

VALIDEZ DE LOS MARCADORES DE SEVERIDAD EN LA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN PANCREATITIS AGUDA

ALBEIRO HERNÁNDEZ¹ Y HENRY OLIVEROS^{2,3*}

Resumen

El objetivo del presente estudio fue determinar la validez de los marcadores de severidad como APACHE II, escala de Ranson y clasificación de Balthazar en la predicción de la mortalidad en los pacientes con pancreatitis aguda. Se trata de un estudio observacional descriptivo de cohorte histórico con base en los registros de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda que ingresaron a las unidades de cuidado intensivo posquirúrgicas del Hospital Universitario Clínica San Rafael y del Hospital Militar Central desde noviembre de 1999 hasta noviembre del 2005. Se analizó la información de 57 pacientes, encontrándose una mortalidad del 19,3%; el APACHE II en relación con la mortalidad mostró un área bajo la curva de 0,847 con un I.C. 95% (0,7415-0,9541), superior al Ranson a las 48 horas con una área bajo la curva de 0,687 y un IC 95% de (0,5518 a 0,8085). No se encontró una asociación con el puntaje de Ranson al ingreso, ni con la clasificación de Balthazar; las curvas ROC para APACHE II y Ranson a las 48 horas no mostraron diferencias en sus áreas, encontrándose una mayor tendencia en la validez de la escala de APACHE II. Los marcadores que mostraron una mayor validez en la predicción de la mortalidad fueron el puntaje de APACHE II y el puntaje de Ranson a las 48 horas, siendo el Apache II el que mostró una mejor tendencia a la discriminación, sin diferencias significativas entre los dos puntajes.

Palabras clave: pancreatitis aguda, escala de APACHE II.

VALIDITY OF MARKERS OF SEVERITY IN ACUTE PANCREATITIS FOR PREDICTION OF MORTALITY

Abstract

The objective of this study was to determine the validity of the markers of severity like APACHE II, score of Ranson and classification of Balthazar in the prediction of mortality in the patients with acute pancreatitis. Historical descriptive observational study of cohorte with base in the registries of the patients with diagnosis of acute pancreatitis from November of 1999 to November of the 2005, that entered the surgical units of intensive care of the Hospital Universitario Clínica San Rafael and Hospital Militar Central. We analyze the information of 57 patients being a mortality of 19,3%, APACHE II in relation to mortality showed an area under the curve

¹ Residente de Cirugía General, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, D.C.

² Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, D.C.

³ Servicio de Anestesiología, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C.

* Correspondencia: oliveros.henry@gmail.com

Dirección postal: Tr.3 #49-00, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: Septiembre 11 de 2006. Aceptado: Noviembre 16 de 2006.

of 0,847 with a I.C. 95% (0,7415 - 0,9541) superior to the Ranson to the 48 hours with an area under the curve of a 0,687 and IC 95% of (0,5518 to 0,8085); was not an association with the score of Ranson to the entrance nor with the classification of Balthazar, curves ROC for APACHE II and Ranson to the 48 hours did not show to differences in their areas, being a greater tendency in the validity of the scale of APACHE II. In the present study the markers that showed a greater validity in the prediction of mortality were the score of APACHE II and the score of Ranson to the 48 hours, being Apache II the one that both showed one better tendency the discrimination without significant differences between scores.

Key words: acute pancreatitis, scale of APACHE II.

Introducción

Es bien conocido que la pancreatitis aguda es una patología frecuente en nuestra práctica clínica, susceptible de progresar en severidad y que presenta una alta incidencia de mortalidad en aquellos pacientes con la forma severa de la enfermedad (1), a pesar de los avances en las medidas terapéuticas implementadas para el manejo de esta condición (2-4).

Con base en los criterios de Ranson (5-11) la mortalidad es del 0,9% cuando se presentan de 0 a 2 criterios, del 16% si son de 3 a 4, del 40% si son de 5 a 6 y del 100% si se cumplen de 7 a 8 criterios. El APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) (5-9,11) es uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para cuantificar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico y con base en esta escala podemos predecir la evolución de los pacientes por medio de una cifra objetiva. La clasificación tomográfica de Balthazar (5-7,9) teniendo en cuenta el grado y el porcentaje de necrosis, refiere una mortalidad menor del 3% si el total de puntos es de 0 a 3, del 6% si es de 4 a 6 y del 92% si es de 7 a 10 puntos.

Existen varios estudios que han tratado de determinar cuales de las escalas utilizadas en la caracterización de la severidad de la pancreatitis aguda presentan una mayor validez en la predicción de la mortalidad, siendo el índice de severidad tomográfica de Balthazar el que ha mostrado una mayor predicción de la misma, seguido por el APACHE II (12-20). Sin embargo, en nuestro medio no existen publicaciones en revistas indexadas que muestren la validez de los marcadores en la predicción de la mortalidad de estos pacientes.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo de cohorte histórico con el registro de todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de pancreatitis aguda a las unidades de cuidado intensivo posquirúrgicas del Hospital Universitario Clínica San Rafael y del Hospital Militar Central desde noviembre de 1999 hasta noviembre del 2005. Se revisaron todas las historias, 89 en total y se seleccionaron 57 que presentaban la información completa. Para efectos de tabulación se utilizó la base de datos en Fox pro 7.0 y los datos se analizaron posteriormente en Stata 9.0.

Se tuvieron en cuenta las variables demográficas, la información clínica como etiología de la pancreatitis y los puntajes obtenidos de APACHE II al momento del ingreso a UCI, escogiéndose el peor valor durante las primeras 24 horas, la puntuación de Ranson al ingreso y a las 48 horas, la clasificación tomográfica de Balthazar, el tiempo de estancia en la unidad y como variable dependiente, la mortalidad al egreso de la unidad.

Para el análisis de la información se procedió a determinar las medidas de tendencia central y de dispersión de las variables continuas y para las variables categóricas y nominales, su frecuencia. Además, se determinó la asociación entre los marcadores y la mortalidad y finalmente, con el fin de determinar el mejor punto de corte, tanto en la sensibilidad como en la especificidad, se construyeron las curvas de características operativas del receptor para los puntajes obtenidos de APACHE II y Ranson.

Resultados

De los 57 pacientes incluidos en el estudio, 34 fueron mujeres y 23 hombres, correspondiendo a un 59,6% y 40,4% respectivamente. En 41 pacientes (71,9%) la etiología fue biliar, en dos pacientes por *Áscaris lumbricoides* (3,5%), en dos fue de origen alcohólico (3,5%), en otros dos fue postoperatoria (3,5%) y en diez de ellos (17,6%) no se identificaron factores etiológicos asociados. El 42,1%, correspondiente a 24 pacientes se clasificó como pancreatitis edematosa (pancreatitis leve) y el 57,9%, correspondiente a 33 pacientes, como pancreatitis necrótica (pancreatitis severa). La mortalidad en los 57 pacientes fue del 19,3%, correspondiendo el 54,5% al sexo masculino. La información de promedios de estancia, edad, APACHE II, Ranson al ingreso y a las 48 horas, así como la clasificación obtenida de Balthazar, se describe en la Tabla 1.

TABLA 1. Promedios de edad, estancia, APACHE II, Ranson y Balthazar

Ferritina	Hombres	Mujeres
Edad (Media)	54,6	17 - 83
Estancia	11,9	1 - 60
APACHE II	13	3 - 30
RANSON ingreso	2	0 - 5
Ranson 48 horas	2	0 - 6
Balthazar	57	%
A	8	14
B	8	14
C	16	28,1
D	14	24,6
E	11	19,3

Para determinar la asociación con la mortalidad entre las variables como edad, APACHE II, Ranson al ingreso, Ranson a las 48 horas y clasificación de Balthazar, se realizó estadística de contraste utilizando t-Student para las variables continuas y

χ^2 para las variables categóricas como se observa en la Tabla 2. Se puede observar que mientras la edad, el puntaje de APACHE II y el Ranson a las 48 horas estuvieron asociados con la mortalidad de manera significativa, la clasificación de Balthazar no mostró una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad de los pacientes al egreso de UCI.

TABLA 2. Asociación entre edad, APACHE II, Ranson y Balthazar.

VARIABLE	VIVOS	MUERTOS	P
EDAD	46	11	t-Student 0,002
APACHE II	46	11	0,000
RANSON ingreso	46	11	0,644
Ranson 48 horas	46		0,017
Balthazar		9	χ^2
A	7	1	
B	7	1	0,55
C	14	2	
D	11	3	
E	7	4	

Finalmente se realizó la curva de características operativas del receptor para determinar la capacidad de discriminación que presenta el puntaje de APACHE II y el Ranson a las 48 horas, en la predicción de la mortalidad. Como se observa en la figura 1, el APACHE II mostró un área bajo la curva de 0,847 con un I.C. 95% (0,7415-0,9541), lo cual hace referencia a una muy buena discriminación entre los que viven y mueren de acuerdo con puntaje de APACHE II. El punto de corte que evidenció una mejor discriminación fue el de APACHE II=> de 15, a partir del cual los pacientes tendrían una mayor mortalidad con un LR + de 3,1364 y un LR - de 0,2460.

Al construir la curva de características operativas del receptor para el puntaje de Ranson a las 48 horas se observó un área bajo la curva de 0,687

con un IC de (0,5518 a 0,8085), muy inferior al obtenido para el APACHE II (Figura 2). El mejor punto de corte obtenido para el puntaje de Ranson a las 48 horas, de acuerdo con los LR + de 3,4074 y LR - de 0,6389 fue de 4.

En la Figura 3 se puede observar la comparación e las curvas ROC entre APACHE II y Ranson a las 48 horas, teniendo aparentemente una mayor área bajo la curva el puntaje de APACHE II.

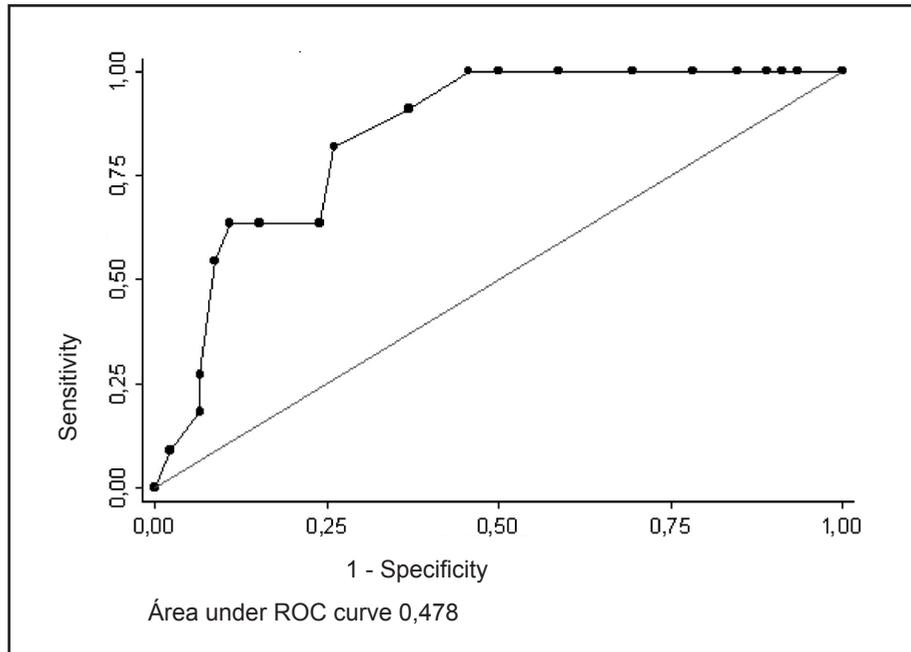


FIGURA 1. Puntaje de APACHE II y mortalidad.

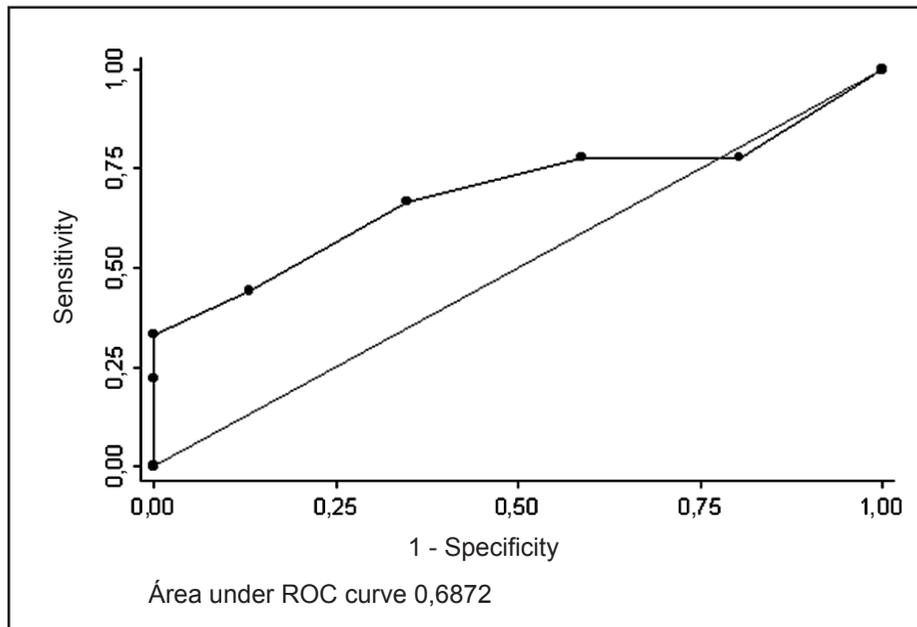


FIGURA 2. Puntaje de Ranson a las 48 horas y mortalidad.

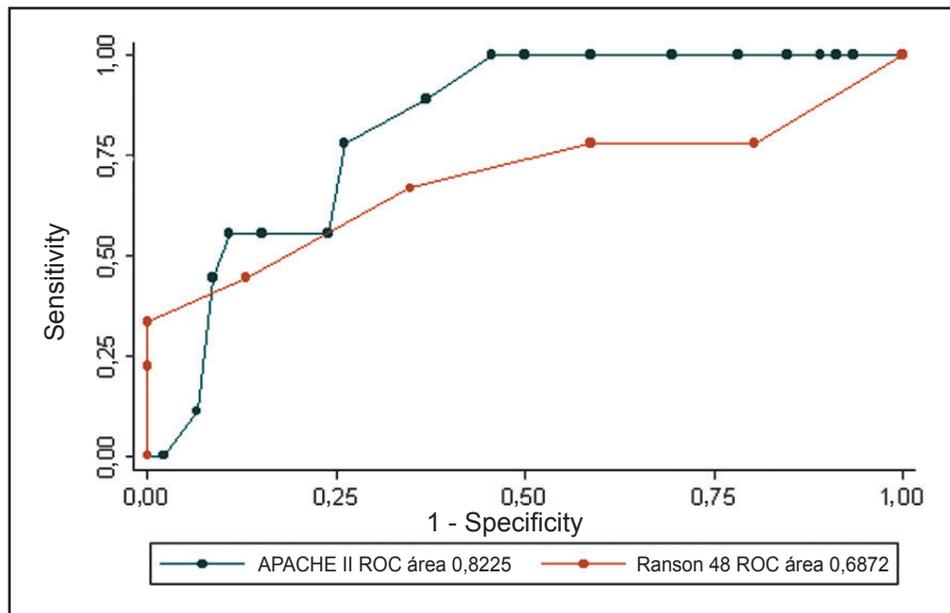


FIGURA 3. Comparación de curvas ROC. APACHE II y Ranson a las 48 horas.

En la Tabla 3 se pueden observar los valores del área bajo la curva de los puntajes de APACHE II y Ranson a las 48 horas. Al aplicar la prueba de χ^2 no se puede rechazar la hipótesis de nulidad, por lo tanto, concluimos que no existen diferencias significativas entre las dos áreas bajo la curva. A pesar de la mejor área bajo la curva del APACHE II, cuando se realiza la comparación entre las dos curvas no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, por lo cual, solo se puede asegurar que existiría una tendencia a tener mejores resultados en cuanto a la discriminación con el APACHE II.

TABLA 3. Marcadores y área bajo la curva.

Marcador	N	Área	(Intervalo de confianza 95%)	
APACHE II	55	0,82	0,70	0,94
Ranson 48h	55	0,69	0,44	0,93

$$\chi^2(1)=1,12 \quad \text{Prob}>\chi^2=0,2899$$

Como se observa en la Tabla 2, al aplicar la prueba de χ^2 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la clasificación de Balthazar y pacientes vivos y muertos.

Discusión

De acuerdo con nuestros análisis, el marcador de severidad que más fuertemente se asoció con mortalidad en los pacientes con pancreatitis aguda fue el APACHE II, hecho que se evidencia por el área bajo la curva ROC, demostrando tener una mejor discriminación entre los pacientes con pancreatitis aguda que van a morir o a vivir, al momento del egreso de la UCI. En segundo lugar estuvo el puntaje de Ranson a las 48 horas y aunque se tiene una mejor área bajo la curva del APACHE II, al comparar las dos curvas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas por lo que solo se puede afirmar que en cuanto a la discriminación, existiría una tendencia a tener mejores resultados con el APACHE II.

Al revisar la literatura médica se encuentra que la clasificación de Balthazar es el marcador de severidad que mejor predice la mortalidad en los pacientes con pancreatitis aguda, hecho que no se evidenció en nuestro estudio, probablemente porque no se tuvo en cuenta el índice de necrosis, característica que mejora ostensiblemente la sensibilidad de la clasificación de Balthazar en la predicción de la mortalidad.

El área bajo la curva ROC de la puntuación de APACHE II que se encontró fue de 0,847, área suficientemente buena para expresar una adecuada discriminación de los pacientes que van a morir por pancreatitis aguda, superior incluso a la de 0,618 encontrada en el estudio de Chatzicostas (19). En ese mismo estudio el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad del APACHE II para la predicción de la mortalidad fue el puntaje de 10, mientras que en el nuestro fue de 15, con una sensibilidad de 81,8% y una especificidad de 73,9%. La razón para elegir este punto de corte obedeció a que a partir de ese valor, en el APACHE II la probabilidad de muerte aumenta progresivamente con el puntaje y lo contrario, por debajo de ese valor, la sobrevida aumenta a medida que disminuye la puntuación.

Una limitante que se presentó en este estudio fue la pérdida de la información en un 35,2% de los pacientes, pérdida que podría acarrear sesgos, desconociéndose la dirección en que operarían.

Agradecimientos

A los doctores Ricardo Uribe, Carlos Sánchez T., Rafael Lobelo, Jaime Acosta L., Iván Baene F., Carlos Espinosa C. y Douglas Ortiz E.

Referencias

- Lipsett PA. Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: mediators, markers, or more of the same?. *Crit Care Med.* 2001;29(8):1642-4.
- Triester SL, Kowdley KV. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34(2):167-76.
- Muñoz A, Katerndahl DA. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am Fam Physician.* 2000;62 (1):164-74.
- Erwin PJ, Lewis H, Dolan S, Tobias PS, Schumann RR, Lamping N, et al. Lipopolysaccharide binding protein in acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2000;28(1):104-9.
- Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nylén ES, White JC, et al. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *Br J Surg.* 2003;90(2):197-204.
- Papachristou GI, Whitcomb DC. Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin Lab Med.* 2005;25(1):17-37.
- Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33(4):871-90.
- Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM. New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):162-70.
- Gurleyik G, Emir S, Kilicoglu G, Arman A, Saglam A. Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis. *JOP.* 2005;6(6):562-7.
- Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS. Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis: comparative analysis of the Ranson score and the APACHE III score. *Arch Surg.* 2002;137(6):730-6.
- Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(6):1309-18.
- Sandberg AA, Borgstrom A. Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible? *JOP.* 2002;3 (5):116-25.
- Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, Soravia C, Mensi N, Roth M, 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(5):612-9.
- Werner J, Hartwig W, Uhl W, Muller C, Buchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2003;3(2):115-27.
- Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):2081-5.
- Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet.* 2000;355:1924-5.
- Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vlachonikolis IG, Notas G, Mouzas I, Samonakis D, et al. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2002;25(4):331-5.
- Khan AA, Parekh D, Cho Y, Ruiz R, Selby RR, Jabbour N, et al. Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.* *Arch Surg.* 2002;137(10): 1136-40.
- 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(3):253-60.
- Leung TK, Lee CM, Lin SY, Chen HC, Wang HJ, Shen LK, et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol.* 2005;11(38):6049-52.