human cachectin/tumor necrosis factor but not interleukin-1 alpha downregulates lipoprotein lipase gene expression at the transcriptional level in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biol* 1988;8:2394-401.
265. Fried SK, Appel B, Zechner R. Interleukin 1 alpha decreases the synthesis and activity of lipoprotein lipase in human adipose tissue. *Horm Metab Res* 1993;25:129-30.
266. Gregoire F, De Broux N, Hauser N, Heremans H, Van Damme J, Remacle C. Interferon-gamma and interleukin-1 beta inhibit adipogenesis in cultured rodent preadipocytes. *J Cell Physiol* 1992;151:300-9.
267. Feingold KR, Doerrler W, Dinarello CA, Fiers W, Grunfeld C. Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1, and the interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis. *Endocrinology* 1992;130:10-6.
268. Fain JN, Bahouth SW, Madan AK. Involvement of multiple signaling pathways in the post-bariatric induction of IL-6 and IL-8 mRNA and release in human visceral adipose tissue. *Biochem Pharmacol* 2005;69:1315-24.
269. Osborn O, Gram H, Zorrilla EP, Conti B, Bartfai T. Insights into the roles of the inflammatory mediators IL-1, IL-18 and PGE2 in obesity and insulin resistance. *Swiss Med*

Wkly 2008;138:665-73.

270. Juge-Aubry CE, Somm E, Giusti V, et al. Adipose tissue is a major source of interleukin-1 receptor antagonist: upregulation in obesity and inflammation. *Diabetes* 2003;52:1104-10.
271. Juge-Aubry CE, Somm E, Chicheportiche R, et al. Regulatory effects of interleukin (IL)-1, interferon-beta, and IL-4 on the production of IL-1 receptor antagonist by human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2652-8.
272. Fain JN, Tichansky DS, Madan AK. Most of the interleukin 1 receptor antagonist, cathepsin S, macrophage migration inhibitory factor, nerve growth factor, and interleukin 18 release by explants of human adipose tissue is by the non-fat cells, not by the adipocytes. *Metabolism* 2006;55:1113-21.
273. Cartier A, Bergeron J, Poirier P, et al. Increased plasma interleukin-1 receptor antagonist levels in men with visceral obesity. *Ann Med* 2009:1-8.
274. Seckinger P, Lowenthal JW, Williamson K, Dayer JM, MacDonald HR. A urine inhibitor of interleukin 1 activity that blocks ligand binding. *J Immunol* 1987;139:1546-9.
275. Meier CA, Bobbioni E, Gabay C, Assimacopoulos-Jeannet F, Golay A, Dayer JM. IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1184-8.
276. Maedler K, Sergeev P, Ehses JA, et al. Leptin modulates beta cell expression of IL-1 receptor antagonist and release of IL-1beta in human islets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8138-43.
277. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517-26.
278. Ruotsalainen E, Salmenniemi U, Vauhkonen I, et al. Changes in inflammatory cytokines are related to impaired glucose tolerance in offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2006;29:2714-20.
279. Herder C, Brunner EJ, Rathmann W, et al. Elevated levels of the anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist precede the onset of type 2 diabetes: the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2009;32:421-3.
280. Somm E, Henrichot E, Pernin A, et al. Decreased fat mass in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice: impact on adipogenesis, food intake, and energy expenditure. *Diabetes* 2005;54:3503-9.
281. Hirsch E, Irikura VM, Paul SM, Hirsh D. Functions of interleukin 1 receptor antagonist in gene knockout and overproducing mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:11008-13.
282. Ljung L, Olsson T, Engstrand S, Wallberg-Jonsson S, Soderberg S, Rantapaa-Dahlqvist S. Interleukin-1 receptor antagonist is associated with both lipid metabolism and inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:617-20.
283. Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev* 2008;9:20-9.
284. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-200.
285. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
286. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301:1045-50.
287. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem*

2003;278:13740-6.

288. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003;278:45777-84.
289. Ruderman NB, Keller C, Richard AM, et al. Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase. Potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2006;55 Suppl 2:S48-54.
290. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992;52:4113-6.
291. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3005-10.
292. Petersen EW, Carey AL, Sacchetti M, et al. Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E155-62.
293. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002;51:3391-9.
294. Weigert C, Hennige AM, Brodbeck K, Haring HU, Schleicher ED. Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E251-7.
295. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 2006;55:2688-97.
296. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
297. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E433-7.
298. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:355-65.
299. Baggiolini M, Loetscher P, Moser B. Interleukin-8 and the chemokine family. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:103-8.
300. Wang JM, Sica A, Peri G, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein and interleukin-8 by cytokine-activated human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1166-74.
301. Hebert CA, Baker JB. Interleukin-8: a review. *Cancer Invest* 1993;11:743-50.
302. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1267-73.
303. Bruun JM, Lihn AS, Madan AK, et al. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E8-13.
304. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003;148:535-42.
305. Kobashi C, Asamizu S, Ishiki M, et al. Inhibitory effect of IL-8 on insulin action in human adipocytes via MAP kinase pathway. *J Inflamm (Lond)* 2009;6:25.
306. Larsen CG, Anderson AO, Appella E, Oppenheim JJ, Matsushima K. The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science* 1989;243:1464-6.
307. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 1999;398:718-23.
308. Yue TL, Wang X, Sung CP, et al. Interleukin-8. A mitogen and chemoattractant for

vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;75:1-7.

309. Zozulinska D, Majchrzak A, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wierusz-Wysocka B. Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia* 1999;42:117-8.
310. Romuk E, Skrzep-Poloczek B, Wojciechowska C, et al. Selectin-P and interleukin-8 plasma levels in coronary heart disease patients. *Eur J Clin Invest* 2002;32:657-61.
311. Boekholdt SM, Peters RJ, Hack CE, et al. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1503-8.
312. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001;88:877-87.
313. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol* 2004;22:929-79.
314. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683-765.
315. Strackowski M, Kowalska I, Nikolajuk A, Krukowska A, Gorska M. Plasma interleukin-10 concentration is positively related to insulin sensitivity in young healthy individuals. *Diabetes Care* 2005;28:2036-7.
316. Kim HJ, Higashimori T, Park SY, et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes* 2004;53:1060-7.
317. Arai T, Hiromatsu K, Nishimura H, et al. Endogenous interleukin 10 prevents apoptosis in macrophages during Salmonella infection. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;213:600-7.
318. Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient Mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res* 2002;90:1064-71.
319. Hofmann SR, Rosen-Wolff A, Tsokos GC, Hedrich CM. Biological properties and regulation of IL-10 related cytokines and their contribution to autoimmune disease and tissue injury. *Clin Immunol* 2012;143:116-27.
320. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991;174:1209-20.
321. Wang P, Wu P, Anthes JC, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. Interleukin-10 inhibits interleukin-8 production in human neutrophils. *Blood* 1994;83:2678-83.
322. Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. IL-10 inhibits transcription of cytokine genes in human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol* 1994;153:811-6.
323. Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem* 1995;270:9558-63.
324. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, Welgus HG, Dayer JM. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1995;96:2304-10.
325. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999;85:e17-24.
326. Han X, Kitamoto S, Lian Q, Boisvert WA. Interleukin-10 facilitates both cholesterol uptake and efflux in macrophages. *J Biol Chem* 2009;284:32950-8.
327. Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation* 2001;104:746-9.
328. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:2109-14.

329. Sohn BH, Moon HB, Kim TY, et al. Interleukin-10 up-regulates tumour-necrosis-factor-alpha-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) gene expression in mammary epithelial cells at the involution stage. *Biochem J* 2001;360:31-8.
330. Bailey DP, Kashyap M, Bouton LA, Murray PJ, Ryan JJ. Interleukin-10 induces apoptosis in developing mast cells and macrophages. *J Leukoc Biol* 2006;80:581-9.
331. Boyd ZS, Kriatchko A, Yang J, Agarwal N, Wax MB, Patil RV. Interleukin-10 receptor signaling through STAT-3 regulates the apoptosis of retinal ganglion cells in response to stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5206-11.
332. Albrecht I, Tapmeier T, Zimmermann S, Frey M, Heeg K, Dalpke A. Toll-like receptors differentially induce nucleosome remodelling at the IL-12p40 promoter. *EMBO Rep* 2004;5:172-7.
333. Hamza T, Barnett JB, Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int J Mol Sci* 2010;11:789-806.
334. Gately MK, Renzetti LM, Magram J, et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998;16:495-521.
335. Li Q, Carr AL, Donald EJ, et al. Synergistic effects of IL-12 and IL-18 in skewing tumor-reactive T-cell responses towards a type 1 pattern. *Cancer Res* 2005;65:1063-70.
336. Zhang S, Wang Q. Factors determining the formation and release of bioactive IL-12: regulatory mechanisms for IL-12p70 synthesis and inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372:509-12.
337. Peppys MB. The acute-phase response and C-reactive protein. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (eds) *Oxford textbook of medicine*, 2nd edn, Oxford University Press: Oxford 1995:pp 1527 - 33.
338. Le Gall C, Desideri-Vaillant C, Nicolas X. [Significations of extremely elevated C-reactive protein: about 91 cases in a French hospital center]. *Pathol Biol (Paris)* 2011;59:319-20.
339. Hajek V, Pasquet F, Karkowski L, Lachenal F, Gerome P, Pavic M. [Etiology and prognosis of highly elevated C-reactive protein levels (≥ 500 mg/L): a retrospective study about 168 measures in a series of 113 patients]. *Rev Med Interne* 2011;32:663-8.
340. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med* 2006;17:430-3.
341. Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1327-31.
342. Wee CC, Mukamal KJ, Huang A, Davis RB, McCarthy EP, Mittleman MA. Obesity and C-reactive protein levels among white, black, and hispanic US adults. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:875-80.
343. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Yannakouli M, Chrysoshoou C, Stefanadis C. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis* 2005;183:308-15.
344. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000;192:1353-64.
345. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189-97.
346. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005;96:714-6.
347. Scirica BM, Morrow DA. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic

- culprit? The verdict is still out. *Circulation* 2006;113:2128-34; discussion 51.
348. Schwedler SB, Amann K, Wernicke K, et al. Native C-reactive protein increases whereas modified C-reactive protein reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2005;112:1016-23.
349. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 1985;27:83-111.
350. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:235-50.
351. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513-20.
352. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:4-12.
353. O'Rourke RW, Metcalf MD, White AE, et al. Depot-specific differences in inflammatory mediators and a role for NK cells and IFN-gamma in inflammation in human adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:978-90.
354. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
355. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-61.
356. Winkler G, Lakatos P, Salamon F, et al. Elevated serum TNF-alpha level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabet Med* 1999;16:207-11.
357. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
358. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2000;26:178-82.
359. Di Renzo L, Bigioni M, Del Gobbo V, et al. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist gene polymorphism in normal weight obese syndrome: relationship to body composition and IL-1 alpha and beta plasma levels. *Pharmacol Res* 2007;55:131-8.
360. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E745-51.
361. Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:410-5.
362. Dahlen EM, Tengblad A, Lanne T, et al. Abdominal obesity and low-grade systemic inflammation as markers of subclinical organ damage in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2014;40:76-81.
363. Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stepień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4602-6.
364. Kim CS, Park HS, Kawada T, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1347-55.
365. Gotoh K, Inoue M, Masaki T, et al. A novel anti-inflammatory role for spleen-derived interleukin-10 in obesity-induced inflammation in white adipose tissue and liver. *Diabetes* 2012;61:1994-2003.

366. van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Frolich M, Bootsma-Van Der Wiel A, Westendorp RG. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes* 2002;51:1088-92.
367. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1055-8.
368. Manigrasso MR, Ferroni P, Santilli F, et al. Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5876-9.
369. Bassols J, Botas P, Moreno-Navarrete JM, et al. Environmental and genetic factors influence the relationship between circulating IL-10 and obesity phenotypes. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:611-8.
370. Charles BA, Doumatey A, Huang H, et al. The roles of IL-6, IL-10, and IL-1RA in obesity and insulin resistance in African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E2018-22.
371. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;334:1092-101.
372. Strissel KJ, DeFuria J, Shaul ME, Bennett G, Greenberg AS, Obin MS. T-cell recruitment and Th1 polarization in adipose tissue during diet-induced obesity in C57BL/6 mice. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1918-25.
373. Skopkova M, Penesova A, Sell H, et al. Protein array reveals differentially expressed proteins in subcutaneous adipose tissue in obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2396-406.
374. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:S64-73.
375. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011;17:179-88.
376. Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 Suppl 2:3-10.
377. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144:2195-200.
378. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:635-46, viii-ix.
379. Chakrabarti P, Kandror KV. Adipose triglyceride lipase: a new target in the regulation of lipolysis by insulin. *Curr Diabetes Rev* 2011;7:270-7.
380. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24-32.
381. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-96.
382. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
383. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011;378:815-25.
384. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867-72.
385. Schienkiewitz A, Mensink GB, Scheidt-Nave C. Comorbidity of overweight and obesity in a nationally representative sample of German adults aged 18-79 years. *BMC Public*

Health 2012;12:658.

386. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
387. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
388. Schindler AE, Ebert A, Friedrich E. Conversion of androstenedione to estrone by human tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;35:627-30.
389. Longcope C, Baker R, Johnston CC, Jr. Androgen and estrogen metabolism: relationship to obesity. *Metabolism* 1986;35:235-7.
390. Longcope C, Pratt JH, Schneider SH, Fineberg SE. Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:146-52.
391. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514-27.
392. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1218-26.
393. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrom-Eng M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* 2008;98:1582-5.
394. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002;123:882-932.
395. Mabee TM, Meyer P, DenBesten L, Mason EE. The mechanism of increased gallstone formation in obese human subjects. *Surgery* 1976;79:460-8.
396. Bonfrate L, Wang DQ, Garruti G, Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:623-35.
397. Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, Chen YH, Chao GQ, Fang LZ. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:4215-20.
398. Sadr-Azodi O, Orsini N, Andren-Sandberg A, Wolk A. Abdominal and total adiposity and the risk of acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:133-9.
399. Blomgren KB, Sundstrom A, Steineck G, Wiholm BE. Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factors for acute pancreatitis. *Diabetes Care* 2002;25:298-302.
400. Girman CJ, Kou TD, Cai B, et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:766-71.
401. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984-91.
402. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology* 2012;12:317-24.
403. Petrov MS. Editorial: abdominal fat: a key player in metabolic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:140-2.
404. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291:2013-6.
405. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
406. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol* 2014;63:3-8.
407. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S303-9.

408. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, Aparicio JR, Pico A, Perez-Mateo M. Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1999;19:15-20.
409. Mery CM, Rubio V, Duarte-Rojo A, et al. Android fat distribution as predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:543-9.
410. Tsai CJ. Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? *Dig Dis Sci* 1998;43:2251-4.
411. Suazo-Barahona J, Carmona-Sanchez R, Robles-Diaz G, et al. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1324-8.
412. Premkumar R, Phillips AR, Petrov MS, Windsor JA. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: targeted systematic reviews. *Pancreatology* 2015;15:25-33.
413. De Waele B, Vanmierlo B, Van Nieuwenhove Y, Delvaux G. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Pancreas* 2006;32:343-5.
414. Stimac D, Krznaric Zrnac I, Radic M, Zuvic-Butorac M. Outcome of the biliary acute pancreatitis is not associated with body mass index. *Pancreas* 2007;34:165-6; author reply 6-7.
415. Davis PJ, Eltawil KM, Abu-Wasel B, Walsh MJ, Topp T, Molinari M. Effect of obesity and decompressive laparotomy on mortality in acute pancreatitis requiring intensive care unit admission. *World J Surg* 2013;37:318-32.
416. van Geenen EJM BT, Smits MM et al. The "obesity paradox" in predicted severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:e82.
417. Taguchi M, Kubo T, Yamamoto M, et al. Body mass index influences the outcome of acute pancreatitis: an analysis based on the Japanese administrative database. *Pancreas* 2014;43:863-6.
418. Krishna SG, Hinton A, Oza V, et al. Morbid Obesity Is Associated With Adverse Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis: A Propensity-Matched Study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1608-19.
419. Vanmierlo B, De Waele E, De Waele B, Delvaux G. The relationship of body underweight to complication risks in acute pancreatitis. *JOP* 2009;10:1001-2.
420. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology* 2006;6:279-85.
421. Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology* 2012;17:43-9.
422. Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA, et al. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G552-8.
423. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011;3:107ra10.
424. Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology* 2014;14:403-8.
425. Mentula P, Kylanpaa ML, Kemppainen E, Repo H, Puolakkainen P. Early inflammatory response in acute pancreatitis is little affected by body mass index. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1362-8.
426. Park J, Chang JH, Park SH, et al. Interleukin-6 is associated with obesity, central fat distribution, and disease severity in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology* 2015;15:59-63.
427. Yashima Y, Isayama H, Tsujino T, et al. A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011;46:1213-8.
428. O'Leary DP, O'Neill D, McLaughlin P, et al. Effects of abdominal fat distribution parameters on severity of acute pancreatitis. *World J Surg* 2012;36:1679-85.
429. Katuchova J, Bober J, Harbulak P, et al. Obesity as a risk factor for severe acute

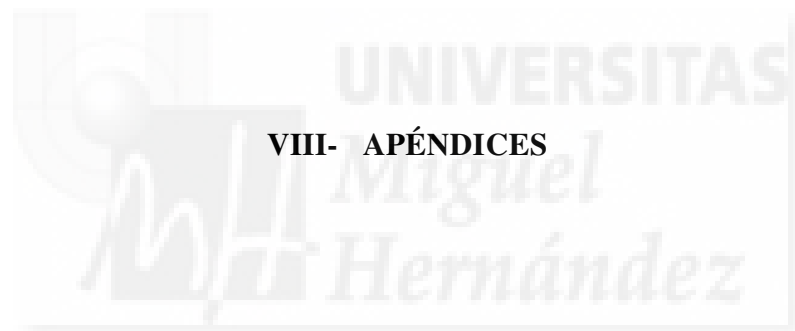
pancreatitis patients. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126:223-7.

430. Hall TC, Stephenson JS, Jones MJ, et al. Is Abdominal Fat Distribution Measured by Axial CT Imaging an Indicator of Complications and Mortality in Acute Pancreatitis? *J Gastrointest Surg* 2015;19:2126-31.
431. Duarte-Rojo A, Sosa-Lozano LA, Saul A, et al. Methods for measuring abdominal obesity in the prediction of severe acute pancreatitis, and their correlation with abdominal fat areas assessed by computed tomography. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:244-53.
432. Franco-Pons N, Casas J, Fabrias G, et al. Fat Necrosis Generates Proinflammatory Halogenated Lipids During Acute Pancreatitis. *Ann Surg* 2013;257:943-51.
433. Noel P, Patel K, Durgampudi C, et al. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut* 2016;65:100-11.
434. Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, et al. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. *Am J Pathol* 2015;185:808-19.
435. Lankisch P, Banks P. Acute Pancreatitis: Diagnosis. In: *Pancreatitis*. 1^a ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 1998:75-116.
436. Fifth revision of the Declaration of Helsinki. General assembly of the World Medical Association in Edinburgh (Oct, 2000). Available from: www.wma.net 2000.
437. Carballo F, Mateos J. Epidemiología y etiología. In: *Tratado de páncreas exocrino*. 1^a ed. Barcelona: J & C Ediciones Médicas; 2002:118-32.
438. Shen HN, Chang YH, Chen HF, Lu CL, Li CY. Increased risk of severe acute pancreatitis in patients with diabetes. *Diabet Med* 2012;29:1419-24.
439. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:834-8.
440. Lai SW, Muo CH, Liao KF, Sung FC, Chen PC. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1697-704.
441. Urushihara H, Taketsuna M, Liu Y, et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database. *PLoS One* 2012;7:e53224.
442. Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol* 2013;50:569-77.
443. Faillie JL, Babai S, Crepin S, et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol* 2014;51:491-7.
444. Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Buys D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2014;348:g2780.
445. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Association Between Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016;176:1464-73.
446. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J* 2015;15:45-51.
447. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:195-203.
448. Frossard JL, Lescuyer P, Pastor CM. Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:5260-5.
449. Jaworek J, Konturek SJ. Hormonal protection in acute pancreatitis by ghrelin, leptin and melatonin. *World J Gastroenterol* 2014;20:16902-12.

450. Duarte-Rojo A, Lezama-Barreda A, Ramirez-Iglesias MT, Pelaez-Luna M, Robles-Diaz G. Is leptin related to systemic inflammatory response in acute pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2006;12:4392-6.
451. Warzecha Z, Dembinski A, Ceranowicz P, et al. Influence of leptin administration on the course of acute ischemic pancreatitis. *J Physiol Pharmacol* 2002;53:775-90.
452. Gultekin FA, Kerem M, Tatlicioglu E, Aricioglu A, Unsal C, Bukan N. Leptin treatment ameliorates acute lung injury in rats with cerulein-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:2932-8.
453. Vatrella A, Calabrese C, Mattiello A, et al. Abdominal adiposity is an early marker of pulmonary function impairment: Findings from a Mediterranean Italian female cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:643-8.
454. Malbrain ML, Roberts DJ, De Laet I, et al. The role of abdominal compliance, the neglected parameter in critically ill patients - a consensus review of 16. Part 1: definitions and pathophysiology. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014;46:392-405.
455. Ochs-Balcom HM, Grant BJ, Muti P, et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest* 2006;129:853-62.
456. van Brunschot S, Schut AJ, Bouwense SA, et al. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2014;43:665-74.
457. Chen CF, Chen HT, Wang D, Li JP, Fong Y. Restrictive ventilatory insufficiency and lung injury induced by ischemia/reperfusion of the pancreas in rats. *Transplant Proc* 2008;40:2185-7.
458. Gupta R, Rajani R, Primrose JN, Johnson CD. Body composition, physiological function and psychological changes in patients with predicted severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2001;1:58-62.
459. Sachdeva N, Asthana D. Cytokine quantitation: technologies and applications. *Front Biosci* 2007;12:4682-95.
460. de Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, Carter DC, Fearon KC. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996;83:349-53.
461. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:738-44.
462. Cui ML, Kim KH, Kim HG, et al. Incidence, risk factors and clinical course of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2014;59:1055-62.
463. Van Laethem JL, Eskinazi R, Louis H, Rickaert F, Robberecht P, Deviere J. Multisystemic production of interleukin 10 limits the severity of acute pancreatitis in mice. *Gut* 1998;43:408-13.
464. Chen ZQ, Tang YQ, Zhang Y, et al. Adenoviral transfer of human interleukin-10 gene in lethal pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004;10:3021-5.
465. Zhang F, Fei J, Zhao B, Chen E, Mao E. Protective effect of adenoviral transfer of heme oxygenase-1 gene on rats with severe acute pancreatitis. *Am J Med Sci* 2014;348:224-31.
466. Zhang X, Li N, Shao H, et al. Methane limit LPS-induced NF-kappaB/MAPKs signal in macrophages and suppress immune response in mice by enhancing PI3K/AKT/GSK-3beta-mediated IL-10 expression. *Sci Rep* 2016;6:29359.
467. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol* 2011;29:71-109.
468. Sawalhi S, Al-Maramhy H, Abdelrahman AI, Allah SE, Al-Jubori S. Does the presence of obesity and/or metabolic syndrome affect the course of acute pancreatitis?: A prospective study. *Pancreas* 2014;43:565-70.

469. Weitz G, Woitalla J, Wellhoner P, Schmidt KJ, Buning J, Fellermann K. Comorbidity in acute pancreatitis relates to organ failure but not to local complications. *Z Gastroenterol* 2016;54:226-30.
470. Shen HN, Lu CL, Li CY. Effect of diabetes on severity and hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a national population-based study. *Diabetes Care* 2012;35:1061-6.
471. Cormier Y, Israel-Assayag E. Adiposity affects human response to inhaled organic dust. *Am J Ind Med* 2006;49:281-5.
472. Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, Burch JM, Cothren CC, Sauaia A. Obesity increases risk of organ failure after severe trauma. *J Am Coll Surg* 2006;203:539-45.
473. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8.
474. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28:850-6.
475. Laslett LJ, Alagona P, Jr., Clark BA, 3rd, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:S1-49.





VIII- APÉNDICES



• **APÉNDICE 1:** Estudio de la gravedad de la pancreatitis aguda en relación a la presencia o ausencia de diabetes mellitas.

	DM (14)	No DM (68)	P
Gravedad	5 (35,7%)	16 (23,5%)	0,335
Fallo orgánico	4 (28,6%)	5 (7,4%)	0,042
Complicaciones locales	2 (14,3%)	13 (19,1%)	1,0

DM: diabetes mellitus

• **APÉNDICE 2:** Estudio de la gravedad de la pancreatitis aguda en relación a la etiología “concreta” de la pancreatitis aguda.

	Biliar (54)	Idiopática (15)	Alcohólica (5)	Otras (8)	P
Gravedad	13 (24,1%)	3 (20,0%)	2 (40,0%)	3 (37,5%)	0,630
Fallo orgánico	6 (11,1%)	1 (6,7%)	1 (20,0%)	1 (12,5%)	0,868
Complicaciones locales	9 (16,7%)	2 (13,3%)	2 (40,0%)	2 (25,0%)	0,540

• **APÉNDICE 3:** Relación de los parámetros antropométricos, de forma cuantitativa, con la comorbilidad previa.

	Comorbilidad (50)	No comorbilidad (32)	P
IMC (media ± DE)	29,4 ± 4,1	27,4 ± 5,0	0,058
ICC (media ± DE)	1,0 ± 0,08	0,95 ± 0,07	0,018
CC (media ± DE)	103,8 ± 13,3	96,2 ± 13,6	0,014

IMC: índice de masa corporal. ICC: índice cintura cadera. CC: circunferencia cintura

