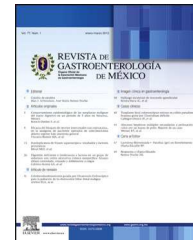




REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Calcio sérico total y calcio corregido como predictores de severidad en pancreatitis aguda

A.A. Gutiérrez-Jiménez^{a,b,*}, E. Castro-Jiménez^b y R. Lagunes-Córdoba^a

^a Departamento de Investigación, Hospital Regional de Veracruz, Veracruz, México

^b Facultad de Medicina «Miguel Alemán Valdés», Universidad Veracruzana, Veracruz, México

Recibido el 12 de abril de 2013; aceptado el 8 de agosto de 2013

Disponible en Internet el 19 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Calcio sérico;
Calcio corregido;
Pancreatitis aguda;
Severidad

Resumen

Objetivo: Evaluar el calcio sérico total (CT) y el calcio corregido por albúmina (CCA) como factores pronósticos de severidad en pancreatitis aguda (PA).

Métodos: Se incluyó a 96 pacientes con diagnóstico de PA ingresados de enero del 2010 a diciembre del 2012 en el Hospital Regional de Veracruz. La severidad de la PA se determinó utilizando la Clasificación de Atlanta actualizada (2013). Se recolectaron los valores de CT y CCA en las primeras 24 h a partir del ingreso y se calcularon los porcentajes de sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) y razones de verosimilitud (RVP y PVN) por medio de curvas ROC y tablas de contingencia.

Resultados: De acuerdo con los criterios de la Clasificación de Atlanta actualizada, 70 pacientes presentaron PA leve, 17 PA moderadamente grave y 9 PA grave. Del total de pacientes, 61.5% fueron mujeres, y el 69.8% presentó etiología biliar. El CT tuvo un punto de corte óptimo de 7.5 mg/dl, con valores de S, 67%; E, 82%; VPP, 27% y VPN, 96%. El CCA tuvo un punto de corte óptimo de 7.5 mg/dl, con valores de S 67%; E, 90%; VPP, 40%; VPN, 96%. Ambos obtuvieron valores similares a los de las escalas pronósticas de Ranson y APACHE II.

Conclusiones: El CT y CCA tomados en las primeras 24 h son útiles como predictores de severidad en pancreatitis aguda, con valores de S y predictivos comparables o superiores a los de las escalas pronósticas tradicionales.

© 2013 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Departamento de Cirugía. Hospital Español de México. Residente de Cirugía General. Ejército Nacional 613, Colonia Granada, C.P. 11520. México, D.F. Teléfono: +5545797543.

Correo electrónico: angelgj83@gmail.com (A.A. Gutiérrez-Jiménez).

KEYWORDS

Serum calcium;
Corrected calcium;
Acute pancreatitis;
Severity

Total serum calcium and corrected calcium as severity predictors in acute pancreatitis

Abstract

Objectives: To evaluate total serum calcium (TC) and albumin-corrected calcium (ACC) as prognostic severity factors in acute pancreatitis (AP).

Methods: Ninety-six patients were included in the study. They were diagnosed with AP and admitted to the Hospital Regional de Veracruz within the time frame of January 2010 to December 2012. AP severity was determined through the updated Atlanta Classification (2013). TC and ACC values were measured in the first 24 hours of admittance and the percentages of sensitivity (S), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LR+), and negative likelihood ratio (LR-) were calculated through ROC curves and contingency tables.

Results: In accordance with the updated Atlanta Classification, 70 patients presented with mild AP, 17 with moderately severe AP, and 9 with severe AP. Of the patient total, 61.5% were women, and 69.8% presented with biliary etiology. The maximum TC cut-off point was 7.5 mg/dL, with values of S, 67%; Sp, 82%; PPV, 27%, and NPV, 96%. The maximum ACC cut-off point was 7.5 mg/dL, with values of S, 67%; Sp, 90%; PPV, 40%; NPV, 96%. Both had values similar to those of the Ranson and APACHE II prognostic scales.

Conclusions: TC and ACC, measured within the first 24 hours, are useful severity predictors in acute pancreatitis, with sensitivity and predictive values comparable or superior to those of the conventional prognostic scales.

© 2013 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Antecedentes

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo del páncreas con afectación variable de otros tejidos regionales y de sistemas orgánicos alejados¹. Se caracteriza histológicamente por necrosis de las células acinares y la presencia de infiltrado inflamatorio en el parénquima². Cada año se presentan entre 5 y 80 casos nuevos por cada 100,000 habitantes³. En la última década, en EE. UU. y Europa se ha reportado un decremento en el número de casos fatales y un aumento notable de las hospitalizaciones por PA, específicamente las relacionadas con la etiología biliar⁴.

Por consenso general, se acepta que para el diagnóstico de PA se requieren 2 de las 3 características siguientes: dolor intenso en el epigastrio, concentración de amilasa o lipasa sérica 3 veces superior al límite de normalidad y hallazgos característicos de PA en la tomografía computarizada⁵. El curso clínico varía significativamente de persona a persona. Aunque generalmente es autolimitada, utilizando los criterios de clasificación de la PA de 1992 se ha determinado que en promedio, un 20% de los pacientes presentan una afección grave, y estos últimos tienen una mortalidad del 50%^{6,7}. La utilización de las escalas pronósticas permite detectar a los casos graves y establecer de manera oportuna un manejo adecuado⁸. Las más utilizadas son las escalas de Ranson, APACHE II^{5,9,10} y la escala de imagen BALTHAZAR¹¹. Los marcadores bioquímicos también han resultado predictores útiles. Algunos ejemplos de ellos son la proteína C reactiva, la procalcitonina, la interleucina-6, la tioredoxina-1 y la elastasa de polimorfonucleares, entre otros^{6,12-14}.

La hipocalcemia se ha asociado a la severidad de la PA, pero su etiopatogenia ha sido motivo de discusión por décadas. En literatura antigua, se reporta que Langerhans, en

1890, observó depósitos de calcio en áreas de necrosis grasa. Posteriormente, Edmondson, en 1944, postuló que la hipocalcemia es debida a la formación de jabones de calcio¹⁵. En 1975, Condon et al. reportan el aumento de la hormona paratiroidea en pacientes con hipocalcemia y normocalcemia e indican que el agotamiento de la hormona paratiroidea es el principal factor inductor de hipocalcemia persistente en la PA¹⁶. Imrie et al., en 1976, relacionan la hipocalcemia con la hipoalbuminemia y proponen que el calcio sérico total (CT) debe corregirse de acuerdo con la concentración de albúmina antes de aplicar medidas terapéuticas¹⁷. En estudios de modelos experimentales de PA en animales, se ha observado que las concentraciones de calcio ionizado y calcio total disminuyen de 6 a 18 h después de la inducción de pancreatitis, además de que el inicio de la hipocalcemia se asocia a la acumulación de calcio en tejidos blandos^{18,19}. En fechas más recientes, se ha retomado el papel de la hormona paratiroidea en la patogenia de la hipocalcemia en la PA y se postula que esta es resultado de una respuesta paratiroidea inadecuada, e incluso es probable que, al igual que en otras enfermedades críticas, su origen sea multifactorial²⁰⁻²³.

Dada su importancia, el CT forma parte de algunas de las escalas pronósticas de severidad en PA^{10,24}. De manera individual, ha sido evaluado como factor pronóstico de mortalidad^{25,26} y también ha sido evaluado como predictor de PA severa infectada²⁷. El calcio corregido por albúmina (CCA) también se ha asociado a severidad^{28,29}, pero no hemos encontrado estudios que lo evalúen como factor pronóstico de severidad dentro de las primeras 24 h de ingreso del paciente a la unidad hospitalaria.

Debido a la disponibilidad de las pruebas de determinación de CT en centros de atención de segundo nivel en México, consideramos que el CT y el CCA pueden constituir

pruebas predictoras de la severidad de la PA ampliamente disponible en el sistema de salud en nuestro país. Por ello, el objetivo del presente estudio fue evaluar el CT y el CCA como marcadores pronósticos de severidad en PA.

Material y métodos

Este estudio se realizó con los pacientes que ingresaron entre enero del 2010 y diciembre del 2012 en el Hospital Regional de Veracruz. Se incluyó a todos los pacientes a quienes se diagnosticó PA por primera vez y cuyo ingreso fue dentro de las 72 h posteriores al inicio del dolor en el epigastrio. Se excluyó a todos los pacientes menores de 18 años de edad y los que no completaron su manejo en esta institución, y se eliminaron los que tuvieron expedientes incompletos. Se recolectaron los siguientes datos clínicos y demográficos de los expedientes: género, edad, antecedentes previos de pancreatitis, antecedentes patológicos, CT en las 24 h posteriores al ingreso, albúmina, amilasa y lipasa sérica, puntuación de las escalas de Ranson y APACHE II y datos de imagenología o tomografía computarizada en el caso de los pacientes con PA grave o moderadamente grave.

El diagnóstico de PA se realizó sobre la base de las recomendaciones del Colegio Americano de Gastroenterología y se determinó con la presencia de 2 de las 3 características siguientes: dolor intenso en el epigastrio, amilasa o lipasa sérica ≥ 3 veces el límite superior de normalidad y hallazgos característicos de PA en las imágenes de tomografía computarizada^{5,30}. Los pacientes se clasificaron en 3 grupos, de acuerdo con la revisión de la clasificación de Atlanta por el consenso internacional (publicado en el 2013): PA grave (asociada a falla orgánica persistente, mayor a 48 h, con o sin complicaciones locales o sistémicas), PA moderadamente grave (que cursan con complicaciones locales o sistémicas y no tienen falla orgánica persistente) y PA leve (sin falla orgánica ni complicaciones locales o sistémicas)³⁰.

Para evaluar el CT y el CCA como factores pronósticos de severidad, se recolectaron los valores más bajos de CT dentro de las primeras 24 h a partir del ingreso. Posteriormente, estos valores se ajustaron de acuerdo con el nivel de albúmina sérica (véase la fórmula), obteniendo así el CCA³¹.

$$CCA = CT + (0.8 * [4 - \text{concentración de albúmina sérica}])$$

Análisis de datos

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva para determinar las características generales de la población. Se utilizaron ANOVA de un factor, prueba de Kruskal-Wallis y χ^2 para probar significación estadística de las diferencias entre los grupos, de acuerdo con las características de las variables consideradas. La significación estadística fue determinada con una $p < 0.05$. Se utilizaron curvas de correspondencia (ROC curves) para determinar los posibles puntos de corte para CT y CCA. El punto de corte óptimo se utilizó para calcular sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) y las razones de verosimilitud positiva y negativa (RVP y RVN, respectivamente) de cada criterio por medio de tablas de contingencia. Con fines comparativos, se calcularon los mismos valores para las pruebas pronósticas de Ranson a las 48 h y APACHE II a la admisión. Para

evaluar los puntos de corte como factor de riesgo relativo para desarrollo de pancreatitis grave, se utilizó la razón de momios (odds ratio [RM]). Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa IBMTM SPSSTM 19.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por las leyes y cuya responsabilidad recae en el Comité de ética e Investigación del Hospital Regional de Veracruz, en estricto apego con lo estipulado en la revisión de la declaración de Helsinki en el 2008 y el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo. No hubo daño a los pacientes debido a que los datos fueron recolectados de los expedientes de manera retrospectiva. Se tomaron todas las precauciones para salvaguardar la confidencialidad de los datos de los pacientes, restringiendo el uso de los expedientes y bases de datos exclusivamente a los investigadores y utilizando una clave consecutiva para identificarlos, la cual no tenía relación con el número de expediente correspondiente, ni con las iniciales de los nombres de los pacientes.

Resultados

En el periodo considerado, los expedientes de 96 pacientes cumplieron con los criterios de selección planteados, de los cuales 70 (72.9%) presentaron PA leve, 17 (17.9%) PA moderadamente grave y 9 (9.4%) PA grave. No se observó diferencia significativa en la edad promedio (PA leve 39.45 ± 14.51 años, PA moderadamente grave 41.58 ± 13.28 años, PA grave 41.78 ± 9.01 años; ANOVA, $p = 0.759$) o la distribución de sexos (χ^2 ; $p = 0.170$) de los 3 grupos. Del total de pacientes, 61.5% fueron mujeres y 38.5% hombres. La etiología biliar fue la más frecuente, con 69.8% de los casos. Del total de pacientes, solamente fallecieron 3 (3.1%), 2 de los cuales tenían diagnóstico de PA grave (ambos fallecieron en la fase temprana) y uno de PA moderadamente grave (falleció en la fase tardía). El resto de las características generales de los pacientes se detallan en la [tabla 1](#) y sus complicaciones en la [tabla 2](#).

La prueba ANOVA de un factor con prueba post hoc de Tukey-B mostró que hubo diferencias significativas en la concentración sérica de CT de los pacientes de los 3 grupos ($p = 0.000$; véase la [tabla 3](#)). El promedio de CCA también fue significativamente menor en los pacientes con PA grave y moderadamente grave en comparación con el de los pacientes con PA leve ($p = 0.000$; [tabla 3](#)). Las puntuaciones en las escalas de Ranson ($p = 0.000$) y APACHE II ($p = 0.000$) fueron significativamente más altas para los pacientes con PA grave y moderadamente grave que para los pacientes con PA leve. Como las puntuaciones de estas 2 escalas no se distribuyeron normalmente, fueron analizadas por medio de la prueba de Kruskal-Wallis con comparaciones entre los grupos mediante la prueba U de Mann-Whitney ([tabla 3](#)).

Calcio sérico y corregido como predictores de pancreatitis grave

Los resultados del análisis con curvas de correspondencia (curvas ROC) mostraron que tanto para CT como para

Tabla 1 Características generales de los pacientes con pancreatitis aguda

Variable	Población total (n=96)	Pancreatitis aguda leve (n=70)	Pancreatitis aguda moderadamente grave (n=17)	Pancreatitis aguda grave (n=9)	P
Edad, años (rango)	40.05 ± 13.80 (18-74)	39.45 ± 14.51 (18-74)	41.58 ± 13.28 (21-71)	41.78 ± 9.01 (25-57)	0.79 ^a
IMC (media)	28.9 ± 5.58	27.9 ± 5.28	33.32 ± 5.56	28.24 ± 4.08	0.006 ^a
Sexo					
Masculino	37 (38.5%)	23	9	5	0.170 ^c
Femenino	59 (61.5%)	47	8	4	
Etiología					
Biliar	67 (69.8%)	58	6	3	0.000 ^c
Alcohólica	12 (12.5%)	4	5	3	
Idiopática	11 (11.5%)	4	6	1	
HTG	5 (5.2%)	3	0	2	
Asociada a fármacos	1 (1%)	1	0	0	
Comorbilidades					
Ninguna	63 (65.6%)	51	10	2	0.009 ^c
Una o más	33 (34.4%)	19	7	7	
Tiempo de admisión después del inicio del cuadro					
0 a 24 h	33 (34.4%)	22	6	5	0.415 ^c
25 a 48 h	34 (35.4%)	24	8	2	
49 a 72 h	29 (30.2%)	24	3	2	
Días de estancia hospitalaria	11.17 ± 10.42	7.9 ± 2.71	20.64 ± 17.4	18.14 ± 16.29	0.000 ^b

Fuente: directa.

^a ANOVA de un factor.^b Prueba de Kruskal-Wallis.^c Chi al cuadrado.

CCA, el punto de corte óptimo (con mejor compromiso entre la S y la E, véase la [figura 1](#)) fue de 7.5 mg/dl. Lo anterior se confirmó porque se obtuvieron los mismos puntos de corte y valores de S y E mediante el análisis con tablas de contingencia. Los resultados de los valores de

S, E, valores predictivos y razones de verosimilitud fueron, para CT: S, 67%; E, 82%; VPP, 27%; VPN, 96%; RVP, 3.62, y RVN, 0.41. Para CCA, los valores encontrados fueron: S, 67%; E, 90%; VPP, 40%; VPN, 96%; RVP, 6.44, y RVN, 0.37.

Tabla 2 Complicaciones que presentaron los pacientes con pancreatitis aguda grave y moderadamente grave

Severidad	Falla orgánica persistente	Falla orgánica transitoria	Complicación local	Complicación sistémica	Muerte
Grave (n=9)	9 (100%)	0 (0%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	2 (22.2%)
Moderadamente grave (n=17)	0 (0%)	10 (58.8%)	11 (64.7%)	0 (0%)	1 (5.8%)

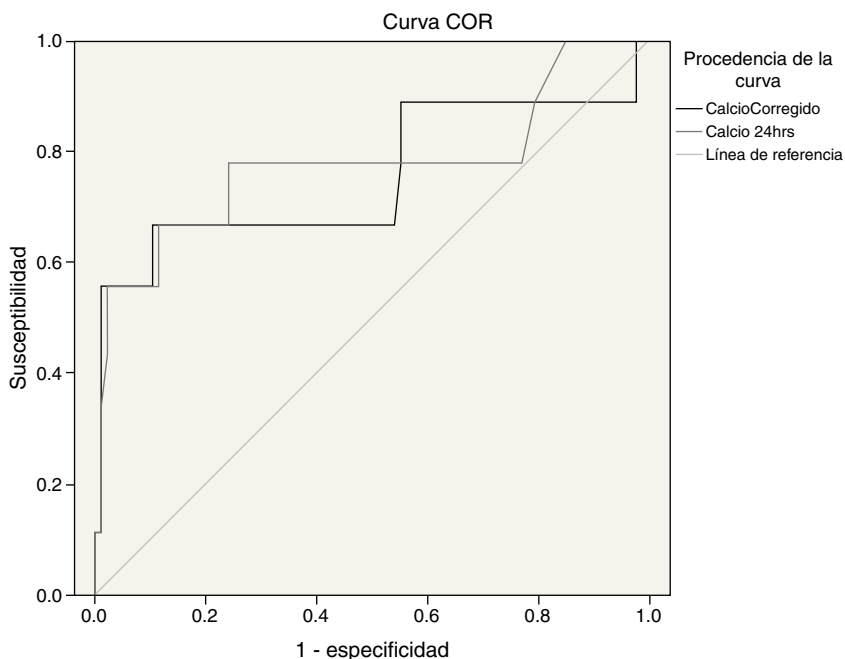
Fuente: directa.

Tabla 3 Valores promedio de los factores pronósticos de severidad en pancreatitis aguda

Factor	Población total (n=96)	Pancreatitis aguda leve (n=70)	Pancreatitis aguda moderadamente grave (n=17)	Pancreatitis aguda grave (n=9)	p
Calcio sérico total (mg/dl)	8.17 ± 1.23	8.52 ± 0.98	7.55 ± 1.04	6.64 ± 1.71	0.000 ^a
Calcio corregido (mg/dl)	8.23 ± 0.95	8.44 ± 0.77	7.89 ± 0.74	7.16 ± 1.59	0.000 ^a
Ranson a las 48 h	2.32 ± 1.39	1.81 ± 1.3	3.24 ± 1.15	4.1 ± 1.05	0.000 ^b
APACHE II a la admisión	4.92 ± 5.11	3.33 ± 2.81	7.05 ± 4.69	12.33 ± 9.74	0.000 ^b

Fuente: directa.

^a ANOVA de un factor.^b Prueba de Kruskal-Wallis.

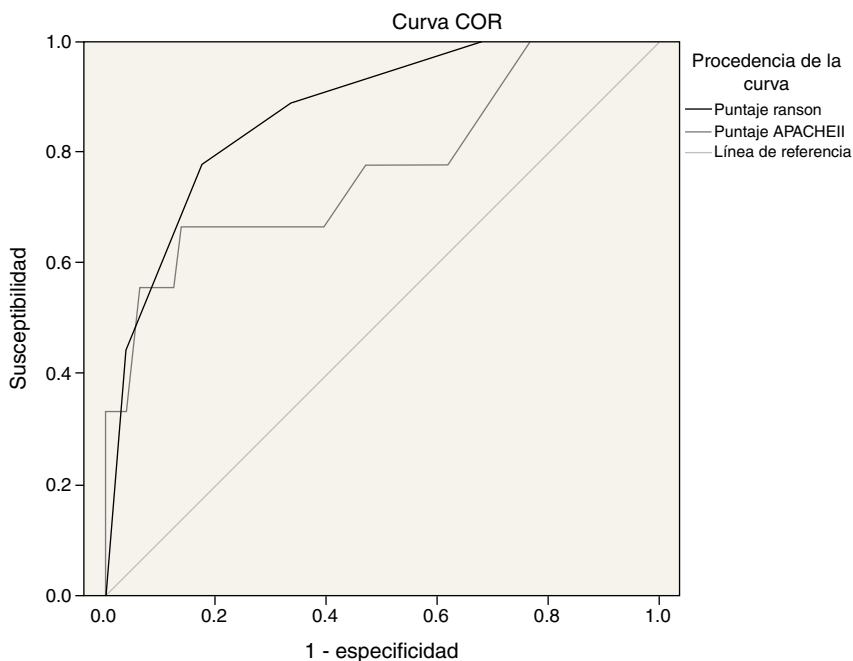


Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 1 Curvas ROC (COR) de los valores CT (calcio sérico total) y CCA (calcio corregido por albúmina) en las primeras 24 h a partir de la admisión para la predicción de PA grave. El punto de corte óptimo para ambos es de 7.5 mg/dl. El área bajo la curva (ABC) para el CT (gris claro) es de 0.775 (IC del 95%, 0.565-0.985); el ABC para CCA (gris oscuro) es de 0.753 (IC del 95%, 0.530-0.975).

Para fines comparativos, se obtuvieron los valores correspondientes de las escalas de APACHE II y Ranson. Debido al cambio del sistema de clasificación de la PA, también fue necesario hacer el análisis con curvas ROC y

tablas de contingencia para determinar los puntos de corte óptimos para estas 2 escalas diagnósticas. Los puntos de corte coincidieron con los reportados en la literatura anterior al cambio del sistema de clasificación^{6,9,10,12},



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 2 Curvas ROC (COR) de los valores de las escalas de APACHE II al ingreso y Ranson a las 48 h para la predicción de la PA grave. Los puntos de corte óptimos son de 8 para la escala APACHE II y 3 para la escala de Ranson. El área bajo la curva para APACHE II (gris claro) es de 0.773 (IC del 95%, 0.585-0.961); el ABC para Ranson (gris oscuro) es de 0.872 (IC del 95%, 0.760-0.985).

Tabla 4 Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud de los factores analizados para predecir evolución a pancreatitis aguda grave

Factor	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP	RVN
APACHE II a la admisión (punto de corte ≥ 8) ^a	67	87	35	96	1.67	0.41
APACHE II a la admisión (punto de corte ≥ 12)	55	94	50	95	9.11	0.47
Ranson a la 48 h (punto de corte ≥ 3) ^a	89	67	23	98	2.66	0.16
Ranson a la 48 h (punto de corte ≥ 5)	44	96	57	94	12	0.57
Calcio sérico total (≤ 7.5 mg/dl) ^a	67	82	27	96	3.62	0.41
Calcio sérico total (≤ 6.5 mg/dl)	56	95	56	95	12.1	0.46
Calcio corregido (≤ 7.5 mg/dl) ^a	67	90	40	96	6.44	0.37
Calcio corregido (≤ 6.5 mg/dl)	56	99	83	95	48.3	0.44

E: especificidad; RVN: razón de verosimilitud negativa; RVP: razón de verosimilitud positiva; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Fuente: Directa.

^a Puntos de corte óptimos.

y fueron: escala de Ranson, 3; escala APACHE II, 8 (fig. 2).

Los valores obtenidos para estos criterios pronósticos se detallan en la tabla 4. Conviene hacer notar que cuando se consideran los puntos de corte óptimos (resaltados en negrita), el valor predictivo del CCA a 7.5 mg/dl es el más alto de los 4 criterios, y el del CT es muy similar al de las escalas de Ranson y APACHE II. En esta tabla se observan también los valores correspondientes a puntos de corte subóptimos (más estrictos, sin resalte) para cada criterio. Cuando los pacientes de la muestra tienen valores de CT y CCA inferiores al punto de corte óptimo (7.5 mg/dl), el riesgo relativo para desarrollar PA grave aumenta de manera significativa. La RM para CT es de 8.87 (IC del 95%, 2-39.3; $p=0.002$) y para CCA de 17.33 (IC del 95%, 3.69-81.5; $p < 0.000$).

Niveles de calcio y escalas de Ranson y APACHE II como predictores de pancreatitis aguda grave y moderadamente grave

El hecho de que el diagnóstico definitivo de la gravedad de la PA dependa de la duración de la falla orgánica asociada

hace difícil predecir, de manera temprana, si el paciente cursará finalmente con PA grave o moderadamente grave. Nuestra aproximación al problema consistió en reunir en un solo grupo a los pacientes con PA moderadamente grave y PA grave. Se obtuvo así un grupo de 26 pacientes, el cual se utilizó para determinar los puntos de corte óptimos para esta condición y para los 4 factores pronósticos mediante tablas de contingencia. Finalmente, cada punto de corte obtenido se analizó mediante RM para determinar el riesgo relativo de presentar PA severa y PA moderadamente severa por separado.

Los resultados de este procedimiento se muestran en las tablas 5 y 6. La tabla 5 muestra los puntos de corte óptimos para pronosticar si el paciente tendrá PA grave o moderadamente grave, sin excluir ninguna de las 2 posibilidades. Además, se incluyen los puntos de corte en los que el paciente tiene un riesgo mayor de evolucionar a PA grave. En la tabla 6 se detalla el riesgo relativo de evolucionar a PA grave o moderadamente grave para ambos puntos de corte y para cada criterio. Se llama la atención sobre el hecho de que el punto de corte más alto para APACHE II y Ranson y más bajo para CT y CCA se asocia a un riesgo mayor de tener PA grave. El otro punto de corte presenta la situación inversa.

Tabla 5 Valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud de los factores analizados para predecir evolución de la pancreatitis aguda a alguno de los grados de severidad

Factor	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP	RVN
APACHE II a la admisión (punto de corte ≥ 5)	69	69	47	85	2	0.37
APACHE II a la admisión (punto de corte ≥ 7)	54	88	64	83	4.38	0.53
Ranson a la 48 h (punto de corte ≥ 1)	100	13	32	100	1.14	0
Ranson a la 48 h (punto de corte ≥ 2)	92	37	37	92	1.47	0.2
Calcio sérico total (≤ 8.5 mg/dl)	81	53	39	88	1.71	0.36
Calcio sérico total (≤ 8 mg/dl)	73	73	50	88	2.43	0.38
Calcio corregido (≤ 8.3 mg/dl)	73	63	42	86	1.96	0.42
Calcio corregido (≤ 7.9 mg/dl)	58	76	47	82	2.4	0.56

E: especificidad; RVN: razón de verosimilitud negativa; RVP: razón de verosimilitud positiva; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Fuente: directa.

Tabla 6 Riesgo relativo asociado a niveles de calcio total, calcio corregido, escala de Ranson y APACHE II como factores pronósticos de pancreatitis aguda grave y moderadamente grave

Factor	Pancreatitis aguda moderadamente grave, RM (IC del 95%)	Pancreatitis aguda grave, RM (IC del 95%)
APACHE II a la admisión (punto de corte ≥ 5)	4.43 (1.41-13.95)	3.12 (0.73-13.4) ^a
APACHE II a la admisión (punto de corte ≥ 7)	3 (0.971-9.26) ^a	8.93 (2.004-39.8)
Ranson 48 h (punto de corte ≥ 1)	1.26 (1.13-1.41)	1.12 (1.04-1.21)
Ranson 48 h (punto de corte ≥ 2)	3.67 (0.77-17.38) ^a	1.16 (1.054-1.28)
Calcio sérico total (≤ 8.5 mg/dl)	4.55 (1.21-17.1)	2.97 (0.58-15.15) ^a
Calcio sérico total (≤ 8 mg/dl)	4.89 (1.56-15.35)	6.32 (1.24-32.3)
Calcio corregido (≤ 8.3 mg/dl)	4.77 (1.42-15.9)	2.46 (0.58-10.5) ^a
Calcio corregido (≤ 7.9 mg/dl)	2.3 (0.78-6.73) ^a	5.25 (1.22-22.7)

IC: intervalo de confianza; RM: *odds ratio* (razón de momios).

Fuente: directa.

^a RM no significativa ($p > 0.05$, prueba de la chi al cuadrado).

Discusión

Los resultados obtenidos indican que, en pacientes con PA admitidos dentro de las primeras 72 h de iniciado el cuadro, tanto el CT como el CCA dentro de las primeras 24 h a partir de la admisión (punto de corte de 7.5 mg/dl) son adecuados como predictores de severidad en la PA. Con el punto de corte de 7.5 mg/dl, la S y la E del CT son muy similares a las de la escala APACHE II y el VPP del CCA es el mayor entre los 4 criterios analizados.

La identificación confiable de los pacientes con PA grave en etapas tempranas es complicada³² y, a pesar de que las escalas de Ranson y APACHE II son ampliamente utilizadas, tienen inconvenientes que dificultan su utilización e interpretación como pruebas pronósticas de severidad. La toma de decisiones por medio del uso de pruebas diagnósticas requiere una adecuada interpretación de los resultados obtenidos y el conocimiento de sus propiedades, principalmente S, E, valores predictivos y razones de verosimilitud^{33,34}. En el presente estudio, se encontró que la escala de Ranson es altamente sensible, pero su E es regular y su valor VPP es pobre; especialmente cuando se utilizan los criterios de la nueva clasificación de la PA. El VPP de la escala de Ranson indica que su aplicación produce una gran cantidad de falsos positivos. Estas características de la escala de Ranson coinciden con lo reportado en otros estudios, en los cuales se plantea que no puede ser considerada una escala pronóstica adecuada³⁵. Sin embargo, debido a su elevada S, puede ser una muy buena prueba de cribado. Otra limitación importante de la escala de Ranson es que, para su completa evaluación, es necesario recolectar datos hasta por 48 h a partir del ingreso. Esto constituye un retraso significativo para los pacientes con PA grave, ya que en este tiempo se puede llevar a cabo reanimación hídrica o búsqueda de espacios para manejo intensivo. En cualquier caso, en la nueva versión de los criterios de Atlanta se indica que los pacientes con PA moderadamente grave y PA grave se traten de la misma manera hasta que sea posible una clasificación precisa³⁰, y con la escala de Ranson como criterio único no es posible hacer ninguna predicción antes de 48 h.

La escala de APACHE II es una prueba menos sensible que la escala de Ranson, pero cuando se consideran los puntos de corte óptimos, es más específica, y su VPP es mayor. Por

ello, da una proporción menor de falsos positivos cuando los valores sobrepasan el punto de corte^{35,36}. Estas propiedades, que han sido determinadas en múltiples estudios antes de la revisión de la Clasificación de Atlanta^{6,9,10,12}, se confirmaron por las medidas obtenidas en el presente trabajo (tabla 4) y hacen a la prueba particularmente útil en la admisión y como marcador de mejoría o empeoramiento en horas posteriores.

La limitación más importante para el uso de la escala de APACHE II es que su cálculo es complejo y requiere equipamiento que puede no estar disponible en la mayor parte de las unidades médicas. Por otra parte, es necesario hacer notar que cuando se consideran puntos de corte más estrictos, algunas de estas ventajas de la escala se pierden, al menos cuando se utiliza la nueva clasificación de la PA (compárense los puntos de corte subóptimos de la tabla 4).

Con respecto al CT y al CCA, en el presente estudio encontramos que los valores de E y S de CT con un punto de corte de 7.5 mg/dl son muy similares a los de la escala de APACHE II, y su E es superior a la de la escala de Ranson. Una concentración de CT inferior a 7.5 mg/dl bastaría para lograr una identificación tan adecuada de los pacientes con PA grave, como la que puede proporcionar la escala de APACHE II. Pero si el valor de CT desciende por debajo del segundo punto de corte (6.5 mg/dl), los valores de E, los valores predictivos y las razones de verosimilitud superan a las de las 2 escalas diagnósticas (tabla 4). En otras palabras, cuando se presentó una concentración de CT inferior a 6.5 mg/dl, los pacientes tuvieron un 60% de probabilidades de presentar PA severa. Este valor predictivo es incluso superior al de la escala de APACHE II y nos indica la necesidad de comprender las propiedades del CT como factor pronóstico de severidad en PA. Un nivel de calcio que se encuentre entre los 2 puntos de corte (entre 7.5 y 6.5 mg/dl) detectará a los pacientes con pancreatitis severa tan bien como la escala de APACHE II, pero su capacidad de pronosticar adecuadamente la evolución del paciente será inferior. Cuando el valor de CT descienda de 6.5 mg/dl, tendremos un valor predictivo del 56% y una certeza diagnóstica de aproximadamente el 60% (calculada con el método del nomograma de Fagan y una prevalencia de PA estimada del 9,4%), que es superior a la de las escalas de Ranson y APACHE II. Por estas razones, es necesario tener en cuenta los 2 puntos de corte del CT para realizar el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con PA.

Como ejemplo de la aplicación práctica de lo anterior, en el presente estudio se observó que 2 pacientes que no cumplían el punto de corte para detectar severidad con APACHE II al ingreso tuvieron CT menor a 7.5 mg/dl y desarrollaron posteriormente PA severa.

Respecto al CCA, con el punto de corte de 7.5 mg/dl, su S iguala a la del resto de los criterios considerados, pero su VPP y RVP son los más altos. Con el punto de corte de 6.5 mg/dl, su VPP llega hasta el 83% y su certeza diagnóstica aproximadamente al 82% (calculada con el método del nomograma de Fagan y una prevalencia de PA estimada del 9.4%). Estos altos niveles de predicción y la facilidad de calcularlo cuando se conoce el nivel sérico de albúmina hacen que valga la pena obtener la concentración de CCA, ya que incrementa considerablemente la certeza diagnóstica.

Las repercusiones del uso de la nueva clasificación de Atlanta en los resultados del presente estudio requieren comentarios adicionales. En primer lugar, condujo a una disminución de los casos etiquetados como PA severa, disminuyendo la prevalencia de aproximadamente el 20%, como estaba reportado en estudios basados en la literatura previa^{5-8,10}, a solamente el 9.4%. Esta situación impacta inmediatamente en las propiedades de las pruebas y los criterios diagnósticos, pues es bien conocido que aunque la S y la E son independientes de la prevalencia, los valores predictivos y las razones de verosimilitud no lo son. Incluso las pruebas diagnósticas más sensibles y específicas dan una gran cantidad de falsos positivos cuando se utilizan para diagnosticar enfermedades con baja prevalencia^{34,37}. Debido a lo reciente de la nueva clasificación, no hemos encontrado referencias sobre la prevalencia de PA grave utilizando los nuevos criterios. Pero en caso de que las tasas de prevalencia sean similares, es de esperar una disminución de las características predictivas de las pruebas similar a la que hemos observado en el presente reporte.

Por otra parte, el hecho de que la nueva clasificación ya no plantee una dicotomía, sino un *continuo de severidad* de la enfermedad, produce complicaciones cuando se pretende interpretar los resultados de las pruebas diagnósticas en forma tradicional. Es posible, en principio, optar por 2 soluciones: seguir utilizando los resultados en términos de severidad y olvidar la zona de incertidumbre que plantea la PA moderadamente severa, o se puede tratar la PA moderadamente severa como si fuera PA severa, tal como lo plantea el consenso internacional que propuso la nueva clasificación³⁰. Pero es conveniente recordar que la PA severa está asociada a una mayor mortalidad y complicaciones que requieren alternativas de tratamiento distintas³⁰, por lo cual nos parece útil manejar las pruebas diagnósticas precisamente como un continuo. Por ejemplo, en las tablas 4-6 observamos en conjunto que el punto de corte óptimo para detectar PA grave con la escala APACHE II es de 8, pero que los puntos de corte 5 y 7 nos proporcionan información relevante sobre la posibilidad de que el paciente presente PA moderadamente grave, sin evolucionar a severidad. El punto de corte 5 permite identificar más pacientes, pero con una mayor proporción de falsos positivos y una mayor probabilidad de que tengan finalmente PA moderadamente grave (RM = 4.43). En cambio, el punto de corte 7 tiene menor S, pero los pacientes que estén en este nivel tienen mayor probabilidad de evolucionar a PA grave (RM = 8.93). El resto de los criterios pronósticos analizados sigue un comportamiento

muy similar, y es especialmente notorio en el caso del CCA. Si estas características se confirman en trabajos posteriores, las pruebas nos darían, más que la probabilidad de un diagnóstico, la probabilidad de que el paciente evolucione a cierta condición de severidad de la PA. Este conocimiento permitirá al médico tratante prever medidas terapéuticas y estudios adicionales en caso de que el paciente evolucione a estados de mayor severidad.

Por último, haremos notar que el uso del CT y el CCA está al alcance de una gran proporción de los centros de atención hospitalaria, pero son menos los que cuentan con los recursos para utilizar la escala de APACHE II y otros marcadores de severidad de PA, como la proteína C reactiva, la interleucina 6, el TMX o la procalcitonina^{6,12-14}. El calcio sérico y la albúmina para el cálculo de CCA son marcadores bioquímicos simples, que se llevan a cabo de manera rutinaria en la mayoría de los centros hospitalarios. Su utilización como factores pronósticos de severidad en PA sería valiosa para identificar a las personas que requieren el apoyo de cuidados intensivos, incluso desde centros de primer y segundo nivel de atención.

Conclusiones

El calcio sérico y el CCA, obtenidos dentro de las primeras 24 h posteriores al ingreso, son útiles como predictores de severidad en la PA y tienen valores de S, E y predictivos comparables con los de las escalas pronósticas tradicionales. Con una interpretación adecuada de sus puntos de corte, son valiosos para identificar a los pacientes que requieren el apoyo de cuidados intensivos, incluso en centros de primer y segundo nivel de atención.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bradley 3rd EL. 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.
2. Vonlaufen A, Wilson JS, Apte MV. Molecular mechanisms of pancreatitis: Current opinion. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:1339-48.
3. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:10-24.
4. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: Epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:97-103.
5. Banks PA, Freeman ML, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379-400.

6. Papachristou GI, Clermont G, Sharma A, et al. Risk and markers of severe acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36:277–96.
7. Nicholson LJ. Acute pancreatitis: Should we use antibiotics? *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13:336–43.
8. Stevens T, Parsi MA, Walsh RM. Acute pancreatitis: problems in adherence to guidelines. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:697–704.
9. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818–29.
10. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, et al. Acute pancreatitis: Diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2007;75:1513–20.
11. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation. *Radiology*. 2002;223:603–13.
12. Woo SM, Noh MH, Kim BG, et al. Comparison of serum procalcitonin with Ranson, APACHE-II, Glasgow and Balthazar CT severity index scores in predicting severity of acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol*. 2011;58:31–7.
13. Gurda-Duda A, Kuśnierz-Cabala B, Nowak W, et al. Assessment of the prognostic value of certain acute-phase proteins and procalcitonin in the prognosis of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2008;37:449–53.
14. Muniraj T, Gajendran M, Thiruvengadam S, et al. Acute pancreatitis. *Dis Mon*. 2012;58:98–144.
15. D'Souza A, Floch MH. Calcium metabolism in pancreatic disease. *Am J Clin Nutr*. 1973;26:352–61.
16. Condon JR, Ives D, Knight MJ, et al. The aetiology of hypocalcaemia in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1975;62:115–8.
17. Imrie CW, Allam BF, Ferguson JC. Hypocalcaemia of acute pancreatitis: The effect of hypoalbuminaemia. *Curr Med Res Opin*. 1976;4:101–16.
18. Marenberg SP, Lott JA, Pflug BK, et al. Biochemical changes in a porcine model of acute pancreatitis. *Clin Chem*. 1978;24:881–4.
19. Bhattacharya SK, Luther RW, Pate JW, et al. Soft tissue calcium and magnesium content in acute pancreatitis in the dog: calcium accumulation, a mechanism for hypocalcemia in acute pancreatitis. *J Lab Clin Med*. 1985;105:422–7.
20. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Digestive manifestations of parathyroid disorders. *World J Gastroenterol*. 2011;17:4063–6.
21. Ebert EC. The parathyroids and the gut. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:479–82.
22. Ledesma-Heyer JP, Arias-Amaral J. Pancreatitis aguda. *Med Int Mex*. 2009;25:285–94.
23. Noto H, Heller HJ. Vitamin D deficiency as an ignored cause of hypocalcemia in acute illness: Report of 2 cases and review of literature. *Open Endocrinol J*. 2009;3:1–4.
24. Hong W, Dong L, Huang Q, et al. Prediction of severe acute pancreatitis using classification and regression tree analysis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:3664–71.
25. Lee BJ, Kim CD, Jung SW, et al. [Analysis of the factors that affect the mortality rate in severe acute pancreatitis]. *Korean J Gastroenterol*. 2008;51:25–33.
26. Shinzeki M, Ueda T, Takeyama Y, et al. Prediction of early death in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2008;43:152–8.
27. Sun B, Li HL, Gao Y, et al. Factors predisposing to severe acute pancreatitis: Evaluation and prevention. *World J Gastroenterol*. 2003;9:1102–5.
28. Ammori BJ, Barclay GR, Larvin M, et al. Hypocalcemia in patients with acute pancreatitis: A putative role for systemic endotoxin exposure. *Pancreas*. 2003;26:213–7.
29. Gurda A, Kuśnierz B, Nowak W, et al. Assessment of the prognostic value of certain acute-phase proteins and procalcitonin in the prognosis of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2008;37:449–53.
30. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: Revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102–11.
31. Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, et al. Accuracy of methods to estimate ionized and "corrected" serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28:133–41.
32. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol*. 2008;14:675–84.
33. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' Guides to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test: A. Are the results of the study valid? *JAMA*. 1994;271:389–91.
34. Cerda JL, Cifuentes LA. Uso de tests diagnósticos en la práctica clínica (Parte 1). Análisis de las propiedades de un test diagnóstico. *Rev Chil Infect*. 2010;27:205–8.
35. 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.
36. Yeung YP, Lam BY, Yip AW. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006;5:294–9.
37. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' Guides to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test: B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA*. 1994;271:703–7.