



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis Doctoral:

Nuevos factores predictivos de la gravedad en la Pancreatitis Aguda



Elizabeth P. Pando Rau

Director: Joaquim Balsells Valls

Co-Director y tutor: Manuel Armengol Carrasco

Universidad Aut3noma de Barcelona

Facultad de Medicina, Departamento de Cirug3a y Ciencias Morfol3gicas

Universidad Autónoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado

Departamento de Cirugía y Ciencias Morfológicas



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Tesis Doctoral

Nuevos factores predictivos de la gravedad en la Pancreatitis Aguda en el Hospital

Universitario Vall d'Hebrón

Estudiante de doctorado:

Elizabeth P. Pando Rau

Director

Joaquim Balsells Valls

Co-Director y Tutor

Manuel Armengol Carrasco

Barcelona, 2021

INDICE

<u>1</u>	<u>RESUMEN</u>	5
1.1	ANTECEDENTES	5
1.2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:	5
1.3	METODOLOGÍA:	6
1.4	RESULTADOS:	6
1.5	CONCLUSIONES:	7
<u>2</u>	<u>INTRODUCCIÓN¹</u>	9
2.1	ETIOLOGIA:	10
2.2	PRESENTACIÓN CLÍNICA:	11
2.3	FISIOPALOGÍA:	11
2.4	CLASIFICACIÓN Y PREDICCIÓN DE LA GRAVEDAD	12
2.5	ESTADO DE LA PA EN EL HOSPITAL VALL D'HEBRÓN	13
2.6	SCORES PREDICTORES DE GRAVEDAD	15
2.6.1	ROL DEL NITRÓGENO UREICO EN SANGRE (BUN) EN LA PANCREATITIS AGUDA	16
2.7	INFECCIONES EXTRAPANCREÁTICAS (IEP) EN LA PANCREATITIS AGUDA	17
<u>3</u>	<u>HIPÓTESIS</u>	20
<u>4</u>	<u>OBJETIVOS</u>	21
<u>5</u>	<u>METODOLOGÍA</u>	23
5.1	TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES:	23
5.2	POBLACIÓN DE ESTUDIO:	24
5.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	24
5.3.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	24
5.3.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	25
5.4	RECOGIDA DE DATOS:	25
5.5	DEFINICIONES	26
5.6	POLÍTICA DE MANEJO DE LA PANCREATITIS AGUDA EN EL HOSPITAL VALL DE HEBRÓN	28
5.7	VARIABLES REGISTRADAS:	30
5.8	COMPLICACIONES LOCALES Y SISTÉMICAS:	30
5.9	SCORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON PA Y VALORES DE LABORATORIO EN LOS PACIENTES CON PA:	31
5.10	ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	32
5.11	ASPECTOS ÉTICOS. LIBRO DE RECOGIDA DE DATOS ELECTRÓNICA, Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	32
<u>6</u>	<u>RESULTADOS</u>	35

6.1	ARTICULO 1. EARLY CHANGES IN BLOOD UREA NITROGEN (BUN) CAN PREDICT MORTALITY IN ACUTE PANCREATITIS: COMPARATIVE STUDY BETWEEN BISAP SCORE, APACHE-II, AND OTHER LABORATORY MARKERS—A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY. CANADIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY.	35
6.1.1	<i>RESULTADOS GENERALES</i>	35
6.1.2	<i>ANÁLISIS UNIVARIADO:</i>	37
6.1.3	<i>ANÁLISIS MULTIVARIADO</i>	38
6.1.4	<i>ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD:</i>	39
6.1.5	<i>ANÁLISIS DE AUC Y CURVAS ROC</i>	40
6.2	ARTÍCULO 2: THE ROLE OF EXTRA-PANCREATIC INFECTIONS IN THE PREDICTION OF SEVERITY AND LOCAL COMPLICATIONS IN ACUTE PANCREATITIS. PANCREATOLOGY.	42
6.2.1	<i>RESULTADOS GENERALES</i>	42
6.2.2	<i>FACTORES DE RIESGO PARA IEP:</i>	44
6.2.3	<i>ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA COMPLICACIONES DE LA PA Y MORTALIDAD:</i>	44
6.2.4	<i>ANÁLISIS DEL AUC:</i>	44
6.2.5	<i>TEMPORALIDAD DE LA APARICIÓN DE IEP EN RELACIÓN A LA INP CONFIRMADA Y A LA SOSPECHA DE INP.</i>	45
7	<u>DISCUSIÓN</u>	48
7.1	DISCUSIÓN, ARTICULO 1.	48
7.2	DISCUSIÓN ARTÍCULO 2:	52
7.3	CONTRIBUCIÓN DE AMBOS ARTICULOS A LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA TESIS.	57
8	<u>CONCLUSIONES</u>	60
9	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	62
10	<u>AGRADECIMIENTOS</u>	68
11	<u>ANEXOS</u>	73
11.1	ARTICULO 1	73
11.2	ARTICULO 2	96

RESUMEN

1 Resumen

1.1 Antecedentes

La Pancreatitis aguda (PA) representa una patología con incidencia en aumento en los países desarrollados, y que cursa con una elevada morbilidad y mortalidad en los casos graves, entre 20%-40% según las series reportadas. Hasta el momento no existe el 'score' predictivo ideal de gravedad de la PA, por lo que en el mejor de los casos se tiene un valor predictivo positivo del 75% a la admisión del paciente, siendo necesario la búsqueda de nuevos factores predictivos de la gravedad de la PA en fases precoces.

1.2 Hipótesis y Objetivos:

Esta tesis doctoral tiene como objetivo determinar nuevos factores pronóstico y de riesgo de complicaciones y mortalidad en la pancreatitis aguda. Se investigará el rol de los cambios en los valores de BUN (*Blood urea nitrogen*, de sus siglas en inglés) desde el ingreso del paciente, comparándolo con el score BISAP, APACHE-II, así como otros scores reconocidos de predicción de mal pronóstico en la PA tales como: la hemoconcentración, la proteína C-reactiva, entre otros. A su vez, planteamos un análisis del rol de las infecciones extra pancreáticas (IEP) para predecir severidad de la PA y de la infección de la necrosis, así como cuales son los factores implicados en la ocurrencia de dichas IEP.

1.3 Metodología:

Para ello se realizará un estudio observacional de tipo prospectivo de los pacientes que ingresan a nuestro centro con diagnóstico de PA, se recogen además de las variables a estudiar, las variables demográficas, radiológicas y de manejo clínico relativas a la PA.

Posteriormente se realizará el análisis de los datos aplicando pruebas paramétricas o no paramétricas en el caso de no cumplir con una distribución normal de los casos, así como el cálculo de la sensibilidad y especificidad y análisis multivariado y el área bajo la curva ROC (AUC).

1.4 Resultados:

El incremento en el BUN a las 24 h fue el único score relacionado con la mortalidad en el análisis multivariado (OR: 12.7; CI 95%: 4.2-16.63). En el análisis comparativo del AUC, el incremento en el BUN a las 24 h, fue un test preciso para la predicción de la mortalidad (AUC: 0.842) y el fracaso multi-orgánico persistente (AUC: 0.828), similar al score BISAP (AUC: 0.836 and 0.850) y APACHE-II (AUC: 0.756 and 0.741).

Se registraron 44 (25%) casos de IEP en nuestra cohorte de pacientes con PA. El uso de nutrición parenteral (NPT) (OR:9.2 CI95%: 3.3-25.7), el score APACHE-II>8 (OR:6.2 CI95%:2.48-15.54) y el SIRS persistente durante la primera semana (OR:2.9 CI95%: 1.1-7.8), fueron factores de riesgo relacionados al desarrollo de IEP. La bacteriemia, en relación a otras IEP, mostró la mejor capacidad de predicción de fallo orgánico persistente, (AUC:0.76, IC95%:0.64-0.88), admisión a UCI (AUC:0.80 IC95%:0.65-0.94), y para la mortalidad (AUC:0.73 CI95%:0.54-0.91); así como para las complicaciones locales, incluyendo la infección de la necrosis pancreática (INP)

(AUC:0.72 CI95%:0.53-0.92). En el análisis multivariado, los factores de riesgo para INP fueron infección pulmonar (OR:6.25 CI95%1.1-35.7 p=0.039) y NPT (OR:22.0CI95%:2.4-205.8, p=0.007), y para la mortalidad fueron, el SIRS persistente en la primera semana (OR: 22.9 CI95%: 2.6-203.7, p=0.005) y la infección pulmonar (OR: 9.7 CI95%: 1.7-53.8).

1.5 Conclusiones:

El incremento del BUN a las 24 h es un test rápido y eficiente en la predicción de mortalidad y fracaso multi-orgánico persistente en los pacientes con PA. En nuestro estudio las IEP, jugaron un rol importante en la predicción de la gravedad y en el desarrollo de complicaciones en los pacienes con PA.

INTRODUCCION

2 Introducción¹

La pancreatitis aguda (PA) es una patología prevalente en la mayoría de países europeos, en España se registran entre 25-50 casos / 100,000 habitantes ² , siendo una de las más altas de Europa, junto con el Reino Unido donde se registran cerca de 75/100,000 habitantes al año. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años ^{3,4}. Además de la elevada tasa de hospitalización de cerca del 100% de todos los casos registrados y de una elevada mortalidad en los casos graves, entre el 20%-40% según las series descritas ^{5, 6}.

De acuerdo a la clasificación de Atlanta del 2012, la PA se puede estratificar en tres grupos: PA leve a la que no presenta fallo orgánico ni complicaciones locales, PA moderada-grave a la que presenta fallo orgánico transitorio (menor a 48 horas) y/o complicaciones locales (coleciones peripancreáticas y/o necrosis intra o extra pancreática) o sistémicas, y PA grave a aquella con fallo orgánico persistente (más de 48 horas) con o sin complicaciones sistémicas asociadas.

Además del impacto sanitario, existe un impacto económico considerable, con consumo de recursos hospitalarios de alta complejidad, tales como cuidados intensivos, terapias complejas endoscópicas e intervenciones quirúrgicas, que incrementa el gasto sanitario. El coste total hospitalario y coste de pérdida de producción por paciente en promedio es de €5,100 ± 2,400 para PA leve y € 28,200 ± 38,100 para PA grave por hospitalización ^{7, 8, 9}.

2.1 Etiología:

En la mayoría de los países occidentales, la litiasis biliar y/o el barro biliar son la causa más frecuente (hasta el 80%) de la PA ^{10, 11}. El alcohol es la segunda causa más frecuente en un 10-15% de los casos. Entre las causas menos frecuentes de PA se encuentran los medicamentos, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, la hipercalcemia, la hipertrigliceridemia, la PA post cirugía y los traumatismos abdominales. La pancreatitis aguda idiopática (PAI) ocurre en alrededor del 16-26% de los pacientes. Según se ha reportado en la literatura hasta en un 60% de los pacientes con

PAI, la ultrasonografía endoscópica puede establecer la etiología. Esto incluye la detección de microlitiasis o de barro biliar (41%), pancreatitis crónica o tumores pancreáticos hasta en el 7% de los casos de PAI ¹². La PA, tanto alcohólica como no alcohólica, también puede evolucionar hacia una pancreatitis crónica. Esta progresión puede estar relacionada con mutaciones genéticas en el gen de la proteasa (PRSS1) que puede presentar una mutación autosómica dominante. Otras mutaciones identificadas que aumentan el riesgo de PC son las mutaciones en los genes CFTR, SPINK1 y CTSC ^{12, 13}.

En casos menos frecuentes, la PA puede ser el primer síntoma de debút en pacientes con cáncer de páncreas ¹⁰. Recientemente se ha reportado que existe un riesgo del 0,4% de ocurrencia de cáncer de páncreas tras el primer episodio de PA. La mediana de tiempo entre el primer episodio de PA y la detección del cáncer de páncreas, en pacientes sin pancreatitis crónica, fue de 12 meses, por lo que en los casos de PAI que tras un diagnóstico exhaustivo no se detecta una causa determinada se realizar un seguimiento con ultrasonografía endoscópica y tomografía computarizada ¹⁴⁻¹⁶.

2.2 Presentación clínica:

El síntoma típico de presentación de la PA es el dolor abdominal intenso en hemiabdomen superior, generalmente de aparición repentina, que puede estar asociado a vómitos. El dolor suele irradiarse a la espalda. La mayoría de los pacientes acuden a urgencias en las 12-24 horas siguientes al inicio de los síntomas. El examen físico revela sensibilidad a la exploración abdominal en la región epigástrica, con signos de irritabilidad peritoneal en algunos casos.

2.3 Fisiopatología:

Tras la necrosis de las células acinares pancreáticas, se produce una liberación de enzimas pancreáticas activadas en el intersticio celular, lo que activa los mecanismos locales de vasoconstricción-dilatación. A continuación, se produce una infiltración de células inflamatorias en el parénquima pancreático con el consiguiente aumento de la necrosis celular.

En las formas más graves de PA, se desarrolla una respuesta celular y humoral agresiva, similar a la del shock séptico, los traumatismos múltiples y las quemaduras extensas. La magnitud y la continuación de estos eventos se atribuyen al desarrollo del SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), que podría conllevar a un fallo

multiorgánico en el 30% de los pacientes. Entre los mediadores implicados se encuentran varias citoquinas, como la interleucina-1 (IL-1), la IL-6, la IL-8, el TNF (factor de necrosis tumoral), el PAF (factor de activación plaquetaria). Todos estos

mediadores están notablemente elevados en las primeras 24 horas de la enfermedad, asociados a una disminución de las citoquinas antiinflamatorias (IL-2, IL-10). Como resultado, se produce la activación de neutrófilos, monocitos, linfocitos, plaquetas y células endoteliales. Se produce un aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular e integrinas en los neutrófilos, lo que favorece el daño de órganos distantes (especialmente a nivel pulmonar), apareciendo leucocitos polimorfonucleares que provocan una amplia destrucción tisular ^{17, 18}.

Además, en los últimos años ha cobrado interés el "concepto intestino-linfa", como factor que contribuye al fallo multiorgánico sistémico en la AP mediado por un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal, favoreciendo la translocación de mastocitos y factores tóxicos intestinales a través de la circulación por el conducto torácico, en fases tempranas, promoviendo el síndrome de disfunción multiorgánica ¹⁹.

2.4 Clasificación y predicción de la gravedad

Diagnóstico según la Clasificación de Atlanta Revisada (RAC) de 2012: el diagnóstico de PA requiere al menos dos de los siguientes tres criterios: (1) dolor abdominal compatible con pancreatitis, (2) amilasa y/o lipasa sérica de al menos tres veces mayor que el límite superior del valor normal, o (3) hallazgos consistentes con pancreatitis aguda por imágenes (TAC con contraste (CECT), RMN o ecografía) ²⁰.

La gravedad de la PA se clasifica como leve, moderada o grave: a) leve cuando no hay complicaciones locales o sistémicas; b) moderada en caso de complicaciones locales (p. ej., acumulación de líquido peripancreático) o sistémicas (p. ej., exacerbación de una

enfermedad crónica) o insuficiencia orgánica transitoria (48 horas); y c) grave en caso de insuficiencia orgánica persistente (más de 48 horas).

2.5 Estado de la PA en el Hospital Vall d'Hebrón

En el marco de este proyecto de tesis se realizó inicialmente una revisión retrospectiva de los ingresos registrados con diagnóstico PA en nuestro Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante en el periodo 1 noviembre 2014 – 31 octubre 2015, donde de un total de 1338 ingresos, 146 casos (11%) correspondieron a pacientes con diagnóstico de PA, con una media de estancia hospitalaria de 13,7 días (+/- 17,2). Respecto a la clasificación de la gravedad según los criterios de Atlanta, 106 casos (72,6%) fueron leves, 22 casos (15%) moderado-graves y 18 (12%) graves. Siendo la estancia hospitalaria de 22,6 días (+/- 17,4DS) en los casos moderados-graves y de 38.9 días (+/- 31DS¹) en los casos graves. La mortalidad global en toda la serie fue del 5,5% (8/146), pero cuando se excluyen los casos leves la mortalidad asciende al 20% (8/40), llegando a ser del 44,4% (8/18) en los casos de PA grave. En el 25.3% (37/146) se realizó algún procedimiento, siendo la colecistectomía el más frecuente (13,6%), seguido de Colangiografía pancreato-retrograda endoscópica (CPRE) (6,16%) y de necrosectomía quirúrgica (4,1%). Ver Tabla 1.

¹ DS: Desviación estandar.

**Tabla 1. Epidemiología de la PA en la Unidad de Cirugía
Hepatobiliopancreática del Hospital Vall de Hebrón. Periodo anual: 1
noviembre 2014 - 31 octubre 2015**

	n (%)	Gravedad de la PA según Atlanta 2012			valor p
		Moderado-			
		Leve n (%)	Grave n (%)	Grave n (%)	
Total, ingresos con diagnóstico de PA	146 (100)	106 (72)	22 (15)	18 (12)	
Sexo					0,015 ^a
Femenino	60 (41)	69 (65)	7 (32)	10 (56)	
Masculino	86 (59)	37 (35)	15 (68)	8 (44)	
Edad por rango (años +/- DS)					0,425 ^a
Menores de 50	14,5 +/- 22	24 (22,6)	4 (18,2)	4 (22,2)	
De 51 a 75	14,75 +/- 18	39 (36,8)	7 (31,8)	10 (55,6)	
mayores de 75	12,4 +/- 12	43 (40,6)	11 (50)	4 (22,2)	
Tipo de procedimiento realizado					0,000 ^a
Ningún procedimiento	109 (75)	82 (77,4)	16 (72,7)	11 (61,1)	
Colecistectomía	20 (14)	6 (5,7)	3 (13,6)	0	
CPRE	9 (6)	17 (16)	3 (13,6)	0	
Necrosectomía pancreática	6 (4)	0	0	6 (33,3)	
Otros	2 (1)	1 (0,9)	0	1 (5,6)	
Estancia hospitalaria, días +/- DS (min-máx.)	13,7 +/- 17,2 (1-94)	7,7 +/- 5,7 (1-33)	22,2 +/- 17 (5-79)	38,9 +/- 31 (1-94)	0,000 ^b
Mortalidad	8 (5,47)	0	0	8 (44,4)	

DS: desviación standard, PA: Pancreatitis aguda, a: Test de Chi cuadrado, b: Test de Anova.

Si bien es cierto los resultados de nuestra serie son muy similares a lo reportado en la literatura^{4, 10, 11, 21}, no deja de ser relevante que a pesar de tratarse de las décadas de avances en el manejo de esta enfermedad y de su manejo en centros altamente especializados, la tasa de mortalidad en el grupo de PA grave sigue siendo elevada (44.4%), así como de la necesidad de intervención sobre la necrosis infectada (33.3%).

Por todo ello resulta de interés identificar nuevos factores de riesgo que predispongan al desarrollo de complicaciones en la PA y que incrementen la mortalidad.

2.6 Scores predictores de gravedad

Por ello a lo largo de los años se han desarrollado '*scores*' predictivos de gravedad de la PA, orientados a optimizar el tratamiento en fases precoces de la enfermedad evitando la progresión hacia el fallo orgánico o aparición de infección de la necrosis.

Entre los métodos para predecir la gravedad de la PA hay varias puntuaciones clínicas y de laboratorio. Una de las más utilizadas es la puntuación APACHE-II (Acute physiology and chronic health evaluation II), en la que un valor igual o superior a 8 se considera un alto riesgo de desarrollar una PA grave. Otros son la puntuación BISAP (Bedside index for severity AP), la puntuación Ranson, la puntuación Glasgow/Imrie modificada, la presencia de SIRS, el valor de la proteína C reactiva (35-38). Las guías de tratamiento de la IAP/APA aconsejan el uso de los criterios de SIRS, el cual se define como 2 o más de los siguientes criterios: (1) temperatura $< 36\text{ C}$ ($96,8\text{ F}$) o $>38\text{ C}$ ($100,4\text{ F}$), (2) frecuencia cardiaca $>90/\text{min}$, (3) frecuencia respiratoria $>20/\text{min}$, y (4) glóbulos blancos $<4 \times 10^9/\text{L}$ o $>12 \times 10^9/^{22}$.

Sin embargo, la sensibilidad y el valor predictivo positivo de los '*scores*' actuales no demuestra superioridad entre ellos, y los más prometedores hasta el momento suelen ser scores invasivos o que requieren pruebas diagnósticas radiológicas, tales como el score APACHEII o BISAP respectivamente, por lo que sigue siendo necesario la búsqueda

del 'score' predictivo ideal, el cual debe cumplir las características de ser fácil de realizar y de disponibilidad inmediata.

En un estudio prospectivo recientemente publicado²³, la sensibilidad y valor predictivo positivo de los 'scores' más usados fueron: APACHEII: 81% y 26,2%; Ranson: 85,7% y 44,3%; BISAP²: 61,9% y 25%; Índice de Severidad Tomográfico (IST): 66,7% y 23,3%; y Proteína C Reactiva (PCR): 53,3% y 66,7% respectivamente. El problema radica en que la sensibilidad de los 'scores' clásicos para diagnosticar la gravedad en las primeras 24 horas de enfermedad no es mayor del 75% en las mejores series, y que esta sensibilidad aumenta días después de instaurada la PA, cuando el paciente ya está más deteriorado, además, que por otro lado para el cálculo de dichos 'scores', se requieren análisis complejos invasivos en casos como la gasometría arterial en el APACHE^{24, 25, 26}

2.6.1 Rol del nitrógeno ureico en sangre (BUN) en la pancreatitis aguda

Recientemente los cambios en el nitrógeno ureico en sangre (BUN de sus siglas en inglés; *blood urea nitrogen*), han ganado interés debido a su alta sensibilidad en predecir la severidad y mortalidad de la AP.²⁷⁻³¹, al ser un test rápido y fiable que se puede realizar a la admisión del paciente. Sin embargo, pocos estudios han comparado las variaciones del BUN respecto a otros scores esenciales y válidos tales como el score BISAP o APACHE-II, mostrando resultados contradictorios.^{27, 30-34}.

El incremento en el BUN (azoemia) en pacientes con PA se explica debido a un mecanismo de daño renal agudo el cual es consecuencia de: a) la pérdida de volumen intravascular, debido a la extravasación de fluidos hacia el intersticio, en relación a la

² BISAP: de las siglas en inglés: "Bedside index for severity in acute pancreatitis"

respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) ^{27, 30, 35}, y b) a un mecanismo de daño renal directo, el cual ocurre en la PA y se ve favorecido por la liberación de enzimas pancreáticas actividad tales como tripsina, quimotripsina, así como mediadores inflamatorios y citoquinas (TNF-alfa, IL-8, IL-6 y IL-1 beta)³⁶.

2.7 Infecciones extrapancreáticas (IEP) en la pancreatitis aguda

Las infecciones extra pancreáticas (IEP) son una complicación frecuente en la PA, la bacteriemia, las infecciones pulmonares, las infecciones del tracto urinario y las relacionadas con infecciones del catéter venoso central son las más frecuentes. Se asume que la co-existencia de las infecciones extra pancreáticas va a empeorar el pronóstico de la enfermedad, siendo un factor que favorecerá al empeoramiento del fallo de órgano en el caso que este ocurra, o incrementando el riesgo de sepsis, o incluso, desarrollando una infección secundaria de la necrosis debido a la IEP. En la literatura existen resultados contradictorios respecto esta hipótesis ^{37, 38}.

La translocación bacteriana desde la luz intestinal es el mecanismo de infección de la necrosis pancreática (INP) más reconocido, y se le ha relacionado con la disrupción de la barrera intestinal que ocurre en los pacientes con PA ^{39, 40}. La vía hematógena se plantea como otra fuente de infección secundaria de la necrosis. Este mecanismo de infección ha sido reproducido con éxito en el modelo animal ⁴⁰, pero no existen reportes suficientes en la práctica clínica al respecto.

Por otro lado, publicaciones previas, han reportando una alta incidencia de infecciones pulmonares y bacteriemias en pacientes con infección de la necrosis pancreática, y que

en ambos casos esto suele ocurrir antes del diagnóstico de infección de la necrosis pancreática, relacionándose a su vez a altas tasas de mortalidad y fracaso orgánico persistente en pacientes con PA grave³⁷

Por lo tanto, existe un creciente interés de identificar nuevos factores pronósticos de la gravedad en la pancreatitis aguda, y de ese modo conocer que pacientes se beneficiarían de un tratamiento intensivo precoz, y de estrategias de prevención de las complicaciones, con la consecuente reducción de la morbilidad y mortalidad y de la estancia hospitalaria, teniendo en cuenta la alta prevalencia de dicha patología en nuestro centro.

Hipótesis y Objetivos

3 Hipótesis

- Los cambios en el BUN en las primeras 24 horas desde el ingreso del paciente a urgencias es un marcador de riesgo asociado a mortalidad y gravedad en los pacientes con PA.
- La presencia de infecciones extra pancreáticas es un factor de riesgo que se asocia a mortalidad y severidad de la PA, así como a la infección de la necrosis pancreática.

4 Objetivos

1. Explorar el rol de los cambios en los valores del BUN desde el ingreso del paciente, en la evolución de la PA, comparándolo con el score BISAP, APACHE-II, así como otros scores reconocidos de predicción de mal pronóstico de la PA tales como la hemoconcentración, la proteína C-reactiva, entre otros.
2. Analizar el rol de las infecciones extra pancreáticas para predecir la mortalidad y severidad de la PA, así como su relación con la infección de la necrosis. Determinar cuales son los factores asociados a la aparición de las infecciones extra pancreáticas.

METODOLOGIA

5 Metodología

5.1 Tesis por compendio de publicaciones:

Esta tesis se basa en dos artículos originales, los cuales pretenden dar una respuesta al problema actual de nuevos factores de riesgo y al rol de las infecciones extrapancreáticas en el pronóstico de la PA.

El primer artículo publicado en la revista *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, es un estudio de una cohorte de nuestro centro de pacientes con PA, en donde se analiza diversos marcadores de riesgo conocidos (APACHE-II, BISAP, proteína-C reactiva, etc), en comparación con el BUN y con sus cambios en las primeras 24 horas. Se realiza un análisis univariado y multivariado de regresión logística, además de un estudio de predicción del área bajo la curva (AUC). Como característica a destacar en esta publicación es el hecho que uno de los objetivos principales es estudiar la relación de dichos factores incluidos el BUN con la **mortalidad**, a diferencia de estudios previos en la literatura que sólo evalúan la capacidad del BUN en predecir la pancreatitis aguda grave según los criterios de Atlanta. y no la mortalidad

El segundo artículo publicado en la revista *Pancreatology*, se enfoca en describir con detalle todas las infecciones extrapancreáticas (IEP) y su relación con las complicaciones en la PA. A su vez, explora cuál es la línea temporal de aparición de dichas infecciones extrapancreáticas en relación a uno de los eventos más relevantes en el curso de la PA: la infección de la necrosis pancreática y cuál es la relación entre los diferentes microorganismos aislados en cada caso. Por otro lado, se exploran cuáles son

los potenciales factores asociados a la aparición de IEP, con el objetivo de identificar estrategias de prevención de las mismas.

5.2 Población de estudio:

Este estudio es un estudio prospectivo, observacional, no intervencionista de los pacientes ingresados con diagnóstico de PA en el Hospital Vall de Hebrón desde noviembre del año 2015. Este estudio se realiza dentro de la práctica clínica habitual del Hospital Vall de Hebrón.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

5.3.1 Criterios de inclusión:

Se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Aguda según la definición de Atlanta 2012, que requiere al menos dos de los siguientes criterios:

1. Dolor abdominal típico irradiado,
2. Niveles de lipasa o amilasa elevados tres veces más del valor normal,
3. Estudio tomográfico con contraste compatible con hallazgos radiológicos de pancreatitis; tales como: Incremento del tamaño de la glándula pancreática en asociación a cambios de trabeculación de la grasa peri pancreática, necrosis intra pancreática o extra pancreática o formación de colecciones peri pancreáticas de cualquier evolución.

5.3.2 Criterios de exclusión:

Pacientes con diagnóstico de PA y coexistencia de otra complicación mayor cuyo origen no es la PA en si misma, tal como: hemorragia digestiva alta que requiere procedimiento invasivo radiológico o quirúrgico, perforación duodenal demostrada por tomografía, cuadro clínico o hallazgo intraoperatorio, o perforación de la vía biliar, de origen quirúrgico, endoscópico, u otra etiología no relacionada con la PA: tal como neoplasia, patología infecciosa grave, etc.

Cuando la etiología de la PA es la hipoperfusión de órganos en el contexto de las siguientes patologías: una sepsis grave de otra causa inicial diferente a la PA, disección de aorta abdominal, o trombosis de arteria mesentérica y/o tronco celiaco, debido a que la evolución clínica del paciente se verá influenciada en mayor parte por la patología de base y no por la PA, lo cual representaría un sesgo de inclusión.

Para el estudio del BUN como score de riesgo. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedad renal crónica en estadios III-IV, pacientes con más de 96 horas de intervalo de tiempo entre el inicio del dolor y el ingreso, y pacientes transferidos de otros hospitales.

5.4 Recogida de datos:

La introducción de los datos se realizará desde el día del ingreso del enfermo a urgencias hasta el alta hospitalaria, con un seguimiento diario por parte del investigador principal e investigadores secundarios de este estudio, y sin tomar parte del manejo clínico o cambiar la estrategia terapéutica del equipo médico tratante, limitándose a la

recopilación de las variables del estudio, todas las cuales se generan producto de la práctica de manejo y seguimiento clínico habitual durante el curso de la PA durante el ingreso hospitalario del paciente. No se realiza ninguna intervención específica en los pacientes para este estudio.

Se registran todos los datos del manejo clínico y quirúrgico del enfermo, así como las complicaciones y tratamientos farmacológicos, endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos instaurados.

Intervención del estudio: No se realiza ninguna intervención específica en los pacientes para este estudio, únicamente se recopilan los datos del manejo clínico habitual en estos pacientes.

5.5 Definiciones

BUN: concentración de nitrógeno ureico en sangre (de las siglas en inglés “blood urea nitrogen”) medido en mg/dl.

Infecciones extra pancreáticas (IEP): Las infecciones extra pancreáticas analizadas fueron: bacteriemia, infección pulmonar, infección del tracto urinario e infección de catéter venoso central. La infección extra pancreática se definió como la positividad para bacterias o levaduras en un cultivo microbiológico para muestras de sangre, orina, cultivo de aspirado traqueal o bronquial, o cultivo de punta de catéter venoso central. En los casos de bacteriemia con cultivo positivo para estafilococos coagulasa negativos, se consideró positivo solo si el segundo cultivo también era positivo. En todos los casos se registró la antibioticoterapia, el día de inicio y el motivo.

Necrosis pancreática: Se define la necrosis pancreática como: ausencia de captación del tejido pancreático en el estudio de TAC abdominal con contraste o de resonancia abdominal con contraste, así como la presencia de necrosis de la grasa extra pancreática. El protocolo de TAC abdominal para la evaluación pancreática consiste en una fase retardada tras 35 segundos de la administración de contraste oral. El estudio de TAC abdominal se realizó en al menos 24 horas desde del inicio del dolor abdominal, y de forma preferente dentro de las 72-96 horas siempre que era posible. Las complicaciones locales se definieron según la clasificación de Atlanta.

Sospecha de infección extra pancreática: Los criterios de sospecha de infecciones extra pancreáticas fueron: fiebre, aumento de PCR o leucocitos, nuevo FO o FOM, o empeoramiento de FO o FOM previo, deterioro clínico, secreciones bronquiales patológicas o hallazgos anormales en la radiografía de tórax, eritema o signos de infección en el sitio de inserción del catéter.

Sospecha infección de la necrosis pancreática (INP): Para sospecha de INP; se suele sospechar a las 4 semanas de inicio del cuadro clínico de PA. Los criterios de sospecha de INP son: sepsis persistente sin origen extra pancreático conocido, a pesar de punción con aguja fina negativa para gérmenes; pacientes con necrosis pancreática con presencia de gas que presentaban descompensación clínica por fallo multi-orgánico (FOM) que no responde al soporte médico en UCI, independientemente del resultado de la punción con aguja fina.

Diagnóstico de IPN: se definió por un cultivo positivo después de la necrosectomía, ya sea por abordaje quirúrgico, radiológico o endoscópico. Es necesario obtener un cultivo

positivo definitivo (bacteriano o de hongos), de lo contrario se denomina necrosis “estéril”.

5.6 Política de manejo de la pancreatitis aguda en el Hospital Vall de Hebrón

A la llegada a urgencias a todos los pacientes se les realiza una estratificación de la gravedad de la PA. La gravedad de la pancreatitis aguda se estableció mediante la clasificación revisada de Atlanta de PA en 2012: 1) PA leve: ausencia de fracaso orgánico o complicación local o sistémica, 2) PA moderada/grave: presencia de fracaso de órgano que se resuelve en las primeras 48 horas (fallo orgánico transitorio), y / o complicaciones locales o sistémicas sin fracaso de órgano persistente (FOP). Por último, 3) PA grave: con presencia de fracaso orgánico de un único órgano persistente (FOP) o múltiple persistente (FMOP) (que no resuelve > 48 horas). El fracaso multi-orgánico se definió como una puntuación de 2 o más para uno de los tres sistemas orgánicos (renal, cardiovascular o respiratorio) utilizando el sistema de puntuación Marshall modificado⁴¹.

En los casos de sospecha de gravedad se realiza la consulta con el servicio de cuidados intensivos para valoración y traslado a su unidad. En el caso de coexistencia de colangio-pancreatitis grave se procede a realizar una colangiografía retrógrada pancreática endoscópica de forma urgente. En los casos de sospecha de colangitis no grave asociada se solicita un estudio de colangiografía para determinar la existencia de coledocolitiasis impactada.

Se realiza un TAC abdominal en la mayoría de casos como estadiaje de la enfermedad en los casos moderados-graves, o cuando existen dudas diagnósticas de la etiología de la pancreatitis aguda o como diagnóstico diferencial de otras patologías. El TAC se realiza de preferencia no antes de las 96 horas de enfermedad, salvo en casos de empeoramiento clínico.

Según nuestro protocolo de manejo institucional para PA; se instaló fluidoterapia inicial de acuerdo con las características del paciente con un objetivo de gasto urinario superior a 0,5ml / kg / hora, a base de cristaloides y soluciones fisiológicas de sodio.

Cuando existe la sospecha de IPN en las primeras etapas de la enfermedad (menos de 4 semanas), seguimos los principios de “demorar y desbridar”, mediante la administración inicial de antibióticos de amplio espectro en la etapa inicial, seguido de la realización de drenaje radiológico o endoscópico ⁴². No se utilizó antibiótico profilaxis para la prevención de infección de la necrosis pancreática.

En el caso de confirmación de la INP, se realizó un abordaje escalonado mínimamente invasivo “step up approach” (drenaje radiológico percutáneo, drenaje endoscópico, drenaje quirúrgico por abordaje retroperitoneal), dejando la cirugía como última opción en caso de fracaso de las estrategias previas. En el caso de la necrosectomía quirúrgica se prefirió la vía retroperitoneal asistida por laparoscopia (VARD) como primera opción, siempre que era posible, por sobre el abordaje clásico anterior.

En lo referente al manejo de la nutrición en los pacientes se prefiere la vía oral u enteral, siempre que era factible, en contraposición a la nutrición parenteral total, la cual se reservó para casos de fracaso de la vía oral o íleo abdominal documentado.

Con respecto al manejo del dolor se prefiere el uso de antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol, realizando un manejo escalonado en caso de refractariedad del mismo, el cual incluye el uso de derivados de opiáceos u opiáceos como último escalón.

5.7 Variables registradas:

Datos basales del paciente tales como: edad, sexo, raza, peso, talla, ASA (Clasificación del riesgo Anestésico). Se registraron enfermedades previas como diabetes mellitus, hipertensión arterial preexistente, enfermedad cardiovascular (incluyendo: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca), enfermedad pulmonar crónica (enfermedad pulmonar obstructiva o hipertensiva, diagnosticada previamente con espirometría o prueba de difusión de monóxido), enfermedad renal crónica preexistente, se registra el peso y la talla según registro de enfermería y la presencia de obesidad (IMC > 30 kg / m²).

5.8 Complicaciones locales y sistémicas:

Las complicaciones locales incluyen colecciones peri pancreáticas agudas, colecciones necróticas agudas, mientras que las complicaciones sistémicas están relacionadas con las exacerbaciones de las comorbilidades subyacentes.

Se recopilaron otros parámetros de gravedad durante el curso de la hospitalización de los pacientes, incluida la duración de la estancia hospitalaria, la mortalidad hospitalaria, la necesidad de una unidad de cuidados intensivos (UCI), la presencia y la duración del fracaso de órgano (transitorio o persistente), infección de la necrosis (cultivo necrótico positivo) o sospecha de infección de necrosis pancreática (ver definiciones a continuación) y procedimiento invasivo necesario (endoscópico, radiológico o quirúrgico).

5.9 Scores de riesgo de complicaciones en pacientes con PA y valores de laboratorio en los pacientes con PA:

Se determinó el valor del BUN, hematocrito y proteína C reactiva (PCR) al ingreso, 24 horas y 48 horas después del ingreso. Cualquier aumento en el valor de BUN o hematocrito después de 24 horas se consideró positivo para un criterio de "aumento". La puntuación APACHE-II y BISAP se determinó solo en el momento de la admisión. Se definió el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS de sus siglas en inglés *Systemic inflammatory response syndrome*) mediante si cumplía dos o más de los siguientes criterios⁴³: Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto, leucocitos en sangre periférica $>12,000/\text{mm}^3$ o $<4,000/\text{mm}^3$.

Otras determinaciones de laboratorio evaluadas fueron: proteína C reactiva (PCR), hematocrito (%), hemoglobina (gr/dl), número total de plaquetas y volumen (expresados en unidad por 10³ y centilitros respectivamente), bilirrubina total (mg/dl), fosfatasa alcalina (U/L), gammaglutamil transferasa (U/L), enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, U/l), calcio sérico (mg/dl), sodio y

potasio (mEq/l), valor del pH en sangre, lactato deshidrogenasa (U/L), creatinina sérica (mg/dl), albúmina (mg/dl) y glucosa (mg/dl), tiempo de protrombina (%), urea en sangre (mg/dl), amilasa pancreática (U/l).

5.10 Análisis estadístico:

Se realizaron análisis univariados y multivariados para explorar la asociación de cada puntuación con resultados significativos. Los valores de corte para el análisis de la sensibilidad y especificidad correspondieron al valor más alto del índice de Youden de todos los puntajes analizados. La precisión predictiva de la prueba de laboratorio y las puntuaciones se midió mediante el análisis de las características operativas del receptor (ROC) del área bajo la curva (AUC) y las pruebas de sensibilidad y especificidad con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Para comparar variables cualitativas se utilizaron pruebas de chi-cuadrado o exacta de Fisher. Se realizó una comparación del AUC utilizando la prueba de De Long. Se consideró significación estadística cuando se alcanzó el valor $<0,05$.

5.11 Aspectos éticos. Libro de recogida de datos electrónica, y procesamiento de los datos

Para lograr los objetivos del estudio se ha desarrollado una base de datos desarrollada por el autor de esta tesis usando la plataforma FileMakerPro14 para Mac OS X, posteriormente se exportan las variables de estudio a la plataforma SPSS21-27 (Licenciado para el autor de esta tesis). Todos los pacientes incluidos al estudio se someten a la codificación de sus datos personales. Esta base de datos ha sido aprobada por el comité de ética del hospital Vall de Hebrón. El estudio se llevó a cabo de conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki y las directrices de

Buenas Prácticas Clínicas. El comité de ética e investigación médica del Hospital Vall de Hebrón aprobó este estudio con el código PR (AG) 316/2016.

La base de datos consta de 10 apartados que incluyen: datos basales, datos de laboratorio (recopilados a la admisión, 24 horas, 48 horas, 72 horas, primera semana y segunda semana), datos del proceso agudo que incluyen: datos del examen físico, datos relativos al diagnóstico de la PA: datos relativos a los “scores de riesgo”, datos en relación a asociación con colangitis aguda, datos en relación a complicaciones globales, datos de cuidados intensivos (causa, tiempo de ingreso y alta), datos de resultados de cultivos microbiológicos por sistemas, datos de complicaciones precoces y su manejo, datos de resultados globales tales como: estancia hospitalaria, mortalidad, reingreso y situación al alta, datos relativos a los estudios de imágenes (TAC, scores tomográficos, evolución del TAC, RMN, ecoendoscopia si procede), datos respecto la necrosis pancreática (infección, tratamientos realizados intervencionistas, quirúrgicos, o conservadores), datos en relación al manejo nutricional del paciente, variables en relación a colangiografía pancreato-retrógrada endoscópica en los casos que se realizó, datos en relación a la colecistectomía en el mismo ingreso hospitalario y en relación al síndrome abdominal compartimental en los casos que ocurrió, finalmente se registran los casos de pancreatitis aguda recurrente. En total se han registrado 1454 variables.

RESULTADOS

6 Resultados

6.1 Artículo 1. *Early Changes in Blood Urea Nitrogen (BUN) Can Predict Mortality in Acute Pancreatitis: Comparative Study between BISAP Score, APACHE-II, and Other Laboratory Markers—A Prospective Observational Study. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology.*

6.1.1 Resultados generales

Durante el periodo de estudio se analizaron en total 459 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. De estos, fueron excluidos 49 pacientes: ocho provenían derivados de otros centros, 31 llegaron emergencias con más de 96 horas desde el inicio de los síntomas de dolor. Finalmente se analizaron 410 pacientes.

Los valores del punto de cohorte más óptimo se obtuvieron según el índice de Youden y fue de: una variación mayor de 1.87 mg/dl del BUN, una variación mayor de 0.6% para el hematocrito a las 24 horas, un valor de score de BISAP mayor o igual de 2 puntos, APACHE-II mayor de 8 puntos, un valor de hematocrito al ingreso mayor de 45% y de BUN al ingreso mayor de 23.3 mg/dl. Los valores que cumplían el índice de Youden se consideraron como “score” y los que estaban por debajo del valor de Youden se consideraron como “score” negativos. Las características basales de la población se resumen en la Tabla 2

Tabla 2. Características de la población basal de la cohorte para el estudio del BUN como “score” de riesgo de complicaciones en la PA

	n=410
Edad, media +/- DS	65.4 +/- 18.6
Sexo, masculino n (%)	209 (51)
Puntuación ASA, n (%)	
I	82 (20)
II	182 (44.4)
III	144 (35.1)
IV	2 (0.5)
IMC, mediana +/- DS	28.4 +/- 5.2
Comorbilidades	
Diabetes mellitus, n (%)	89 (21.7)
Dislipemia, n (%)	131 (32)
Enfermedad cardiovascular, n (%)	105 (25.6)
Hipertensión arterial, n (%)	222 (54.1)
Enfermedad renal crónica, n (%)	30 (7.3)
Enfermedad respiratoria crónica, n (%)	59 (14.4)
Etiología de la AP	
Biliar, n (%)	319 (77.8)
Alcohol, n (%)	40 (9.8)
Idiopática, n (%)	17 (4.1)
Post-CPRE, n (%)	13 (3.2)
Hipertrigliceridemia, n (%)	3 (0.7)
Otros, n (%)	18 (4.3)
Gravedad de la PA según la clasificación de Atlanta	
Leve, n (%)	261 (63.7)
Moderada-grave, n (%)	104 (25.8)
Grave, n (%)	45 (11)
Necrosis pancreática localización	
Necrosis intra pancreatica, n (%)	77 (18.8)
Necrosis extra-pancreática, n (%)	97 (23.7)
Scores y test de laboratorio a la admisión	
APACHE-II, media +/- DS	6.7 +/- 3.6
Score BISAP, media +/- DS	1.5 +/- 1.2
Hematocrito (%), media +/- DS	42.4 +/- 5.3
Proteína C-reactiva, mg/dl, media +/- DS	5.2 +/- 7.8
BUN mg/dl, media +/- DS	20.8 +/- 11,1
Complicaciones, n(%)	
Fallo de órgano persistente	49 (12)

Fallo multi-orgánico persistente	31 (7.6)
Infección de la necrosis pancreática	27 (6.6)
Mortalidad	23 (5.6)

DS: desviación standard, IMC: índice de masa muscular, ASA, de las siglas en inglés: American Society of Anesthesiologist, BISAP, de las siglas en inglés: bedside index severity acute pancreatitis, APACHE: de las siglas en inglés: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II, CPRE: colangiografía pancreático-retrograda endoscópica. BUN: de las siglas: blood urea nitrogen.

6.1.2 Análisis univariado:

En el análisis univariado, todas las complicaciones relacionadas a la PA analizadas fueron más frecuentes en el grupo de “scores” positivos frente al grupo de “score” negativos: tanto el aumento del hematocrito a las 24 horas, aumento del BUN a las 24 horas, APACHE-II, BISAP, hematocrito al ingreso y BUN al ingreso, con la única excepción de la PCR al ingreso. La PCR no mostró asociación con los principales resultados analizado (Tabla 3).

Los valores más altos del OR fueron para BISAP ≥ 2 y el aumento de BUN a las 24 horas respecto a las principales complicaciones de la PA incluyendo la mortalidad.

La incidencia de mortalidad para un BISAP ≥ 2 fue del 12% frente al 0,4% en el grupo BISAP < 2 (OR: 30,5; IC 95%: 4,0-228,9), y para incremento positivo de BUN a las 24 horas, encontramos un 27,7 % de incidencia de mortalidad en comparación con 1,4% en el grupo de no aumento de BUN a las 24 horas (OR: 26,0; IC 95%: 9,2–73,4).

La incidencia de fallo multi-orgánico para BISAP > 2 fue 16,3% versus 0,4% en el grupo BISAP ≤ 2 (, OR: 43,8; IC 95%: 5,9-324,6), y para el aumento del BUN a las 24 horas fue 33,8% versus 2,6% en comparación con el no aumento de BUN a las 24 horas (OR: 19,1; IC 95%: 8,2–44,1). De manera similar, la razón de probabilidades para sufrir

una PA grave fue mayor cuando se tuvo un BISAP > 2 y aumento de BUN a las 24 horas respecto a los otros “scores” analizados (Tabla 3).

Tabla 3. -Complicaciones en los pacientes con pancreatitis aguda, según valores BISAP, APACHE II, BUN, y del hematocrito.

	Incremento en el hematocrito a las 24 horas, variación >0.6%				Incremento en el BUN a las 24 horas, variación >1.87 mg/dl			
	Positivo, n=36	Negativo, n=374	p	OR	Positivo, n=65	Negativo, n=345	p	OR
Mortalidad n (%)	8 (22.2%)	15 (4%)	0.000	6.8 (2.6-17.5)	18 (27.7%)	5 (1.4%)	0.000	26.0 (9.2-73.4)
Fracaso multi-orgánico persistente, n (%)	11 (30.6%)	20 (5.3%)	0.000	7.7 (3.3-18.0)	22 (33.8%)	9 (2.6%)	0.000	19.1 (8.2-44.1)
PA grave, n (%)	11 (30.6%)	34 (9.1%)	0.001	4.4 (1.9-9.7)	25 (38.5%)	20 (5.8%)	0.000	10.1 (5.1-19.9)
	APACHEII > 8				BISAP > 2			
	Positivo, n=120	Negativo, n=290	p	OR	Positivo, n=184	Negativo, n=226	p	OR
Mortalidad n (%)	16 (13.3%)	7 (2.4%)	0.000	6.2 (2.4-15.5)	22 (12%)	1 (0.4%)	0.000	30.5 (4.0-228.9)
Fracaso multi-orgánico persistente, n (%)	21 (17.5%)	10 (3.4%)	0.000	5.9 (2.7-13.0)	30 (16.3%)	1 (0.4%)	0.000	43.8 (5.9-324.6)
PA grave, n (%)	29 (24.2%)	16 (5.5%)	0.000	5.4 (2.8-10.5)	44 (23.9%)	1 (0.4%)	0.000	70 (9.6-519.0)
	Hematocrito al ingreso > 45%				BUN a la admisión >23.3 mg/dl			
	Positivo, n=125	Negativo, n=285	p	OR	Positivo, n=124	Negativo, n=286	p	OR
Mortalidad n (%)	14 (11.2%)	9 (3.2%)	0.001	3.8 (1.6-9.1)	15 (12.1%)	8 (2.8%)	0.000	4.7 (1.9-11.6)
Fracaso multi-orgánico persistente, n (%)	20 (16%)	11 (3.9%)	0.000	4.7 (2.1-10.2)	20 (16.1%)	11 (3.8%)	0.000	4.8 (2.2-10.3)
PA grave, n (%)	24 (19.2%)	21 (7.4%)	0.000	2.9 (1.5-5.6)	33 (26.6%)	12 (4.2%)	0.000	8.2 (4.1-16.7)

BISAP, de las siglas en inglés: bedside index severity acute pancreatitis, APACHE: de las siglas en inglés: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II, BUN: de las siglas: blood urea nitrogen., PA; pancreatitis aguda,

6.1.3 Análisis multivariado

En el análisis multivariado, el aumento de BUN a las 24 horas fue el único score relacionado significativamente con la mortalidad (OR: 12,7; IC 95%: 4,1-38,2). Para el fracaso persistente multi-orgánico, encontramos que la mayoría de los scores tuvieron una asociación significativa: aumento del hematocrito a las 24 horas (OR 7,5; IC 95%:

2,3-24,2), hematocrito al ingreso > 45% (OR: 4,1; IC 95%: 1,5-11,5), siendo mayor para el aumento de BUN a las 24 horas (OR: 9,8; IC 95%: 3,8-25,3), y para BISAP > 2 (OR: 13,5; IC 95%: 1,5-115,2).

De manera similar, el análisis multivariado para PA grave mostró una asociación significativa del aumento de BUN a las 24 horas (OR: 5,1; IC 95% 2,3–11,1) y BISAP > 2 (OR: 23; IC 95%: 2,8–182), así como del valor de BUN al ingreso > 23,3 mg / dl (OR: 2,9; IC 95%: 1,2-6,9), y del aumento del hematocrito a las 24 horas (OR: 2,9; IC 95%: 1.09–8.1).

6.1.4 *Análisis de la sensibilidad y especificidad:*

La puntuación BISAP mostró la mayor sensibilidad (95,6%) pero una baja especificidad (58,1%) para predecir la mortalidad. Sin embargo, el mejor valor del índice de Youden fue para el aumento de BUN a las 24 horas ($J = 0,661$) con una sensibilidad del 78,2% y una especificidad del 87,6%, siendo superior a APACHE-II (69,5% y 73,1% para la sensibilidad y especificidad, respectivamente) y al BUN al ingreso > 23,3 mg / dl (sensibilidad: 65,2%; especificidad 71,8%).

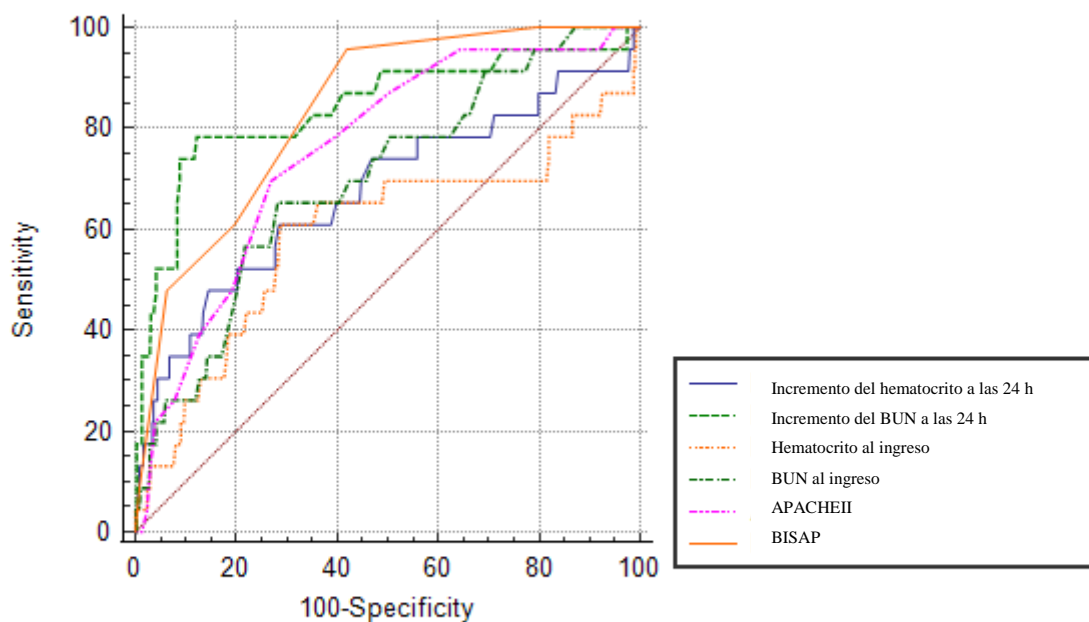
Para el fallo persistente multi-orgánico, la puntuación BISAP mostró una mayor sensibilidad (96,7%) pero una baja especificidad (59,3%). El aumento en BUN mostró una ligera ventaja tanto para la sensibilidad (70,9%) como para la especificidad (88,6%) en comparación con APACHE-II (sensibilidad 67,7%; especificidad: 73,8%) o BUN al ingreso (sensibilidad 70,9%; especificidad 68,3%).

Sin embargo, en cuanto a la predicción de PA severa, según Atlanta 2012, la puntuación BISAP mostró superioridad en sensibilidad (97,7%) en comparación con APACHE-II y el aumento de BUN a las 24 h (sensibilidad de 82,2% y 55,5%, respectivamente).

6.1.5 *Análisis de AUC y curvas ROC*

En el análisis de AUC, encontramos que el aumento de BUN a las 24 horas mostró el valor más alto de AUC (0,842) en la predicción de mortalidad, superando todos los *scores* examinados, incluyendo BISAP (AUC: 0,836), APACHE-II (AUC: 0,756), BUN al ingreso (AUC: 0,698) y variaciones del hematocrito (Tabla 3). Sin embargo, al comparar el AUC mediante la prueba de De Long, no se encontraron diferencias entre los niveles de BISAP, APACHE-II y BUN al ingreso (Figura 1).

Figura 1. Curvas ROC para mortalidad según score analizado.



En el análisis de AUC para el fallo persistente de múltiples órganos, la puntuación BISAP y el aumento de BUN a las 24 horas mostraron el valor de AUC más alto (0,850 y 0,828) seguido de APACHE-II (0,741), y no hubo diferencias significativas entre las curvas en el análisis de la prueba De Long.

Utilizando la prueba de De Long, la comparación de las AUC para la predicción de PA grave, se evidenció que el *score* de BISAP tuvo una superioridad significativa sobre APACHE-II y el aumento de BUN a las 24 h (AUC: 0,873 frente a 0,761 frente a 0,756, respectivamente).

6.2 Artículo 2: *The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. Pancreatology.*

6.2.1 Resultados generales

Durante el periodo de estudio se incluyeron de manera prospectiva un total de 176 pacientes. Las infecciones extra pancreáticas (IEP) analizadas fueron la bacteriemia, la infección pulmonar, infección de tracto urinario e infección de catéter venoso central. La incidencia de IEP fue del 25% en nuestra cohorte (44 casos). Las características de la población se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Características demográficas basales en el grupo de Infección extra pancreática presente y en el grupo de infección extra pancreática ausente.

<i>Variable</i>	Grupo de No infección extra pancreática n=132	Grupo de Infección extra pancreática n=44	<i>p value</i>
Sexo, masculino, n (%)	61 (46.2%)	27 (61.4%)	0.058
Edad, años, media (rango)	68.5 (22-96)	70.4 (17-93)	0.105 ^a
IMC kg/m2, media +/- SD	27.9 +/- 5.1	27.7 +/- 4.6	0.819 ^b
Etiología de la PA			0.820
Biliar	92 (69.7)	21 (61.4)	
Alcohol	16 (12.1%)	6 (13.6)	
Post CPRE	2 (1.5%)	1 (2.3%)	
Idiopática	15 (11.4%)	8 (18.2%)	
Otras	7 (5.4%)	2 (4.6%)	
ASA III, n (%)	36 (27.3%)	18 (40.9%)	0.321
Diabetes, n (%)	37 (28%)	10 (22.7%)	0.491
Hipertensión arterial, n (%)	56 (42.2%)	29 (65.9%)	0.006
Cardiopatía, n (%)	29 (22%)	12 (27.3%)	0.299
Enfermedad renal crónica, n (%)	11 (8.3%)	6 (13.6%)	0.225
PCR >15mg/dl a la admisión, n (%)	16 (12.1%)	10 (22.7%)	0.074

DS: desviación standard, IMC: índice de masa muscular, ASA, de las siglas en inglés: American Society of Anesthesiologist, CPRE: colangiografía pancreático-retrograda endoscópica, PCR: proteína C-reactiva, PA: pancreatitis aguda ^aKruskall-wallis test, ^bT-Student test.

La presencia de IEP se asoció una incidencia significativamente alta de complicaciones (FOP, FMOP, admisión a UCI, estancia hospitalaria prolongada) y de mortalidad en los pacientes con pancreatitis aguda comparado con el grupo que no presentó ninguna IEP, tal como se aprecia en la Tabla 2. A destacar la incidencia de un 15.9% mortalidad en el grupo de IEP versus 3% en el grupo que no presentó IEP (p=0.006).

Tabla 5. Mortalidad y morbilidad de los pacientes con pancreatitis aguda en relación a la presencia o no de infecciones extra pancreáticas.

	Infecciones extra pancreáticas (todas)		<i>p value</i>
	No n=132	Yes n=44	
Fracaso orgánico persistente	7 (5.3%)	20 (45.5%)	0.000 ^(a)
Fracaso multi-orgánico persistente	6 (4.5%)	12 (27.3%)	0.000
Admisión a UCI	1 (1.5%)	13 (29.5%)	0.000 ^(a)
Estancia hospitalaria > 20 días	20 (15.2%)	22 (50%)	0.000
Mortalidad	4 (3.0%)	7 (15.9%)	0.006

	Infección pulmonar			Bacteriemia		
	No n=168	Si n=8	<i>p</i>	No n=155	Si n=21	<i>p</i>
Fracaso orgánico persistente	20 (11.9%)	7 (87.5%)	0.000	12 (7.7%)	15 (71.4%)	0.000
Fracaso multi-orgánico persistente	11 (6.5%)	7 (87.5%)	0.000	10 (6.5%)	8 (38.1%)	0.000
Admisión a UCI	8 (4.8%)	7 (87.5%)	0.000	5 (3.2%)	10 (47.6%)	0.000
Estancia hospitalaria > 20 días	35 (20.8%)	7 (87.5%)	0.000	28 (18.1%)	14 (66.7%)	0.000 ^(a)
Mortalidad	6 (3.6%)	5 (62.5%)	0.000	5 (3.2%)	6 (28.6%)	0.000

	Infección tracto urinario			Infección catéter venoso central		
	No n=150	Si n=26	<i>p</i>	No n=165	Si n=11	<i>p</i>
Fracaso orgánico persistente	17 (11.3%)	10 (38.5%)	0.001	22 (13.3%)	5 (45.5%)	0.014
Fracaso multi-orgánico persistente	11 (7.3%)	7 (26.9%)	0.007	14 (8.5%)	4 (36.4%)	0.016
Admisión a UCI	7 (4.7%)	8 (30.8%)	0.000	9 (5.5%)	6 (54.5%)	0.000
Estancia hospitalaria > 20 días	29 (19.3%)	13 (50%)	0.001 ^(a)	32 (19.4%)	10 (90%)	0.000
Mortalidad	9 (6.0%)	2 (7.7%)	0.504	9 (5.5%)	2 (18.2%)	0.143

6.2.2 Factores de riesgo para IEP:

Dentro de los factores de riesgo asociados a la ocurrencia de IEP identificamos: uso de NPT (OR:9.2 CI95%: 3.3-25.7), score APACHE-II>8 (OR:6.2 CI95%:2.48-15.54) presencia de SIRS persistente (OR:2.9 CI95%: 1.1-7.8).

6.2.3 Análisis multivariado de los factores de riesgo para complicaciones de la PA y mortalidad:

En el análisis multivariado, los factores de riesgo para INP fueron: infección pulmonar (OR:6.25 CI95% 1.1-35.7 $p < 0.039$) y uso de NPT (OR:22.0 CI95%:2.4-205.8, $p < 0.007$).

Para mortalidad, los factores de riesgo identificados fueron: SIRS persistente (OR: 22.9 CI95%: 2.6-203.7, $p < 0.005$) e infección pulmonar (OR: 9.7 CI95%: 1.7-53.8).

6.2.4 Análisis del AUC:

La presencia de bacteriemia, tuvo un valor de AUC alto para la predicción de fracaso orgánico persistente (AUC:0.76, IC95%:0.64-0.88), admisión a cuidados (AUC:0.80 IC95%:0.65-0.94), y de mortalidad (AUC:0.73 CI95%:0.54-0.91); así como para el desarrollo de complicaciones locales, incluyendo la infección de la necrosis pancreática (AUC:0.72 CI95%:0.53-0.92).

6.2.5 Temporalidad de la aparición de IEP en relación a la INP confirmada y a la sospecha de INP.

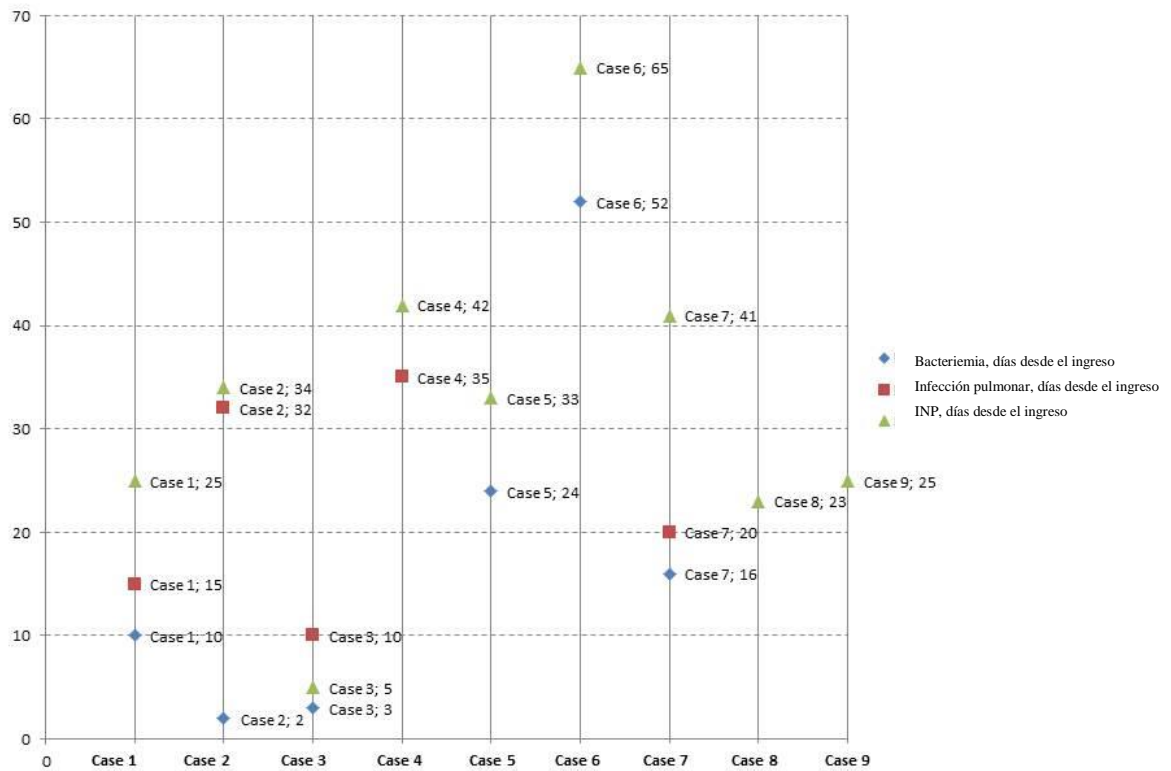
En los pacientes con INP (9 casos), analizamos la secuencia temporal de aparición de la bacteriemia y la infección pulmonar en relación al diagnóstico de INP. En dos de los 9 pacientes la INP no se relacionó a infección pulmonar ni bacteriemia. En seis casos tanto la bacteriemia como la infección pulmonar se presentaron previamente al diagnóstico de la INP, y en 1 caso la infección pulmonar se presentó después del diagnóstico de INP. En la figura 2 se detallan los casos en referencia. En los casos 1, 2, 3, 5 y 7 se identificó el mismo patógeno en los cultivos de sangre y en la INP.

En 5 de los 6 pacientes en quienes la bacteriemia precedió el diagnóstico de IPN, existió una “sospecha” de IPN, aunque no confirmada, días previos a la ocurrencia de la bacteriemia, ellos presentaron exposición precoz a potenciales focos de infección secundaria de la necrosis en fases iniciales de la enfermedad (drenaje endoscópico de colección estéril, drenaje percutáneo transhepático, sepsis por catéter con siembra abdominal, colangiografía pancreática retrógrado endoscópica).

Tres pacientes con diagnóstico de INP no presentaron episodios de bacteriemia, coincidentemente estos 3 casos no tuvieron exposición precoz a potenciales fuentes de infección secundaria de la necrosis.

La mortalidad en los pacientes con INP que tuvieron exposición previa a fuentes de infección potencial de 80% (4/5) respecto a ningún caso en quienes no presentaron exposición a fuentes de infección secundaria potencial en fases precoces.

Figura 2. Tiempo entre el diagnóstico de bacteriemia e infección pulmonar en pacientes con infección de la necrosis pancreática (INP).



DISCUSSION

7 Discusión

7.1 Discusión, Artículo 1.

Diversos estudios han propuesto al BUN como un marcador de mal pronóstico en la PA, sin embargo, hasta la fecha pocos estudios han comparado el impacto del BUN y sus variaciones con otros scores importantes en la predicción de la mortalidad y gravedad de PA, siendo el score BISAP y el score APACHE-II los más relevantes y ampliamente validados en la literatura 33, 34, 44, 45.

Por lo tanto, este estudio es relevante dado que posiciona al BUN al nivel de estos importantes scores, en la predicción de mortalidad y complicaciones, con la ventaja de ser un método más simple, rápido y ampliamente disponible.

Wu Bu y col ³¹ encontraron que el incremento del BUN a las 24 horas predecía la mortalidad de forma similar al APACHE-II ≥ 8 (AUC 0,84 frente a 0,80, respectivamente). Pocos estudios han comparado el incremento del BUN a las 24 horas con el *score* APACHE-II ≥ 8 o BISAP, con resultados contradictorios o en todo caso, no exploraron su relación con la mortalidad ^{32, 33, 44, 45}. Koutroumpakis et al. reportaron los datos recogidos en centros de gran volumen de casos de PA, identificando que los valores de BUN superiores a 20 mg/dl en el momento del ingreso predijo el fallo de órgano persistente y la PA grave, diseñando un algoritmo basado en el incremento del BUN y la hemoconcentración que se asocia con mayores tasas de mortalidad ⁴⁵.

He W y col. identificaron que el incremento del BUN a las 48 horas mostró una mejor predicción de la mortalidad, superando al APACHE-II a las 48 horas y al BISAP, entre otros scores analizados. Sin embargo, en su análisis, el BUN al ingreso o su incremento a las 24 horas no fue superior al APACHE-II ≥ 8 en cuando la predicción de la mortalidad ⁴⁴. Vasudevan y col. Identificaron que los niveles de BUN >17 mg/dl al ingreso superaron al APACHE-II y al BISAP como predictor de mortalidad en pacientes con PA; sin embargo, no exploraron las variaciones del BUN a las 24 o 48 horas ³³.

En otro estudio en el que se compararon diferentes *scores*, incluyendo el BUN >40 mg/dl al ingreso, el APACHE-II ≥ 8 y la presencia de inflamación más allá del espacio rectovesical en la tomografía computarizada, esta última obtuvo la mayor especificidad para predecir la mortalidad ³⁴.

Los cambios en el BUN reflejan un espectro de eventos esenciales en la PA, incluyendo la hemoconcentración, los cambios en la microcirculación, el incremento en el catabolismo proteico, y la disfunción renal, así, todos ellos presentes en la PA grave y siendo la última, la que explica en mayor medida el incremento del BUN en estos pacientes ^{46, 47}. A su vez, los cambios en el BUN pueden ser reflejo de una reposición inapropiada de fluidos en estos pacientes, o debido al secuestro de fluidos en el tercer espacio intersticial, lo cual es un hecho frecuente en la PA grave y en el SIRS debido a la liberación de citoquinas implicadas en la vasodilatación y shock distributivo ^{48, 49}. Todo ello, conlleva a que directa o indirectamente el incremento del BUN es un reflejo del grado de injuria renal en estos pacientes ³⁶. En nuestra cohorte, los niveles de creatinina a la admisión tuvieron una correlación directa con los niveles de BUN ($r^2 = 0.72$).

La injuria renal en los pacientes con AP implica diversos fenómenos, los cuales se retroalimentan uno al otro, incluyendo lo mencionado previamente: una depleción de volumen por extravasación al territorio intersticial mediado por citoquinas pro-inflamatorias, y por lesión directa del glomérulo mediado por citoquinas, enzimas proteasas activadas, radicales libres, etc. A su vez, la reposición de volumen iniciada en las primeras horas de ingreso de los pacientes con AP, puede ser deletérea en un contexto de sobre-reposición hídrica, empeorando el daño renal previamente iniciado por la propia AP ⁵⁰. Respecto a ello, hasta hace unos años el paradigma de “hiperhidratación” en la pancreatitis aguda había sido la norma de manejo en estos pacientes, sin embargo, recientes ensayos clínicos controlados han puesto en duda este concepto ⁵¹⁻⁵³.

Nuestros resultados son interesantes, ya que en un sub-análisis de los pacientes que presentaron signos indirectos de sobrecarga hídrica como el derrame pleural, se asociaron al incremento del BUN a las 24 horas con una mayor fuerza (OR: 3.3) que respecto a los valores de BUN al ingreso (OR: 2.6). Por lo tanto, estos resultados apoyan el hecho que la sobrecarga hídrica es un proceso evolutivo y puede influenciar en los valores del BUN.

Por otro lado, nuestro estudio tiene algunas limitaciones; una de ellas es que no se realizó una determinación cronológica del APACHE-II y del BUN más allá de las 48 h o 72 horas. A pesar de ello, consideramos que una puntuación "ideal" tiene que ser rápida, no invasiva, sencilla y preferiblemente temprana en el curso de la enfermedad.

Por todo ello, el incremento del BUN a las 24 horas, es un factor de riesgo para la mortalidad, probablemente mediado por diversos mecanismos, que incluyen la injuria renal y sobrecarga hídrica. Por ello proponemos que, la reducción de los niveles del BUN a las 24 horas sea considerado como uno de los objetivos de una reposición de fluidos adecuada en pacientes con AP en un estudio prospectivo futuro.

Así pues, el incremento en el BUN a las 24 horas debe ser considerado como un score de mal pronóstico en los pacientes con PA.

La medición del BUN es una herramienta útil, rápida, de fácil ejecución y amplia disponibilidad para su uso como marcador de gravedad en la pancreatitis aguda.

7.2 Discusión Artículo 2:

En lo referente al rol de las infecciones extra pancreáticas (IEP), los resultados de este trabajo, demostraron que la incidencia de IEP se encuentra dentro de lo reportado en la bibliografía, siendo las infecciones urinarias las más frecuentes seguidas de la bacteriemia 37, 38.

Dentro de los factores de riesgo de presentar una IEP se identificó el uso de NPT, el score APACHE-II>8 y el SIRS persistente en la primera semana de enfermedad.

En referencia a dichos factores identificados, es conocido ampliamente que el uso de NPT se ha asociado a altas tasas de infecciones sistémicas, además de las asociadas a infección de catéter venoso central en comparación al uso de nutrición enteral^{54,55}. A su vez, estos resultados están acordes a la hipótesis corroborada en diversos estudios respecto a que la NPT favorece la translocación bacteriana en comparación a la nutrición enteral, incrementando por lo tanto el riesgo de infección de la necrosis pancreática^{54,56}.

El SIRS persistente es un factor relacionado a peores resultados y altas tasas de infección en pacientes críticos, y se ha propuesto recientemente que su presencia se relaciona al desarrollo de una PA moderada-grave^{57,58}. Estos pacientes van a requerir más procedimientos invasivos, tales como ventilación mecánica, inserción de catéter urinario o de catéter venoso central, todo ello supone un riesgo de infección para este grupo de pacientes. Otra explicación sobre el mecanismo de por qué el SIRS se relaciona a más infecciones extra pancreáticas es la presencia de una alteración de la

inmunidad adaptativa e innata presentes presente en los pacientes con SIRS, lo cual predispone a un estado de inmunosupresión de estos enfermos, haciéndolos sensibles a la ocurrencia de infecciones secundarias. Diversos estudios han identificado una disminución de la activación de las células dendríticas (CD), así como la activación de CD inmaduras, favoreciendo una alteración en la detección y presentación de los patógenos en fases tempranas, contribuyendo finalmente a la inmunosupresión de los pacientes graves ⁵⁹.

En referencia a la hipótesis de este estudio, corroboramos que la ocurrencia de IEP se asoció a una alta incidencia de morbilidad y mortalidad en los pacientes con PA de manera significativa respecto a los pacientes que no presentaron IEP.

Respecto a la bacteriemia, notamos que además fue un factor predictivo de INP (AUC: 0.72) y que en los casos de INP, la bacteriemia antecedió al diagnóstico de INP en 5 de 6 casos, respecto a ello no podemos concluir que la bacteriemia fue un factor causal, por el contrario parece ser se trata de una manifestación de la INP en fases precoces, ya que todos los casos descritos tuvieron factores de riesgo para infección precoz de la necrosis pancreática, sumado al hecho que, el diagnóstico de la INP se hizo de forma tardía, debido a que se suele definir como la corroboración de patógeno aislado en cultivos microbiológicos, a pesar que existe dicha “sospecha” de INP días previos a su confirmación.

Las infecciones pulmonares se identificaron como factor de riesgo de mortalidad e INP. La infección pulmonar apareció usualmente antes que el diagnóstico de INP. Uno de los

factores que puede explicar la relación con la mortalidad es que los pacientes con PA grave e INP asociada suelen presentar fracaso de órgano único o múltiple, por lo tanto, la necesidad de ingreso en UCI y necesidad de ventilación mecánica, lo cual incrementará el riesgo de infecciones secundarias respiratorias.

Similar a la bacteriemia, la infección pulmonar precedió al diagnóstico de INP y en dos pacientes se aislaron los mismos patógenos tanto a nivel pulmonar como a nivel de la INP. Es difícil dar una explicación a la causa por la cual el germen aislado es similar tanto en casos de infección pulmonar como en INP. Probablemente exista una disposición a las infecciones pulmonares secundarias en pacientes con PA grave, debido al daño endotelial mediado por la liberación de la respuesta sistémica y de citoquinas (en especial mediada por IL-6) desde la necrosis pancreática, pero no se puede descartar que exista una vía hematogena de diseminación secundaria ^{19, 60}.

Respecto al tiempo de aparición de la sospecha de INP en seis casos la sospecha de infección de la NP se dio en fases precoces del debut de la PA (menor de 4 semanas). De estos seis casos, en 4 de ellos existió una exposición a fuentes de potencial infección secundaria de la necrosis. Sin embargo, en dos casos, no se corroboró una fuente de infección secundaria, por lo que se les catalogó de una sospecha precoz de infección de la necrosis. Basándonos en los reportes de la literatura en cuando la principal causa de INP es la translocación bacteriana, podremos sugerir que estos casos pudieron desarrollar dicha translocación en fases precoces de la PA. Es interesante mencionar que diversos autores también han reportado altas tasas de infección precoz de la necrosis ⁶¹, ⁶². Los factores que pueden explicar una infección precoz de la NP se deben

probablemente a factores locales del paciente, que incluye el estado basal de su barrera intestinal. Algunos autores han reportado altas tasas de INP en pacientes con datos de disfunción de la barrera intestinal y con presencia de disbiosis, sugiriendo que la microbiota intestinal puede jugar un rol en el desarrollo de la INP ^{60, 63, 64} !

Sobre el uso de antibióticos en nuestra cohorte, encontramos que los pacientes que desarrollaron IEP tuvieron un uso elevado de antibioticoterapia, así también, los pacientes que tuvieron la necesidad de uso de antibióticos por cualquier causa, tuvieron una incidencia mayor de mortalidad, INP y IEP. Estos hallazgos son eventos esperados en ambos casos y no se pueden sacar conclusiones de causalidad al respecto.

Cuando analizamos el rol del uso de antibióticos de forma precoz (primeras 72 horas desde el ingreso, no encontramos beneficios en lo referente a la ocurrencia de IEP o INP respecto al grupo de inicio de antibióticos más allá de las 72 horas. Sin embargo, este estudio no fue diseñado para responder esta pregunta, por lo que no es posible obtener conclusiones definitivas.

En nuestra cohorte la incidencia de gérmenes resistentes a antibióticos fue alta. Esta relativa incidencia de resistencias puede ser un factor en contra de la instauración de antibiotico-profilaxis como estrategia genérica para prevenir las IEP o la INP.

La detección precoz de las IEP, el menor uso de NPT, y las estrategias para el control del SIRS persistente, deben ser tomadas en consideración en orden de disminuir el impacto de las IEP en los pacientes con PA.

Los pacientes con potenciales fuentes de infección de la necrosis pancreática en fases precoces de la PA requieren especial atención, con una actitud más proactiva en referencia a la sospecha de infección de la necrosis pancreática.

7.3 Contribución de ambos artículos a la unidad temática de la tesis.

Los dos artículos que conforman esta tesis, se desarrollan dentro de la unidad temática de la identificación de "*Nuevos factores predictores de gravedad en la pancreatitis aguda*", dentro de los cuales se ha explorado: *la elevación del BUN a las 24 horas* y las infecciones extrapancreáticas (IEP).

En el primer artículo titulado "*Early Changes in Blood Urea Nitrogen (BUN) Can Predict Mortality in Acute Pancreatitis: Comparative Study between BISAP Score, APACHE-II, and Other Laboratory Markers—A Prospective Observational Study*", publicado en *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, se pone en relevancia que las variaciones en sangre del BUN a las 24 horas desde la admisión como un factor de riesgo para la mortalidad y complicaciones en la PA, al mismo nivel que otros scores plenamente validados tales como el score APACHE-II y BISAP, con la ventaja de ser un método de fácil determinación, no invasivo, y ampliamente disponible.

El segundo artículo, titulado "*The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis*", publicado en *Pancreatology*, es el primer artículo en la literatura que, identifica a la existencia de una IEP como factor de riesgo de complicaciones y mortalidad en la PA. Con anterioridad a esta publicación los estudios presentados eran puramente descriptivos o de cohortes retrospectivas, y de forma clásica, las investigaciones de las últimas décadas se habían enfocado en la INP, una complicación de la PA ampliamente reconocida, dejando en un plano secundario a

las IEP. Por lo que nuestra investigación pone en relevancia a las IEP y deja abierto un nuevo campo del conocimiento, en aras a la prevención de las IEP, establecer un diagnóstico precoz y un garantizar tratamiento adecuado.

Por lo tanto, ambos articulos en su conjunto cumplen con el objetivo de esta tesis doctoral, de aportar un nuevo conocimiento de los factores relacionados con la gravedad de la PA, con la finalidad de prevenir las complicaciones y de optimizar el tratamiento de las mismas en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

8 Conclusiones

La elevación del BUN a las 24 horas predijo la mortalidad, de forma similar a los scores ampliamente validados tales como el BISAP y APACHE-II. A su vez, una variación mayor de 1.87mg/dl en las primeras 24 horas se relacionó a una mayor mortalidad, fracaso orgánico persistente y desarrollo de pancreatitis aguda grave.

Las infecciones extra pancreáticas son un factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad en pacientes con PA. Dentro de los factores relacionados con la aparición de IEP se identificaron: el uso de NPT, score APACHE >8 y el SIRS persistente.

BIBLIOGRAFIA

9 Bibliografia

1. Pando E, Voermans R, van Eijck C, van Santvoort H, Besselink M. *Chapter 53. Acute pancreatitis. Mulholland & Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2021.
2. al GGe. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *Pancreatology*. 2009;9(601-614)
3. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. Nov 2006;33(4):323-30. doi:10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52
4. Agarwal S, George J, Padhan RK, et al. Reduction in mortality in severe acute pancreatitis: A time trend analysis over 16 years. *Pancreatology*. Mar-Apr 2016;16(2):194-9. doi:10.1016/j.pan.2016.01.012
5. PA B. Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepatogastroenterology*. 1991;38:116–119.
6. Büchler MW GB, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg*. 2000;232:619–626.
7. Yeh JL, Wu S Fau - Wu BU, Wu BU. Regional cost variation for acute pancreatitis in the U.S. 20140929 DCOM- 20150511 (1590-8577 (Electronic))
8. Fagenholz PJ, Fernandez-del Castillo C Fau - Harris NS, Harris Ns Fau - Pelletier AJ, Pelletier Aj Fau - Camargo CA, Jr., Camargo CA, Jr. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. 20071219 DCOM-20080129 (1536-4828 (Electronic))
9. Andersson B, Appelgren B, Sjödin V, et al. Acute pancreatitis--costs for healthcare and loss of production. *Scand J Gastroenterol*. Dec 2013;48(12):1459-65. doi:10.3109/00365521.2013.843201
10. D Y, AB L. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun 2013;144(6)doi:10.1053/j.gastro.2013.01.068
11. CF F, H Z, DJ H, RH W. The Incidence and Case-Fatality Rates of Acute Biliary, Alcoholic, and Idiopathic Pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006 Nov 2006;33(4)doi:10.1097/01.mpa.0000236727.16370.99
12. ND H, DS U, SA B, et al. The Diagnostic Work-Up and Outcomes of 'Presumed' Idiopathic Acute Pancreatitis: A Post-Hoc Analysis of a Multicentre Observational Cohort. *United European gastroenterology journal*. 2020 Apr 2020;8(3)doi:10.1177/2050640619890462
13. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. Oct 1996;14(2):141-5. doi:10.1038/ng1096-141
14. Chung SD, Chen KY, Xirasagar S, Tsai MC, Lin HC. More than 9-times increased risk for pancreatic cancer among patients with acute pancreatitis in Chinese population. *Pancreas*. Jan 2012;41(1):142-6. doi:10.1097/MPA.0b013e31822363c3

15. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, Weber-Dany B, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol*. Nov 2009;104(11):2797-805; quiz 2806. doi:10.1038/ajg.2009.405
16. Rijkers AP, Bakker OJ, Ahmed Ali U, et al. Risk of Pancreatic Cancer After a Primary Episode of Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 09 2017;46(8):1018-1022. doi:10.1097/MPA.0000000000000879
17. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1996;110(2):639-42. doi:10.1053/gast.1996.v110.agast960639
18. Pezzilli R, Bellacosa L, Felicani C. Lung injury in acute pancreatitis. *Jop*. 2009;481-4. vol. 5.
19. Elder AS, Saccone GT, Dixon DL. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms underlying augmented secondary injury. *Pancreatology*. Jan-Feb 2012;12(1):49-56. doi:10.1016/j.pan.2011.12.012
20. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. Jan 2013;62(1):102-11. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
21. Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology*. May 2019;156(7):1994-2007.e3. doi:10.1053/j.gastro.2019.01.269
22. Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. Jul-Aug 2013;13(4 Suppl 2):e1-15. doi:10.1016/j.pan.2013.07.063
23. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. Feb 28 2015;21(8):2387-94. doi:10.3748/wjg.v21.i8.2387
24. Afghani E, Pandol SJ, Shimosegawa T, et al. Acute Pancreatitis-Progress and Challenges: A Report on an International Symposium. *Pancreas*. Nov 2015;44(8):1195-210. doi:10.1097/MPA.0000000000000500
25. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. Jun 2012;142(7):1476-82; quiz e15-6. doi:10.1053/j.gastro.2012.03.005
26. Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Dig Liver Dis*. May 2014;46(5):446-51. doi:10.1016/j.dld.2014.01.158
27. WH H, Y Z, Y Z, et al. Comparison of Multifactor Scoring Systems and Single Serum Markers for the Early Prediction of the Severity of Acute Pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. Nov 2017 2017;32(11)doi:10.1111/jgh.13803
28. Vitale DS, Hornung L, Lin TK, et al. Blood Urea Nitrogen Elevation Is a Marker for Pediatric Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas*. Mar 2019;48(3):363-366. doi:10.1097/mpa.0000000000001265
29. Lin S, Hong W, Basharat Z, Wang Q, Pan J, Zhou M. Blood Urea Nitrogen as a Predictor of Severe Acute Pancreatitis Based on the Revised Atlanta Criteria: Timing of Measurement and Cutoff Points. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017doi:10.1155/2017/9592831
30. Koutroumpakis E, Wu BU, Bakker OJ, et al. Admission Hematocrit and Rise in Blood Urea Nitrogen at 24 h Outperform other Laboratory Markers in Predicting

Persistent Organ Failure and Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis: A Post Hoc Analysis of Three Large Prospective Databases. *Am J Gastroenterol*. Dec 2015;110(12):1707-16. doi:10.1038/ajg.2015.370

31. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med*. Apr 11 2011;171(7):669-76. doi:10.1001/archinternmed.2011.126

32. Valverde-Lopez F, Matas-Cobos AM, Alegria-Motte C, Jimenez-Rosales R, Ubeda-Munoz M, Redondo-Cerezo E. BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. Sep 2017;32(9):1649-1656. doi:10.1111/jgh.13763

33. Vasudevan S, Goswami P, Sonika U, Thakur B, Sreenivas V, Saraya A. Comparison of Various Scoring Systems and Biochemical Markers in Predicting the Outcome in Acute Pancreatitis. *Pancreas*. Jan 2018;47(1):65-71. doi:10.1097/mpa.0000000000000957

34. Jinno N, Hori Y, Naitoh I, et al. Predictive factors for the mortality of acute pancreatitis on admission. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221468. doi:10.1371/journal.pone.0221468

35. Kerner T, Vollmar B, Menger MD, Waldner H, Messmer K. Determinants of pancreatic microcirculation in acute pancreatitis in rats. *J Surg Res*. May 1996;62(2):165-71. doi:10.1006/jsre.1996.0190

36. Nassar T, Qunibi W. AKI Associated With Acute Pancreatitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 07/05/2019 2019;14(7)doi:10.2215/CJN.13191118

37. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*. Mar 2009;96(3):267-73. doi:10.1002/bjs.6447

38. Brown LA, Hore TA, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. A systematic review of the extra-pancreatic infectious complications in acute pancreatitis. *Pancreatol*. Nov-Dec 2014;14(6):436-43. doi:10.1016/j.pan.2014.09.010

39. Ammori BJ, Fitzgerald P, Hawkey P, McMahon MJ. The early increase in intestinal permeability and systemic endotoxin exposure in patients with severe acute pancreatitis is not associated with systemic bacterial translocation: molecular investigation of microbial DNA in the blood. *Pancreas*. Jan 2003;26(1):18-22.

40. Foitzik T, Fernandez-del Castillo C, Ferraro MJ, Mithofer K, Rattner DW, Warshaw AL. Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Ann Surg*. Aug 1995;222(2):179-85.

41. 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*. Oct 1995;23(10):1638-52.

42. Besselink MG. The 'step-up approach' to infected necrotizing pancreatitis: delay, drain, debride. *Dig Liver Dis*. Jun 2011;43(6):421-2. doi:10.1016/j.dld.2011.04.001

43. RC B, RA B, FB C, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun 1992;101(6)doi:10.1378/chest.101.6.1644

44. He WH, Zhu Y, Jin Q, et al. Comparison of multifactor scoring systems and single serum markers for the early prediction of the severity of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. Nov 2017;32(11):1895-1901. doi:10.1111/jgh.13803
45. Koutroumpakis E, Wu BU, Bakker OJ, et al. Admission Hematocrit and Rise in Blood Urea Nitrogen at 24 h Outperform other Laboratory Markers in Predicting Persistent Organ Failure and Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis: A Post Hoc Analysis of Three Large Prospective Databases. *Am J Gastroenterol*. Dec 2015;110(12):1707-16. doi:10.1038/ajg.2015.370
46. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. Jul 2009;137(1):129-35. doi:10.1053/j.gastro.2009.03.056
47. Bassi D, Kollias N, Fernandez-del Castillo C, Foitzik T, Warshaw AL, Rattner DW. Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis. *J Am Coll Surg*. Sep 1994;179(3):257-63.
48. de-Madaria E, Martínez J, Pérez-Mateo M. The dynamic nature of fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Jan 2012;10(1):95-6; author reply 96. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.020
49. Sinha A, Vazquez NQ, Faghieh M, et al. Early Predictors of Fluid Sequestration in Acute Pancreatitis: A Validation Study. *Pancreas*. Feb 2016;45(2):306-10. doi:10.1097/mpa.0000000000000444
50. Ostermann M, Straaten HMO-v, Forni LG. Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? EditorialNotes. *Critical Care*. 2015-12-27 2015;19(1):1-3. doi:doi:10.1186/s13054-015-1163-7
51. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. Sep 2013;108(9):1400-15; 1416. doi:10.1038/ajg.2013.218
52. Du XJ, Hu WM, Xia Q, et al. Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. Nov 2011;40(8):1220-5. doi:10.1097/MPA.0b013e3182217f17
53. Hotz HG, Schmidt J, Ryschich EW, et al. Isovolemic hemodilution with dextran prevents contrast medium induced impairment of pancreatic microcirculation in necrotizing pancreatitis of the rat. *Am J Surg*. Jan 1995;169(1):161-6.
54. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD002837. doi:10.1002/14651858.CD002837.pub2
55. Gerritsen A, Besselink MG, Cieslak KP, et al. Efficacy and complications of nasojejunal, jejunostomy and parenteral feeding after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. Jun 2012;16(6):1144-51. doi:10.1007/s11605-012-1887-5
56. Capurso G, Zerboni G, Signoretti M, et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. Oct 2012;46 Suppl:S46-51. doi:10.1097/MCG.0b013e3182652096
57. Kwong WT, Ondrejko A, Vege SS. Predictors and outcomes of moderately severe acute pancreatitis - Evidence to reclassify. *Pancreatology*. Aug 23 2016;doi:10.1016/j.pan.2016.08.001
58. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AF, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED

Patients With Infection. *Chest*. Mar 2017;151(3):586-596.

doi:10.1016/j.chest.2016.10.057

59. Roquilly A, Villadangos JA. The role of dendritic cell alterations in susceptibility to hospital-acquired infections during critical-illness related immunosuppression. *Mol Immunol*. Dec 2015;68(2 Pt A):120-3.

doi:10.1016/j.molimm.2015.06.030

60. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. Sep 2015;31(5):395-9. doi:10.1097/mog.000000000000195

61. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg*. 2006;23(5-6):336-44; discussion 344-5. doi:10.1159/000097949

62. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. Dec 2007;142(12):1194-201. doi:10.1001/archsurg.142.12.1194

63. Tan C, Ling Z, Huang Y, et al. Dysbiosis of Intestinal Microbiota Associated With Inflammation Involved in the Progression of Acute Pancreatitis. *Pancreas*. Aug 2015;44(6):868-75. doi:10.1097/mpa.0000000000000355

64. Signoretti M, Roggiolani R, Stornello C, Delle Fave G, Capurso G. Gut microbiota and pancreatic diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol*. Feb 24 2017;doi:10.23736/s1121-421x.17.02387-x

AGRADECIMIENTOS

10 Agradecimientos

A mi familia,

A Oriol, eres mi techo y mi hogar, gracias por tu bondad admirable y por tu eterna paciencia.

A Guadalupe, mi madre, porque eres el principal pilar de mi vida, todos mis pequeños logros son para ti y gracias a ti

A Paula, una estrella del cielo, la que me enseñó el coraje para levantarme después de cada caída.

A Carolina, porque es mi segundo pilar, y sin tu esfuerzo y sacrificio incondicional no hubiera acabado la carrera de medicina, mi deuda contigo es invaluable.

A Carmen, porque eres las paredes de mi hogar aquí en Catalunya, eres como una madre, gracias por tu incansable apoyo en todo, incluso en esta tesis.

A Braco y a Pedri, porque, aunque ellos lo ignoren, son dos pequeños seres vivos que me llenan de alegría cada día al volver a casa, y hacen que me sienta menos ser humano y mejor persona.

A los directores de esta tesis,

Al Dr. Joaquim Balsells y Dr. Manuel Armengol Carrasco, por su apoyo y por las horas de dedicación puestas en el proceso de elaboración de esta tesis.

A mis colegas médicos y amigos,

A Javier Targarona, Rafael Garatea, y al Dr. Barreda; pilares fundamentales en mi formación como cirujana pancreática, gracias por ser excelentes cirujanos y motivarme a seguir el camino del páncreas, a tal punto de cruzar el océano para lograrlo.

A Luis Poggi, maestro en toda regla. No encuentro mejor definición para el Dr. Poggi que la de un "padre cirujano", de quien he aprendido no sólo los principios de la cirugía que hasta hoy conservo, sino del arte de como ser un buen médico, y tratar a los pacientes con respeto y empatía. Nunca voy a olvidar todos sus consejos y su perfeccionismo; sus tips and tricks, sus frases célebres llenas de enseñanza, todas ellas están grabadas en mi memoria y con alegría las trasmito a las nuevas generaciones.

A Tino Fondevila, Dulce Momblán y Raúl Almenara por vuestros consejos, no sólo quirúrgicos sino también de "vida", aunque quizás no sois conscientes de ellos, para mí fueron fundamentales en mi vida profesional.

Al Servicio de Cir Hepática y Trasplantes del H. Clinic, por enseñarme los fundamentos de la cirugía HBP, y convencerme que la especialidad que había elegido era la correcta; Dr. Garcia-Valdecasas, Dr. Fuster, Tino Fondevila, David Calatayud y Joana Ferrer.

A Antonio Lacy, por enseñarme a buscar la perfección en cada acto quirúrgico de manera constante y sistemática, y la prueba de ello es el éxito en tus pacientes, uno de ellos Eduard. Siempre te estaré agradecida por habernos dado 7 años más de vida junto a él.

De forma especial a Ricard Corselles, un amigo además de un mentor, gracias por tu paciencia, amistad y consejos. Eres una gran persona que se cruzó en mi camino.

A Raquel García, por tu amistad y por estar siempre ahí para ayudarme en los momentos difíciles del residentado, fuiste mi piedra en los primeros años en Barcelona, y has sido y eres un ejemplo a seguir, como cirujana, madre y mujer que ha vencido muchos paradigmas, y obstáculos, y que ha llegado muy lejos a pesar de las dificultades. Nuestra amistad es para siempre, aunque la distancia nos separe. Ojalá vuelvas algún día.

A Oriol Crusellas, por tus enseñanzas y paciencia como R mayor, y por echarme una mano al acabar la residencia.

A mis colegas de Quirón: Alex Hugue, Elena Carles y Aurora Carrasquer (también Broggi partner), por el apoyo en el día a día y por ser grandes personas.

Olivier Busch and Marc Besselink; you gave re-birth to my passion for the pancreas. I needed to redirect my motivations and go back to the beginning of everything, to the reason why I had crossed the Atlantic years ago, you made me believe in my dreams again. You taught me the fundamentals of pancreatic surgery, which allowed me to progress in my career. Also, you showed me how important "research" is in HPB surgery. I will always be grateful for your selfless help and for sharing your knowledge with me.

A Fran Espin, eres una gran persona, siempre te voy a agradecer tus consejos al finalizar la residencia, tu tiempo en escucharme y calmar mis preocupaciones, y por supuesto te agradeceré por haber hablado de mí en el momento oportuno, sin ti lo siguiente no sería posible.

A Cristina Dopazo, por tu paciencia y bondad, por estar ahí para echarme una mano sin hacerme muchas preguntas, los días son más llevaderos contigo y espero que estés ahí siempre.

A Imma Gomez, eres excelente cirujana, madre, mujer y mejor persona. No pensé que haría amigos más allá de mis 30's, pero tu rompiste esa creencia. Gracias por estar ahí para escucharme y aconsejarme, por compartir los buenos momentos y los malos, por toda tu energía inacabable a la hora de crear conocimiento y para crecer como cirujana, yo aprendo mucho contigo y me nutro de tu vibra. Nuestra amistad ha comenzado y estará para siempre.

A Joaquín Balsells, y Ramón Charco, por vuestra infinita bondad, confianza y desprendimiento, por creer en mí sin conocerme, por dejarme crecer las alas y permitirme crecer profesionalmente. Ramón; siempre diré que eres uno de los mejores jefes que he tenido, y te agradezco haber confiado en este proyecto, a ciegas, aún recuerdo el primer día que hablé contigo y comentarte que sacaríamos una tesis, y ahora serán tres o quizás 4. Joaquín: a ti especialmente te debo mi crecimiento quirúrgico, has sido mi mentor y mi mejor partner, hemos vivido y aún nos queda por vivir muchas aventuras pancreáticas. Y ojalá el tiempo no transcurriera, pero a pesar de ello, todo lo bueno de nuestro camino nunca transcurrirá y vivirá para siempre. Siempre guardaré mi agradecimiento a vosotros.

A mis compañeros cirujanos y residentes a quien he tenido la oportunidad de aconsejar y ayudar en algún punto vuestra evolución quirúrgica, gracias por vuestra energía intensa e inacabable a la hora de embaucarse en nuestros proyectos pancreáticos (en su mayoría), por ese pequeño grano de arena depositado y por el aire fresco siempre necesario, sois y sereis excelentes cirujanos (Piero Alberti, Nuria Ortega, Anna Curell, Jimmy Hidalgo, Laura Vidal, Montse Adell, María José Gómez, Marta Barros, Carlos Petrola, Rodrigo Mata, Arturo Cirera, Nair Fernandes, Pablo Lopez, y a todos los residentes del Vall d'Hebrón, sois fantásticos!).

A todos los profesionales implicados en el manejo de la Pancreatitis aguda, Digestólogos (en especial a Xavier Molero y Stephanie Tasayco), cirujanos del servicio al cual pertenezco, de Cirugía Hepatobilio-pancreática y Trasplantes, y del servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Unidad de cuidados intensivos, Radiología, Radiología intervencionista, y Enfermería.

A mis colegas de toda la vida, a Gabriel Díaz del Gobbo, Víctor Molina, y Rocio Mendivil, por vuestra paciencia infinita y estar siempre ahí para ponerme el hombro; que hubiera hecho yo sin vuestra amistad.

Y finalmente,

A Teresa Macarulla y Helena Verdagué, Oncólogas del Hospital Vall d'Hebrón, creo que ya sabéis lo fundamental que sois en esta historia pancreática, conoceros y compartir el trabajo día a día me llena de energía para seguir remando hacia delante por el mismo objetivo.

ANEXOS

11 Anexos

11.1 Artículo 1

Early Changes in Blood Urea Nitrogen (BUN) Can Predict Mortality in Acute Pancreatitis: Comparative Study between BISAP Score, APACHE-II, and Other Laboratory Markers—A Prospective Observational Study.

Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 22 Mar 2021. Volume 2021, Article ID 6643595. Received: 09 Nov 2020 Published: 22 Mar 2021

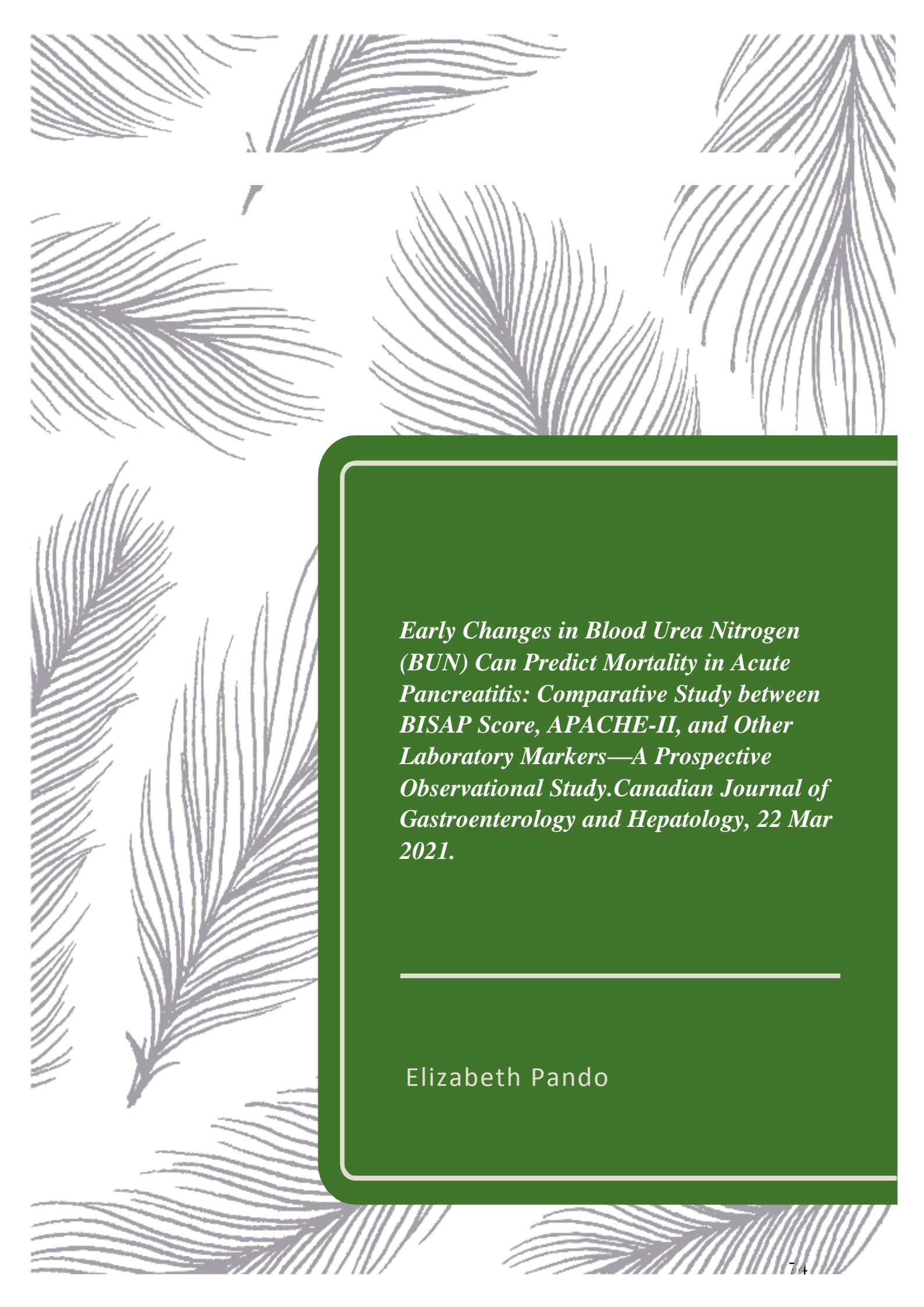
<https://doi.org/10.1155/2021/6643595>. PMID: 33824864, PMCID: PMC8007377

Elizabeth Pando, Piero Alberti, Rodrigo Mata, María José Gómez, Laura Vidal, Arturo Cirera, Cristina Dopazo, Laia Blanco, Concepción Gómez, Mireia Caralt, Joaquim Balsells, Ramón Charco

Department of Hepato-Pancreato-Biliary and Transplant Surgery, Hospital Universitari Vall D'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

[Copyright](#) © 2021 Elizabeth Pando et al.

This is an **open access article** distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Early Changes in Blood Urea Nitrogen (BUN) Can Predict Mortality in Acute Pancreatitis: Comparative Study between BISAP Score, APACHE-II, and Other Laboratory Markers—A Prospective Observational Study. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 22 Mar 2021.

Elizabeth Pando

Abstract

Background. Changes in BUN have been proposed as a risk factor for complications in acute pancreatitis (AP). Our study aimed to compare changes in BUN versus the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II score (APACHE-II), as well as other laboratory tests such as haematocrit and its variations over 24 h and C-reactive protein, in order to determine the most accurate test for predicting mortality and severity outcomes in AP. Methods. Clinical data of 410 AP patients, prospectively enrolled for study at our institution, were analyzed. We define AP according to Atlanta classification (AC) 2012. The laboratory test's predictive accuracy was measured using area-under-the-curve receiver-operating characteristics (AUC) analysis and sensitivity and specificity tests. Results. Rise in BUN was the only score related to mortality on the multivariate analysis (OR: 12.7; CI 95%: 4.2-16-.63). On the comparative analysis of AUC, the rise in BUN was an accurate test in predicting mortality (AUC: 0.842) and persisting multiorgan failure (AUC: 0.828), similar to the BISAP score (AUC: 0.836 and 0.850) and APACHE-II (AUC: 0.756 and 0.741). The BISAP score outperformed both APACHE-II and rise in BUN at 24 hours in predicting severe AP (AUC: 0.873 vs. 0.761 and 0.756, respectively). Conclusion. Rise in BUN at 24 hours is a quick and reliable test in predicting mortality and persisting multiorgan failure in AP patients.

1 Introduction

Severe acute pancreatitis (SAP) occurs in nearly 20% of acute pancreatitis (AP) patients, and it is related to higher mortality rates around 30% [1, 2]. The mortality is significantly higher in patients with necrotizing pancreatitis (NP) due to the incidence of systemic and local complications, including infection of the pancreatic necrosis in 20% of patients [2–4], and recently, our group has demonstrated that extrapancreatic infection played a role in predicting the severity and local complications in AP [5].

Mortality and severity prediction of AP remains to be a challenge. A laboratory test, easy to perform, and with good predictive power is necessary, contrary to classical invasive laboratory tests, such as APACHE-II [6–8].

Recently, the blood urea nitrogen (BUN) changes have gained interest due to its high sensibility in predicting the severity of SAP and mortality [9–13], as a rapid and straightforward test admission. However, few studies have compared it with one of the essential clinical scores such as BISAP and APACHE-II, with contradictory results [7, 9, 12–15].

The rise in BUN (azotemia) in AP patients are explained by a mechanism of acute renal injury consequence of (a) the loss of intravascular volume, due to interstitial extravasations related to the systemic inflammatory response (SIRS) [9, 12, 16] and (b) a direct renal injury mechanism, occurring in AP promoted by the releasing of activated enzymes such trypsin and chymotrypsin, inflammatory mediators, and cytokines (TNF-alpha, IL-8, IL-6, and IL-1 beta) [17].

Our study aimed to explore the role of BUN changes, compared with APACHE-II, haemoconcentration, and C-reactive protein (CRP), in predicting mortality and severity in patients diagnosed with acute pancreatitis.

2 Methods

2.1 Study Design

A prospectively single-cohort observational study of adult patients diagnosed with acute pancreatitis in a third level referral centre was designed in order to evaluate the role of BUN in mortality and severity predictor in patients with AP.

Inclusion criteria were patients with diagnostic of AP according to the 2012 Atlanta classification [4]. Exclusion criteria were patients with renal chronic disease patients at stages III-IV, patients with more than 96 hours of an interval of time between the onset of pain and admission, and transfer patients from other hospitals.

2.2 Serum Variables, BISAP, and APACHE-II Scores

BUN, haematocrit, and C-reactive protein (CRP) were determined at admission, 24 hours, and 48 hours after admission. Any increase in the value of BUN or haematocrit after 24 hours was considered as positive for a “rising” criteria. APACHE-II and BISAP score were determined at admission only [6, 12, 18–20].

2.3 Acute Pancreatitis Definitions

Acute pancreatitis severity was based on the 2012 Atlanta classification [4] as (1) mild acute pancreatitis, requires no organ failure or local or systemic complication; (2) moderately severe acute pancreatitis, requires an organ failure (OF) to be resolved within 48 h (transient organ failure and local or systemic complications without organ failure) and local or systemic complications without persistent organ failure (POF); finally, (3) severe acute pancreatitis, persistent (>48 h) single or persistent multiple organ failure (PMOF). Organ failure was defined as a score of 2 or more for one of three organs (renal, cardiovascular, or respiratory) using the modified Marshall scoring system [21].

2.4 Acute Pancreatitis Management

According to the international guidelines [22], our institutional management protocol [5] of AP included initially fluid therapy according to the patient characteristics with a goal of a urinary output of more than 0.5 ml/kg/hour, based on ringer lactate and

isotonic sodium chloride solutions. When severe AP was suspected, the patient was referred to the ICU team for management and counselling.

2.5 Pancreatic Necrosis

Definition for pancreatic necrosis was nonenhancement in pancreatic tissue after CT-contrast and also the presence of extrapancreatic fat necrosis. The CT protocol for pancreatic evaluation consists of a retarded venous phase after 35 seconds of venous contrast administration. CT scan was performed after at least 72 hours from onset of pain. Local complications were defined according to Atlanta classifications [4].

Infected pancreatic necrosis (IPN) was defined by a positive culture after surgical, radiological, or endoscopic approach.

Suspected IPN was defined in a patient with sepsis without an extrapancreatic origin of infection (catheter line infection, respiratory tract infection, and urinary tract infection), with or without finding of gas bubbles on CT scan (in patients without previous interventional procedures against digestive tract) with worsening of the clinical status. We do not use antibiotic prophylaxis for pancreatic necrosis. In the case of IPN, a step-up approach policy was carried out.

Mortality was defined as a fatality event during admission or up to 90 days after discharge.

2.6 Statistical Analysis

Univariate and multivariate analyses were performed to explore the association of every score with significant outcomes. The cutoff values corresponded to the highest value of the Youden index of every score were analyzed. The predictive accuracy of the laboratory test and scores was measured using area-under-the-curve (AUC) receiver-operating characteristics (ROC) analysis and sensitivity and specificity tests with 95% confidence interval (CI). Chi-square or Fisher's exact tests were used for comparing qualitative variables. A comparison of the AUC was performed using Delong's test. Statistical significance was considered when the value of <0.05 was achieved.

2.7 Ethics

The study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines. The Hospital Institutional Review Board approved this study with code PR (AG) 316/2016.

3 Results

From November 2015 to January 2020, a total of 459 patients met the inclusion criteria. From these, 49 patients were excluded, eighteen were transferred patients, and thirty-one arrived at the emergency department more than 96 hours after onset of abdominal pain. Finally, 410 patients were analyzed. The basal characteristics are given in Table 1.

The optimal cutoff values to consider a positive score were obtained according to the Youden index and were as follows: rise in haematocrit at 24 hours, a variation $>0.6\%$; rise in BUN at 24 hours, a variation >1.87 mg/dl; APACHE-II, >8 points; haematocrit at admission, $>45\%$; BUN at admission, >23.3 mg/dl; and BISAP score, ≥ 2 points. The cutoff values for highest sensitivity and specificity were the same for mortality, persistent multiorgan failure, and SAP. Table 2 describes the incidences of major outcomes according to a positive or negative score.

On the univariate analysis, all the major outcomes analyzed were more frequent in the group of positive scores versus negative scores: rise in haematocrit at 24 hours, rise in BUN at 24 hours, APACHE-II, BISAP, haematocrit at admission, and BUN at admission, with the only exception of C-reactive protein at admission. C-reactive protein did not show an association with the major outcomes analyzed.

BISAP ≥ 2 and rise in BUN at 24 hours showed the highest OR values on the univariate analysis for major outcomes. Incidence of mortality for a BISAP ≥ 2 was 12% versus 0.4% in the BISAP <2 group (, OR: 30.5; CI 95%: 4.0–228.9), and for a positive rise in BUN at 24 hours, we found a 27.7% of incidence of mortality compared with 1.4% with no rise in BUN at the 24 hours group (, OR: 26.0; CI 95%: 9.2–73.4). The incidence of multiorgan failure for BISAP >2 was 16.3% versus 0.4% in the BISAP ≤ 2 group (, OR: 43.8; CI 95%: 5.9–324.6), and positive rise in BUN at 24 hours was 33.8% versus 2.6%

compared with no rising in BUN at 24 hours (, OR: 19.1; CI 95%: 8.2–44.1). Similarly, the odds ratio of severe AP for BISAP >2 and rising in BUN at 24 hours were higher than the other scores analyzed (Table 2).

In the multivariate analysis, rise in BUN at 24 hours was the only score related significantly with mortality (, OR: 12.7; CI 95%: 4.1–38.2). For multiorgan persistent failure, we found that most of the scores had a significant association: rise in haematocrit at 24 hours (, OR 7.5; CI 95%: 2.3–24.2), haematocrit at admission > 45% (, OR: 4.1; CI 95%: 1.5–11.5), being higher for rising in BUN at 24 hours (, OR: 9.8; CI 95%: 3.8–25.3), and for BISAP > 2 (, OR: 13.5; CI 95%: 1.5–115.2). Similarly, the multivariate analysis for severe AP showed a significant association with rising for BUN at admission >23.3 mg/dl (, OR: 2.9; CI 95%: 1.2–6.9), rise in haematocrit at 24 hours (, OR: 2.9; CI 95%: 1.09–8.1), rising in BUN at 24 hours (, OR: 5.1; CI 95% 2.3–11.1), and BISAP > 2 (, OR: 23; CI 95%: 2.8–182).

BISAP score showed the highest sensitivity (95.6%) but low specificity (58.1%) in predicting mortality. However, the best value of the Youden index was for rise in BUN at 24 hours (J = 0.661) with a sensitivity of 78.2% and specificity of 87.6%, being higher than APACHE-II (69.5% and 73.1% for sensitivity and specificity, respectively) and BUN at admission >23.3 mg/dl (sensitivity: 65.2%; specificity 71.8%).

For persistent multiorgan failure, the BISAP score showed a higher sensitivity (96.7%) but low specificity (59.3%). Rise in BUN showed slight advantage for both sensitivity (70.9%) and specificity (88.6%) compared to APACHE (sensitivity 67.7%; specificity: 73.8%) or BUN at admission (sensitivity 70.9%; specificity 68.3%).

However, regarding severe AP prediction, according to Atlanta 2012, the BISAP score showed superiority in sensitivity (97.7%) compared with APACHE-II and rise in BUN at 24 h (sensitivity of 82.2% and 55.5%, respectively).

In the AUC analysis, we found that rise in BUN at 24 hours showed the highest value of AUC (0.842) in predicting mortality, exceeding all scores examined, including BISAP (AUC: 0.836), APACHE-II (AUC: 0.756), BUN at admission (AUC: 0.698), and haematocrit variations (Table 3). However, when comparing the AUC using the De

Long test, no differences were found between BISAP, APACHE-II, and BUN levels at admission (Figure 1). In the AUC analysis for persistent multiorgan failure, BISAP score and rise in BUN at 24 hours showed the highest AUC value (0.850 and 0.828) followed by APACHE-II (0.741), and no significant differences between curves in the De Long test analysis.

Using the De Long test, the comparison of AUCs for SAP showed that the BISAP score had significant superiority over APACHE-II and the rise in BUN at 24 h (AUC: 0.873 vs. 0.761 vs. 0.756, respectively). There was no role for haematocrit at admission, haemoconcentration variations, and CRP ≥ 15 mg/dl in predicting mortality, persistent organ failure, or persistent single organ failure or SAP in the AUC analysis.

4 Discussion

Our study found that a rise in BUN at 24 hours (a variation > 1.87 mg/dl from admission) had good sensitivity and specificity and AUC values for mortality and persistent multiorgan failure in AP similar to the BISAP score and APACHE-II. Additionally, its occurrence was related to higher mortality, multiorgan failure, and severe AP rates at the multivariate analysis.

To date, few reports had compared the BUN value and its variations with the BISAP score or APACHE-II, the most potent scores predicting mortality in acute pancreatitis [9, 12, 14, 15]. Therefore, our study adds new data supporting that rise in BUN at 24 hours is a reliable score, with reasonable accuracy in predicting mortality and severity in AP. Additionally, this is the only study in demonstrating that the rise in BUN at 24 hours has a superior sensitivity and specificity in predicting mortality compared with one of the most potent scores so far, the APACHE-II.

Wu Bu et al [13] found that the rise in BUN at 24 hours predicted mortality in a similar way to APACHE-II ≥ 8 (AUC 0.84 vs. 0.80, respectively). Few studies compared rise in BUN at 24 hours with APACHE-II ≥ 8 or BISAP score and showed contradictory conclusions or did not explore its relation with mortality [7, 9, 12, 14]. Koutroumpakis et al. reported the collected data from high volume centres. They found that BUN values

over 20 mg/dl at admission predicts POF or severe AP and designs an algorithm based on the rise in BUN and haemoconcentration associated with higher mortality rates [12].

He W et al. identified that the rise in BUN at 48 hours showed a better prediction for mortality, outperforming the APACHE-II at 48 hours and BISAP, among other scores. However, in their analysis, rise in BUN on admission or at 24 hours was not superior to the APACHE-II ≥ 8 in predicting mortality [9]. Vasudevan et al. found that BUN levels >17 mg/dl on admission was superior to the APACHE-II and BISAP in predicting mortality; however, they did not explore the BUN variations at 24 or 48 hours [14].

In another study comparing different scores, including BUN >40 mg/dl on admission, APACHE-II ≥ 8 , and the presence of inflammation beyond the rectovesical space on computed tomography, the latter obtained the highest specificity for predicting mortality [15].

Interestingly, the haemoconcentration or rise in haematocrit was not related to mortality and both were outperformed by the rise in BUN at 24 hours and the BISAP score. These results are contradictory to previous reports [12, 23].

Changes in BUN reflect a broad spectrum of essential events in AP, including haemoconcentration, microcirculatory changes, and renal impairment, as well as an increased protein catabolism. As we know, all of these are frequently associated with severe AP [24–28]. Additionally, rise in BUN could be a consequence of inappropriate fluid reposition in AP patients or fluid sequestration mechanism, being this, a frequent phenomenon in SAP due to SIRS and the release of cytokines that promotes vasodilatation and distributive shock [29, 30].

The rise in BUN is also a reflection of acute kidney injury (AKI) in patients with AP [17]. In our cohort, creatinine levels correlated positively with BUN levels at admission ($r^2 = 0.72$). The explanation for AKI in AP evolves diverse phenomena, including volume depletion due to extravasation of fluids from the vascular space, favoured by the release of inflammatory, vascular and humoral mediators, and direct glomerular injury mediated by cytokines-activated enzymes, proteases, free radicals, and others. Interestingly, fluid overload also mediates AKI in AP and in the critical care scenario [31]. In AP patients, one explanation relies on the fact that hyperfluid

reposition could predispose to compartment syndrome, diminishing renal perfusion with a consequent function impairment.

Additionally, hypervolaemia may stretch the vascular wall and worsen vascular permeability. Simultaneously, fluid overload could be a consequence of AKI, explained by the endothelial dysfunction secondary to inflammation or ischemia/toxic injury, favouring capillary leakage [32]. Consequently, the increasing azotemia (rise in BUN) in AP patients reflects renal function impairment, which could lead to or be the consequence of a fluid overload due to endothelial leakage favoured by hyperfluid reposition therapies.

It was thought that hyperfluid hydration policy in AP patients could be a better strategy in the past [33]. Regarding hyperfluid reposition in AP patients, contradictory findings have been published on the incidence of organ failure and abdominal compartment syndrome when hyperfluid resuscitation policy was installed [34, 35]. Recent data showed that hyperfluid hydration in AP increases the risk of acute kidney injury, pulmonary oedema, compartmental syndrome, sepsis, and mortality [36–42]. In this line, some studies recently explored the impact of fluid sequestration in AP, showing that its presence is related to poor outcomes, including severe AP persistent organ failure, ICU admission, or more hospital stay [43, 44].

In consequence, if AKI is suspected, hyperfluid hydration will worsen the clinical scenario. Unfortunately, the tools to guide fluid management to establish when fluid administration is no longer beneficial are inadequate. In the past, the fluid reposition based on haemoconcentration was proposed, without robust data supporting this strategy; more recently, new publications reported worse outcomes [45].

According to this, recent reports, using advanced machine-learning techniques, identified that rise in BUN concentration was a risk factor for nonvolume responsiveness in patients with suspected acute kidney injury [46]. Our study supports that the rise in BUN is a potent risk factor for mortality. Interestingly, we found a strong relationship between indirect signs of fluid overload such as pleural effusion and BUN variations, being higher for a rise in BUN at 24 hours (OR: 3.3; CI 95%: 1.8–5.9) than BUN at admission (OR: 2.6; CI 95%: 1.6–4.1). These results favour the hypothesis that fluid overload is an evolutive process and could influence BUN values.

Nevertheless, new markers are needed to identify patients who will benefit from aggressive or restrictive fluid therapy reposition. B-type natriuretic peptide (BNP) could be a potential marker in this scenario. BNP is a cardiac biomarker secreted by the ventricular myocytes in response to ventricular wall stress secondary to different causes as fluid overload. BNP-guided treatment strategy for fluid reposition had been explored in other scenarios (cardiac insufficiency, critical care patients), obtaining better clinical outcomes when compared with standard treatments [47, 48]. According to the BNP values, a strategy of fluid restriction or fluid reposition will diminish the risk of fluid overload, especially in AP patients with suspected AKI.

Based on our findings, a reduction in BUN after 24 hours should be proposed as a goal for an appropriate fluid reposition in these patients in a well-designed prospective study. Our institution had developed a research field looking for new prognostic factors in acute pancreatitis developing a dedicated prospective register of AP patients. One of our study's strengths is the fact that we only included patients from our institution, with less than 96 hours of symptoms at admission, and transferred patients were excluded. We believe these exclusion criteria could diminish the bias regarding the time when intravascular changes occur and when its treatment is applied. All our definitions were based on the current Atlanta 2012 classification criteria [4]; this is a crucial point to address due to the variability in criteria definitions of AP severity used in previous studies [13, 24, 49].

Our study has some limitations; one of these is that we did not make a timeline determination of the APACHE-II and BUN more than 48 h or 72 hours. We believe an "ideal" score needs to be fast, noninvasive, straightforward, and preferably early at the disease.

Additionally, for rising in BUN and haematocrit, any upward variation in the BUN was considered; even in the case, this variation will not exceed typical values.

Not all patients underwent an abdominal CT; given this, we did not analyze the predictive value of the scores and laboratory markers studied, regarding pancreatic necrosis occurrence.

Our study is one of the few studies on the literature that compares BUN variations with widely validated scores such as the APACHE-II and BISAP. We demonstrate the similarity of the rise in BUN at 24 h in predicted mortality, compared with BISAP or APACHE-II. The advantage of using the rise in BUN relies on the fact that it is simple, less invasive, and quickly tested, with broad availability in emergency surgical departments.

Future clinical trials need to be focused on the reduction in BUN after 24 hours as an endpoint in order to prevent AP severity and mortality.

5 Conclusions

A rise in BUN at 24 hours predicts mortality, similar to the most reliable scores, such as APACHE-II and BISAP. Monitoring BUN could help identify patients at risk of mortality with a fast and available test. A rise in BUN at 24 hours is a risk factor for significant outcomes such as mortality, multiorgan failure, and severe AP.

6 Abbreviations

BUN:	Blood urea nitrogen
APACHE-II:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II
BISAP:	Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis.

7 Data Availability

The data used to support the findings of this study are restricted by the Vall d'Hebrón Ethical Committee Board in order to protect patient privacy. The data are available from Vall d'Hebron Institute of Research, Edifici Mediterrània Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron, 119–129, 08035 Barcelona, for researchers who meet the criteria for access to confidential data.

8 Disclosure

This study is part of the Doctoral Program in Surgery and Morphologic Sciences of the Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

9 *Conflicts of Interest*

The authors declare that they have no conflicts of interest.

10 *Acknowledgments*

The authors would like to thank to Professor Cesar Gutierrez Villafuerte, Associate Professor of the Biostatistics and Epidemiology from the National University of San Marcos, Lima, Perú, for his support in reviewing the statistical methodology. This research was supported by the “Obra Social Descentralizada”-CaixaBank Foundation, Barcelona, Spain.

11 *References*

-
1. M. W. Büchler, B. Gloor, C. A. Müller, H. Friess, C. A. Seiler, and W. Uhl, “Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection,” *Annals of Surgery*, vol. 232, no. 5, pp. 619–626, 2000.
 2. J. R. Rodriguez, A. O. Razo, J. Targarona et al., “Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis,” *Annals of Surgery*, vol. 247, no. 2, pp. 294–299, 2008.
 3. D. C. Whitcomb, “Acute pancreatitis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 354, no. 20, pp. 2142–2150, 2006.
 4. P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis et al., “Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus,” *Gut*, vol. 62, no. 1, pp. 102–111, 2013.
 5. E. Pando, P. Alberti, J. Hidalgo et al., “The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis,” *Pancreatology*, vol. 18, no. 5, p. 486, 2018.
 6. G. I. Papachristou, V. Muddana, D. Yadav et al., “Comparison of BISAP, Ranson’s, Apache-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 105, no. 2, pp. 435–441, 2010.
 7. F. Valverde-López, A. M. Matas-Cobos, C. Alegría-Motte, R. Jiménez-Rosales, M. Úbeda-Muñoz, and E. Redondo-Cerezo, “BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort,” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 32, no. 9, pp. 1649–1656, 2017.

8. A. K. Khanna, S. Meher, S. Prakash 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 Surgery*, vol. 2013, p. 1, 2013.
9. W. H. He, Y. Zhu, Y. Zhu et al., “Comparison of multifactor scoring systems and single serum markers for the early prediction of the severity of acute pancreatitis,” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 32, no. 11, 2017.
10. D. S. Vitale, L. Hornung, T. K. Lin et al., “Blood urea nitrogen elevation is a marker for pediatric severe acute pancreatitis,” *Pancreas*, vol. 48, no. 3, pp. 363–366, 2019.
11. S. Lin, W. Hong, Z. Basharat, Q. Wang, J. Pan, and M. Zhou, “Blood urea nitrogen as a predictor of severe acute pancreatitis based on the revised Atlanta criteria: timing of measurement and cutoff points,” *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 2017, p. 1, 2017.
12. 5E. Koutroumpakis, B. U. Wu, O. J. Bakker et al., “Admission hematocrit and rise in blood urea nitrogen at 24 h outperform other laboratory markers in predicting persistent organ failure and pancreatic necrosis in acute pancreatitis: a post hoc analysis of three large prospective databases,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 110, no. 12, pp. 1707–1716, 2015.
13. B. U. Wu, O. J. Bakker, G. I. Papachristou et al., “Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis,” *Archives of Internal Medicine*, vol. 171, no. 7, pp. 669–676, 2011.
14. S. Vasudevan, P. Goswami, U. Sonika, B. Thakur, V. Sreenivas, and A. Saraya, “Comparison of various scoring systems and biochemical markers in predicting the outcome in acute pancreatitis,” *Pancreas*, vol. 47, no. 1, pp. 65–71, 2018.
15. N. Jinno, Y. Hori, I. Naitoh et al., “Predictive factors for the mortality of acute pancreatitis on admission,” *PLoS One*, vol. 14, no. 8, Article ID e0221468, 2019.
16. T. Kerner, B. Vollmar, M. D. Menger, H. Waldner, and K. Messmer, “Determinants of pancreatic microcirculation in acute pancreatitis in rats,” *Journal of Surgical Research*, vol. 62, no. 2, pp. 165–171, 1996.
17. T. I. Nassar and W. Y. Qunibi, “AKI associated with acute pancreatitis,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 14, no. 7, pp. 110–116, 2019.
18. J.-D. Baillargeon, J. Orav, V. Ramagopal, S. Tenner, and P. A. Banks, “Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 93, no. 11, pp. 2130–2134, 1998.

19. T. Ikeura, M. Horibe, M. Sanui et al., “Validation of the efficacy of the prognostic factor score in the Japanese severity criteria for severe acute pancreatitis: a large multicenter study,” *United European Gastroenterology Journal*, vol. 5, no. 3, p. 389, 2017.
20. B. U. Wu, R. S. Johannes, X. Sun, Y. Tabak, D. L. Conwell, and P. A. Banks, “The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study,” *Gut*, vol. 57, no. 12, p. 1698, 2008.
21. J. C. Marshall, D. J. Cook, N. V. Christou, G. R. Bernard, C. L. Sprung, and W. J. Sibbald, “Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome,” *Critical Care Medicine*, vol. 23, no. 10, pp. 1638–1652, 1995.
22. Working Group IAPAPAAPG, “IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis,” *Pancreatology*, vol. 13, no. 4, pp. e1–15, 2013.
23. P. G. Lankisch, R. Mahlke, T. Blum et al., “Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 96, no. 7, pp. 2081–2085, 2001.
24. B. U. Wu, R. S. Johannes, X. Sun, D. L. Conwell, and P. A. Banks, “Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis,” *Gastroenterology*, vol. 137, no. 1, pp. 129–135, 2009.
25. R. N. Dickerson, K. L. Vehe, J. L. Mullen, and I. D. Feurer, “Resting energy expenditure in patients with pancreatitis,” *Critical Care Medicine*, vol. 19, no. 4, pp. 484–490, 1991.
26. L. D. Plank, A. B. Connolly, and G. L. Hill, “Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis,” *Annals of Surgery*, vol. 228, no. 2, pp. 146–158, 1998.
27. E. Klar, W. Schratt, T. Foitzik, H. Buhr, C. Herfarth, and K. Messmer, “Impact of microcirculatory flow pattern changes on the development of acute edematous and necrotizing pancreatitis in rabbit pancreas,” *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 39, no. 12, pp. 2639–2644, 1994.
28. D. Bassi, N. Kollias, C. Fernandez-del Castillo, T. Foitzik, A. L. Warshaw, and D. W. Rattner, “Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis,” *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 179, no. 3, pp. 257–263, 1994.

29. E. de-Madaria, J. Martínez, and M. Pérez-Mateo, "The dynamic nature of fluid resuscitation in acute pancreatitis," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 10, no. 1, pp. 95-96, 2012.
30. A. Sinha, N. Q. Vázquez, M. Faghieh et al., "Early predictors of fluid sequestration in acute pancreatitis," *Pancreas*, vol. 45, no. 2, pp. 306–310, 2016.
31. M. Ostermann, H. M. O.-V. Straaten, and L. G. Forni, "Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence?" *Critical Care*, vol. 19, no. 1, pp. 1–3, 2015.
32. C. Daniel, B. Dirk, P. Julia, and J. Matthias, "Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx," *Critical Care*, London, UK, vol. 18, no. 5, 2014.
33. S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt, and S. S. Vege, "American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 108, no. 9, pp. 1400–1415, 2013.
34. X.-J. Du, W.-M. Hu, Q. Xia et al., "Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis," *Pancreas*, vol. 40, no. 8, pp. 1220–1225, 2011.
35. H. G. Hotz, J. Schmidt, E. W. Ryschich et al., "Isovolemic hemodilution with dextran prevents contrast medium induced impairment of pancreatic microcirculation in necrotizing pancreatitis of the rat," *The American Journal of Surgery*, vol. 169, no. 1, pp. 161–166, 1995.
36. G. Zhao, J. G. Zhang, H. S. Wu et al., "Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 19, no. 13, pp. 2044–2052, 2013.
37. B. U. Wu, J. Q. Hwang, T. H. Gardner et al., "Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 9, no. 8, pp. 710–717, 2011.
38. E. Q. Mao, J. Fei, Y. B. Peng, J. Huang, Y. Q. Tang, and S. D. Zhang, "Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis," *Chinese Medical Journal*, vol. 123, no. 13, pp. 1639–1644, 2010.
39. B. Ye, W. Mao, Y. Chen et al., "Aggressive resuscitation is associated with the development of acute kidney injury in acute pancreatitis," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 64, no. 2, 2019.

40. G. Weitz, J. Woitalla and P. Wellhöner, K. Schmidt, J. Büning, and K. Fellermann, "Detrimental effect of high volume fluid administration in acute pancreatitis—a retrospective analysis of 391 patients," *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, vol. 14, no. 6, 2014.
41. E. De-Madaria, G. Soler-Sala, J. Sánchez-Payá et al., "Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study," *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 106, no. 10, 2011.
42. M. M. Gad and C. R. Simons-Linares, "Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 26, no. 10, 2020.
43. T. Takeda, Y. Nakai, S. Mizuno et al., "Fluid sequestration is a useful parameter in the early identification of severe disease of acute pancreatitis," *Journal of Gastroenterology*, vol. 54, no. 4, 2019.
44. E. De-Madaria and P. A. Banks, N. Moya-Hoyo et al., "Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis," *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, vol. 12, no. 6, 2014.
45. L. Li, T. Jin, S. Wen et al., "Early rapid fluid therapy is associated with increased rate of noninvasive positive-pressure ventilation in hemoconcentrated patients with severe acute pancreatitis," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 65, no. 9, 2020.
46. Z. Zhang, K. M. Ho, and Y. Hong, "Machine learning for the prediction of volume responsiveness in patients with oliguric acute kidney injury in critical care," *Critical Care*, London, UK, vol. 23, no. 1, 2019.
47. A. M. Dessap, F. Roche-Campo, A. Kouatchet et al., "Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 186, no. 12, pp. 12–56, 2012.
48. M. Caprnda, A. Zulli, H. A. Shiwani et al., "The therapeutic effect of B-type natriuretic peptides in acute decompensated heart failure," *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, vol. 47, no. 7, 2020.
49. R. Talukdar, H. Nechutova, M. Clemens, and S. S. Vege, "Could rising BUN predict the future development of infected pancreatic necrosis?" *Pancreatology*, vol. 13, no. 4, pp. 355–359, 2013.

Table 1: Basal population characteristics.

Variable	n=410
Age, median +/- SD	65.4 +/- 18.6
Gender, male n(%)	209 (51)
ASA score, n(%)	
I	82 (20)
II	182 (44.4)
III	144 (35.1)
IV	2 (0.5)
BMI, median +/- SD	28.4 +/- 5.2
Comorbidities	
Diabetes mellitus, n(%)	89 (21.7)
Dyslipidemia, n (%)	131 (32)
Cardiovascular disease, n(%)	105 (25.6)
Higher blood pressure, n(%)	222 (54.1)
Renal chronic disease, n(%)	30 (7.3)
Respiratory chronic disease, n(%)	59 (14.4)
AP aetiology, n(%)	
Biliary	319 (77.8)
Alcohol	40 (9.8)
Idiopathic	17 (4.1)
Post ERCP	13 (3.2)
Hypertriglyceridemia	3 (0.7)
Others	18 (4.3)
Atlanta criteria of severity, n(%)	
Mild	261 (63.7)
Moderate	104 (25.8)
Severe	45 (11)
Pancreatic necrosis	
Intrapancreatic necrosis	77 (18.8)
Extra-pancreatic necrosis	97 (23.7)
Scores and laboratory tests at admission	
APACHE-II, mean +/- SD	6.7 +/- 3.6
BISAP score, mean +/- SD	1.5 +/- 1.2
Haematocrit (%), mean +/- SD	42.4 +/- 5.3
C-reactive protein, mg/dl, mean +/- SD	5.2 +/- 7.8
BUN mg/dl, mean +/- SD	20.8 +/- 11.1
Outcomes	
Persistent organ failure	49 (12)
Persistent multi-organ failure	31 (7.6)
Infected pancreatic necrosis	27 (6.6)
Mortality	23 (5.6)

APACHE-II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II; BUN, blood urea nitrogen, CRP: C-reactive protein, BMI, body mass index. ERCP, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. ASA, American Society of Anesthesiologist

Table 2: Outcomes of AP according BISAP, APACHE-II, BUN, and haematocrit.

	Rise in haematocrit at 24 hours, variation > 0.6%				Rise in BUN at 24 hours, variation >1.87 mg/dl			
	Positive, n=36	Negative, n=374	<i>p</i>	OR	Positive, n=65	Negative, n=345	<i>p</i>	OR
Mortality n (%)	8 (22.2%)	15 (4%)	0.000	6.8 (2.6-17.5)	18 (27.7%)	5 (1.4%)	0.000	26.0 (9.2-73.4)
Persistent multi-organ failure n (%)	11 (30.6%)	20 (5.3%)	0.000	7.7 (3.3-18.0)	22 (33.8%)	9 (2.6%)	0.000	19.1 (8.2-44.1)
Severe AP, n (%)	11 (30.6%)	34 (9.1%)	0.001	4.4 (1.9-9.7)	25 (38.5%)	20 (5.8%)	0.000	10.1 (5.1-19.9)
	APACHEII > 8				BISAP > 2			
	Positive, n=120	Negative, n=290	<i>p</i>	OR	Positive, n=184	Negative, n=226	<i>p</i>	OR
Mortality n (%)	16 (13.3%)	7 (2.4%)	0.000	6.2 (2.4-15.5)	22 (12%)	1 (0.4%)	0.000	30.5 (4.0-228.9)
Persistent multi-organ failure n (%)	21 (17.5%)	10 (3.4%)	0.000	5.9 (2.7-13.0)	30 (16.3%)	1 (0.4%)	0.000	43.8 (5.9-324.6)
Severe AP, n (%)	29 (24.2%)	16 (5.5%)	0.000	5.4 (2.8-10.5)	44 (23.9%)	1 (0.4%)	0.000	70 (9.6-519.0)
	Haematocrit at admission > 45%				BUN at admission >23.3 mg/dl			
	Positive, n=125	Negative, n=285	<i>p</i>	OR	Positive, n=124	Negative, n=286	<i>p</i>	OR
Mortality n (%)	14 (11.2%)	9 (3.2%)	0.001	3.8 (1.6-9.1)	15 (12.1%)	8 (2.8%)	0.000	4.7 (1.9-11.6)
Persistent multi-organ failure n (%)	20 (16%)	11 (3.9%)	0.000	4.7 (2.1-10.2)	20 (16.1%)	11 (3.8%)	0.000	4.8 (2.2-10.3)
Severe AP n (%)	24 (19.2%)	21 (7.4%)	0.000	2.9 (1.5-5.6)	33 (26.6%)	12 (4.2%)	0.000	8.2 (4.1-16.7)

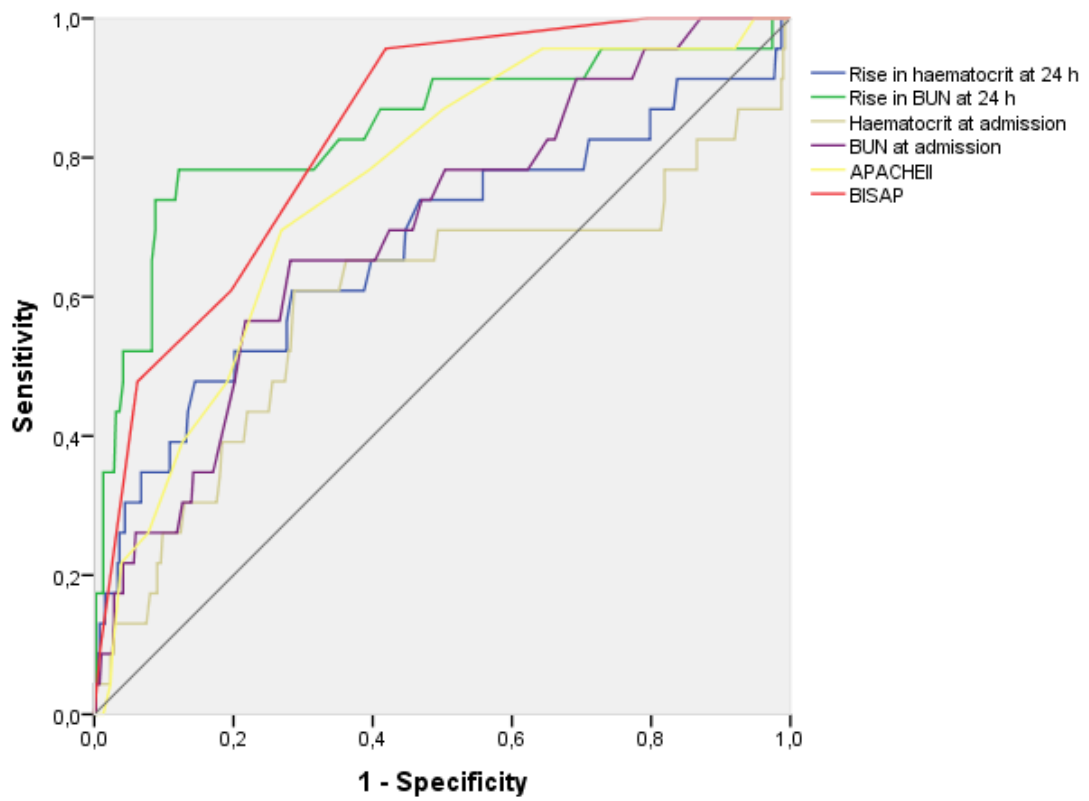
BISAP: Bedside index for severity in acute pancreatitis. APACHE-II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II; BUN, blood urea nitrogen. AP: acute pancreatitis.

Table 3: Sensitivity, specificity, and AUC values of BISAP, APACHE-II, BUN, and haematocrit regarding mortality, persisting multiorgan failure, and severe AP.

	Sensitivity (CI 95%)	Specificity (CI 95%)	AUC (CI 95%)	<i>p</i>
Mortality				
Rise in hematocrit at 24 h	47.83% (26.8%-69.4%)	85.53% (81.6%-88.9%)	0.674 (0.626-0.719)	0.0135
Rise in BUN at 24 h	78.26% (56.3%-2.5%)	87.60% (83.9%-90.7%)	0.842 (0.803-0.875)	0.0001
APACHE-II	69.57% (47.1%-86.8%)	73.13% (68.4%-77.5%)	0.756 (0.711-0.797)	<0.0001
Haematocrit at admission	60.87% (38.5%-80.3%)	71.32% (66.5%-75.8%)	0.593 (0.544-0.641)	0.223
BUN at admission	65.22% (42.7%-883.6%)	71.83% (67.1%-76.3%)	0.698 (0.651-0.742)	<0.0001
BISAP	95.65% (78.1-99.9)	58.14 (53.0-63.1)	0.836 (0.796-0.870)	<0.0001
Multiorgan persistent failure				
Rise in hematocrit at 24 h	48.39% (30.2%-66.9%)	86.28% (82.4%-89.6%)	0.678 (0.630-0.723)	0.0038
Rise in BUN at 24 h	70.97% (52%-85.8%)	88.65% (85.0%-91.7%)	0.828 (0.787-0.863)	<0.0001
APACHE-II	67.74% (48.6%-83.3%)	73.88% (69.1%-78.2%)	0.741 (0.695-0.782)	<0.0001
Admission hematocrit	67.74% (48.6%-83.3%)	69.66% (64.8%-74.2%)	0.683 (0.635-0.728)	0.0019
BUN at admission	70.97% (52.0%-85.8%)	68.34% (63.4%-73.0%)	0.721 (0.675-0.764)	<0.0001
BISAP	96.77 (83.3-99.9)	59.37 (54.2-64.4)	0.850 (0.811-0.883)	<0.0001
Atlanta Severe AP				
Rise in hematocrit at 24 h	33.33% (20.0%-49.0%)	85.75% (81.7%-89.2%)	0.587 (0.538-0.635)	0.0779
Rise in BUN at 24 h	55.56% (40.0%-70.4%)	89.04% (89.04%-92.1%)	0.756 (0.711-0.797)	<0.0001
APACHE-II	82.22% (67.9%-92.0%)	63.29% (58.1%-68.2%)	0.761 (0.717-0.801)	<0.0001
Haematocrit at admission	57.78% (42.2%-72.3%)	69.86% (64.9%-74.5%)	0.633 (0.584-0.680)	0.0073
BUN at admission	75.56% (60.5%-87.1%)	73.79% (68.9%-78.1%)	0.787 (0.744-0.825)	<0.0001
BISAP	97.78% (88.2%-99.9%)	61.64% (56.4%-66.7%)	0.873 (0.837-0.904)	<0.0001

BISAP: APACHE-II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II; AUC, area under the receiver-operating characteristic curve; BUN, blood urea nitrogen, CRP: C-reactive protein, AUC: area under the curve, CI: confidence interval.

Figure 1: Comparison of ROC curves for mortality.



BUN: Bun urea nitrogen, APACHEII: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II, BISAP: bedside index for severity in acute pancreatitis.

11.1 Artículo 2

The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis

Pancreatology 2018 Jul;18(5):486-493.

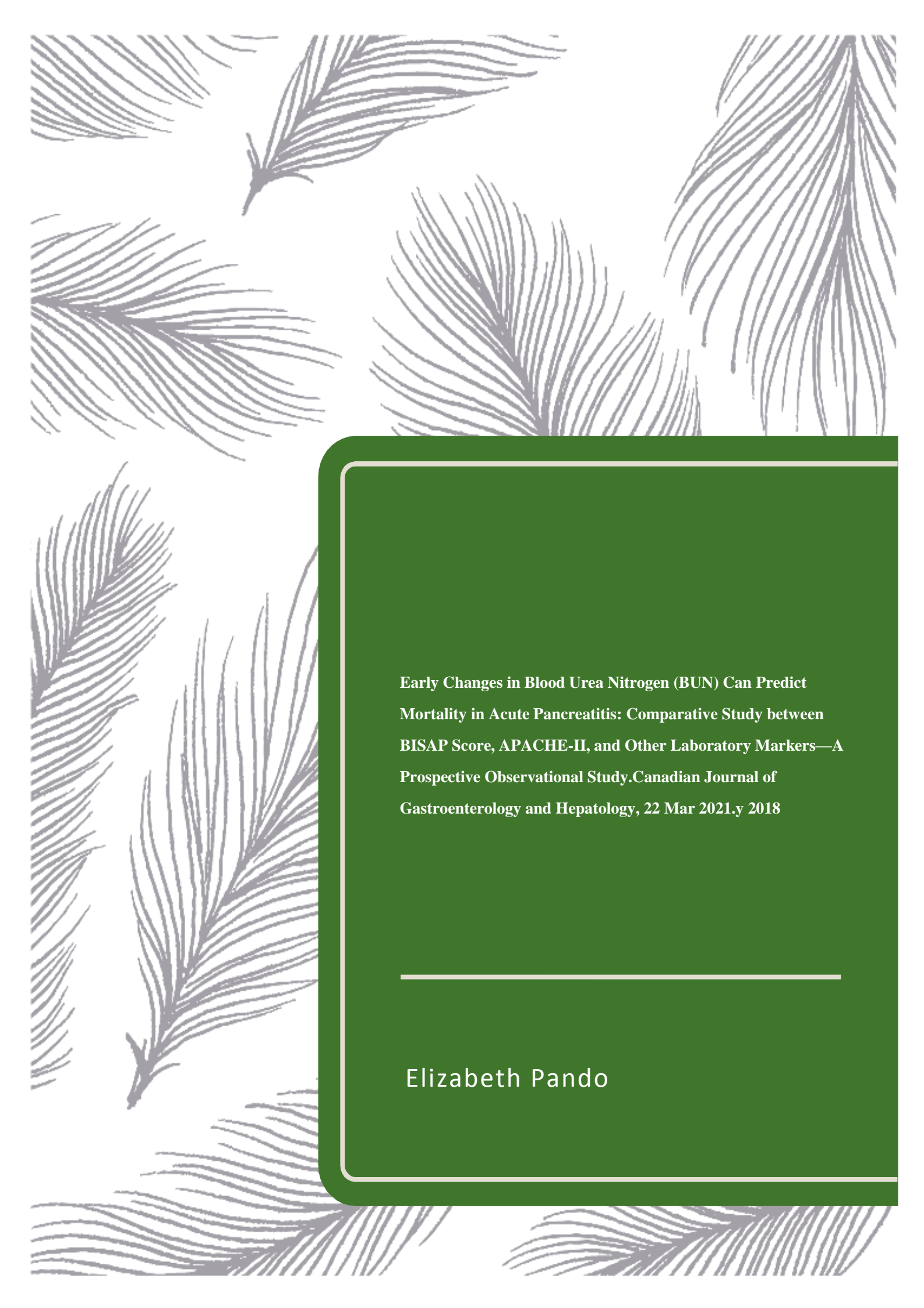
doi: 10.1016/j.pan.2018.05.481. Epub 2018 May

Elizabeth Pando, MD¹, Piero Alberti, MD, Jimmy Hidalgo, MD, Laura Vidal, MD, Cristina Dopazo, MD, PhD, Mireia Caralt, MD, PhD, Laia Blanco, MD., Concepción Gomez, PhD, Itxarone Bilbao, MD, PhD, Joaquim Balsells, MD, PhD, Ramon Charco, MD, PhD

Department of Hepato-Pancreato-Biliary and Transplant Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

.

*Esta versión corresponde al manuscrito enviado a la Editorial Elsevier para su publicación posterior, la cual fue aceptada con fecha 18 de Mayo del 2018. **La publicación del manuscrito en esta versión está permitida para su uso en esta tesis doctoral siguiendo la normativa de la editorial Elsevier.***
<https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions>



Early Changes in Blood Urea Nitrogen (BUN) Can Predict Mortality in Acute Pancreatitis: Comparative Study between BISAP Score, APACHE-II, and Other Laboratory Markers—A Prospective Observational Study. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22 Mar 2021. y 2018

Elizabeth Pando

Background

The aim of our study was to determine the risk factors for extrapancreatic infections (EPI) occurrence and its predictive power for assessing severity and local complications in acute pancreatitis including infected pancreatic necrosis (IPN).

Methods

Clinical data of 176 AP patients prospectively enrolled were analysed. EPI analysed were bacteraemia, lung infection, urinary tract infection and catheter line infection. Risk factors analysed were: Leukocyte count, C-reactive protein, liver function test, serum calcium, serum glucose, Blood urea nitrogen, mean arterial pressure at admission, total parenteral nutrition (TPN), enteral nutrition, hypotension, respiratory, cardiovascular and renal failure at admission, persistent systemic inflammatory response (SIRS) and intrapancreatic necrosis. Severity outcomes assessed were defined according to the Atlanta Criteria definition for acute pancreatitis. The predictive accuracy of EPI for morbidity and mortality was measured using area-under-the-curve (AUC) receiver-operating characteristics.

Results

Forty-four cases of EPI were found (25%). TPN (OR:9.2 CI95%: 3.3-25.7), APACHE-II>8 (OR:6.2 CI95%:2.48-15.54) and persistent SIRS (OR:2.9 CI95%: 1.1-7.8), were risk factors related with EPI. Bacteraemia, when compared with others EPI, showed the best accuracy in predicting significantly persistent organ failure (AUC:0.76, IC95%:0.64-0.88), ICU admission (AUC:0.80 IC95%:0.65-0.94), and death (AUC:0.73 CI95%:0.54-0.91); and for local complications including IPN (AUC:0.72 CI95%:0.53-0.92) as well. Besides, it was also needed for an interventional procedure against

necrosis (AUC:0.74 IC95%: 0.57-0.91). When bacteraemia and IPN occurs, bacteraemia preceded infected necrosis in all cases. On multivariate analysis, risk factor for IPN were lung infection (OR:6.25 CI95%1.1-35.7 p=0.039) and TPN (OR:22.0CI95%:2.4-205.8, p=0.007), and for mortality were persistent SIRS at first week (OR: 22.9 CI95%: 2.6-203.7, p=0.005) and Lung infection (OR: 9.7 CI95%: 1.7-53.8).

Conclusion

Rise in BUN at 24 hours is a quick and reliable test in predicting mortality and persisting multiorgan failure in AP patients. In our study, EPI, played a role in predicting the severity and local complications in acute pancreatitis.

1. Introduction

Severe acute pancreatitis is a complex disease, which involves a complex systemic inflammatory response in the acute phase of the disease as a consequence of the injury to the acinar cells, realising inflammatory mediators and products of the cell death, producing secondary damage to distant organs[1, 2]. When necrotizing pancreatitis occurs, the rate of several complications is higher than 50%, including a 20% to 40% chance of infections of the necrosis and a 50% chance of mortality [3-5]. In this scenario, extrapancreatic infections (EPI) are a frequent complication, bacteraemia, lung infection, urinary infection and catheter line related infections being the most frequent. We assumed that the co-existence of extrapancreatic infections will worsen the prognosis of the disease, regarding the impairment of a previous organ failure, increasing the risk of sepsis or even, developing a secondary infection of the necrosis. Previous reports confirm this hypothesis while others showed contradictory results [6, 7].

The bacterial translocation from the gut is the most recognized way for infection of the pancreatic necrosis, and it's related with the disruption of the intestinal barrier in acute pancreatitis (AP) patients[8, 9]. Haematogenous way is considered another source of secondary infection of the necrosis, but there are not extended reports regarding the clinical evidence; on the contrary, it has been reproduced successfully in the animal model[9]. Others less explored ways for secondary infections seem to be peripancreatic infections and interventional procedures against the necrosis or duodenum or bile duct system. Previous authors reported a higher incidence of lung infection and bacteraemia in patients with infected pancreatic necrosis, and it usually appeared before the

diagnosis of infected pancreatic necrosis. It was also related with higher mortality and persisting organ failure in severe AP patients[6].

The aim of this study was to analyse the risk factors for developing extrapancreatic infections and its accuracy to predict the severity of AP and infection of pancreatic necrosis.

2. Methods

Clinical data of 176 AP patients prospectively enrolled for study at our institution, which is a third-level referral centre in our region, were analysed.

We included patients with AP according to the 2012 Atlanta definitions[10]; 1) typical abdominal irradiated pain, 2) serum amylase or lipase more than 3 times normal values and 3) Computed tomography (CT) contrast scan with radiological findings related with pancreatitis; when CT was not performed, Magnetic pancreatic resonance imaging (MRI) and abdominal ultrasound (US) with signs of pancreatitis were admitted. Definition for severity was based on Atlanta definitions, which are: mild disease, moderate-severe disease and severe disease, based on the presence of organ and multi-organ failure and local complications. We included transferred patients from other institutions.

Exclusion criteria were patients with chronic pancreatitis with more than 4 previous episodes, because these patients are more likely to have pancreatic changes in parenchyma related with chronicity, that could affect the course of the disease. (calcification and/or pancreatic duct abnormalities, or previous collections, pseudochyst, etc [11].

A CT scan was performed in 100 cases, a Cholangio-pancreatic MRI in 117, 41 patients performed both CT and MRI.

Definition for pancreatic necrosis was: non-enhancement in pancreatic tissue after CT-contrast or MRI cholangiography and also the presence of extrapancreatic fat necrosis. The CT-protocol for pancreatic evaluation consists in a retarded venous phase after 35 seconds of venous contrast administration. A CT scan was performed at least 24 hours after the onset of abdominal pain, and preferably between 72-96 hours. Local complications were defined according to the Atlanta classifications.

According to our institutional management protocol for AP; initially fluid-therapy was installed according to the patient characteristics with a goal of urinary output of more than 0.5ml/kg/hour, based on crystalloids and sodium physiologic solutions. Infected pancreatic (IPN) necrosis was defined by a positive culture after necrosectomy, either from surgical, radiological or endoscopic approach. No antibiotic prophylactic for pancreatic necrosis was used. In case of IPN, a minimally invasive step-up-approach was performed.

Acute Pancreatitis Severity and Clinical Parameters were established by the revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis in 2012: mild acute pancreatitis requires no organ failure or local or systemic complication, moderately severe acute pancreatitis requires an organ failure to be resolved within 48 hours (transient organ failure) and/or local or systemic complications without persistent organ failure (POF). Finally, severe acute pancreatitis refers to persistent single or multiple organ failure (PMOF) (> 48 hours). Organ failure was defined as a score of 2 or more for one of three organ (renal, cardiovascular or respiratory) systems using the modified Marshall scoring system¹⁴. Local complications include peripancreatic fluid collections and acute necrotic

collections, while systemic complications can be related to exacerbations of underlying co-morbidities.

Other severity parameters were collected during the patients' course of hospitalisation including length of hospital stay, in-hospital mortality, need for intensive care unit (ICU), presence and duration of organ failure (transient or persistent), infected (positive necrotic culture) or suspected infection of pancreatic necrosis (See definitions below) and invasive procedure needed (endoscopic, radiological or surgical). APACHE II (*American Society of Anesthesiologists classification*) and C-reactive protein (CRP) at admission were also measured. Sensitivity and specificity as well the Youden index were analysed for APACHE-II>8, CRP>15 and haemoconcentration regarding IPN, mortality and EPI.

Risk factors analysed were: APACHE-II>8 points, Leukocyte value at admission, , haemaconcentration at admission adjusted by sex (Female>39.6 %and Male >43.0%)[12], CRP-protein >15mg/dl at admission, liver function test at admission (total bilirubin, alanine aminotransferase, alanine aspartate transferase), serum calcium registered on first 72 hours at admission, Glucose value at admission, Blood urea nitrogen (BUN) at admission, mean arterial pressure at admission, use of total parenteral nutrition (TPN), time between onset of abdominal pain and patient admission, use of enteral nutrition (EN), hypotension at admission, respiratory, cardiovascular, and renal failure at admission, persistent SIRS (more than 48 hours) presented on first week of disease, grade of pancreatic necrosis according to Balthasar index (grade 0: 0% of necrosis, grade 1: less than 30%, grade 2: between 30% and 50%, grade 3; more than 50%). We also considered the presence of extrapancreatic necrosis for the analysis of infected cases, due to in some cases patients presented only extrapancreatic necrosis and also experienced infection.

Extrapancreatic infections analysed were: bacteriemia, lung infection, urinary tract infection and catheter line infection. Definitions for extrapancreatic infections were made when a positive culture for bacteria or yeast was detected; in the case of lung infection, a positive culture of tracheal aspirate was needed. In cases of bacteraemia with positive culture for coagulase negative staphylococci, it was considered positive only if the second culture was positive as well. Antibiotic therapy, starting day and the reason were registered in all cases.

Triggers to look for extra-pancreatic infections were fever, a rise in CRP or leukocytes, new OF or MOF, or worsening previous OF or MOF, clinical deterioration, pathological bronchial secretions or abnormal findings on chest thorax, erythema or signs of infections at catheter insertion site.

For suspected IPN; after 4 weeks we usually suspect the presence of IPN. The criteria for suspected infected necrosis are persistent sepsis without extrapancreatic origin despite negative FNP; patients with pancreatic necrosis with gas who presented clinical decompensation due to multiorgan failure (MOF) that did not respond to intensive medical support at ICU, irrespective of the FNP result. This usually happens after the first 2 weeks since the [Better: onset] debut of “acute pancreatitis,” according to the natural history of the disease.. For the [better: diagnosis] diagnostic of IPN, it is necessary to obtain a definitive positive culture, otherwise this is called a “sterile” necrosis.

When suspected necrosis was done at early stages of the disease (less than 4 weeks), we follow the principles of “*delay and debride*” by giving a broad spectrum of antibiotics and performing radiological or endoscopic drainage first [13, 14].

Previous diseases were registered such as diabetes mellitus, pre-existing blood hypertension, cardiovascular disease (including: myocardial infarction, cardiac insufficiency, cardiac arrhythmia), pulmonary chronic disease (obstructive or hypertensive pulmonary disease, previous diagnosed with spirometry or monoxide diffusion test), pre-existing renal chronic disease, obesity (BMI>30kg/m²).

3. Statistics

We performed a Chi-square test for qualitative variables. A normal distribution test (Kolmogorov-Smirnov test) was applied in order to use parametric or non-parametric test for quantitative variables. A univariate and multivariate analysis using a binary logistic regression was done in order to find risk factors for developing extrapancreatic infections, IPN and mortality.

The predictive accuracy of the laboratory test was measured using area-under-the curve receiver-operating characteristics (AUC) analysis and sensitivity and specificity tests with a 95% confidence interval (CI). Chi-square or Fisher's exact tests were used for comparing qualitative variables.

4. Ethics

Following the Helsinki declaration principles for human investigations, our local ethical committee approved the present study and our prospective database. All participants signed an informed consent to participate in our prospective register.

5. Results:

From November 2015 and June 2017 we included 176 patients meeting the inclusion criteria.

We had five patients transferred from other institutions. They came between 1-4 days (mean of 36+/-33.9 hours) after the onset of abdominal pain. Patients who came from home had a mean of 43,1+/-62.7 hours from the onset of abdominal pain at admission (1hour-15days in one patient). This delay in searching emergency for patients, could be related with the Hospital location in a sub-urban area. The median time until the imaging test was performed was: 157,26 +/- 144 hours from the onset of abdominal pain. In only 9 patients was the CT scan performed within 24 hours of abdominal pain onset. There was no difference between the time in hours from abdominal pain onset and the CT scan performed (155,3+/-133 vs 163+/-174, p=0,76)

Regarding the accuracy of APACHE-II for predicting mortality, IPN, or severe AP the sensitivity (S), specificity (E) and Youden index was: 64%, 72% and 0.4; 67%, 71% and 0.4 and 35%, 71% and 0.07, respectively.

A total of 44 (25%) extrapancreatic infections were found. Eight (4.5%) presented lung infection, twenty-one (11.9%) bacteraemia, twenty-six (14.7%) urinary tract infection, eleven (6.25%) catheter line infection. Table 1 shows the list of cases with EPI and details of the isolated pathogens.

No differences were found in basal characteristics from both groups with EPI and not EPI, except for previous higher blood pressure prevalence in not EPI group. (Table 2)

On the univariate analysis about the risk factors for developing extrapancreatic infections, we found a relationship between EPI development and leukocyte level, APACHE-II>8, serum calcium, BUN level, starting oral feeding more than 72 hours after admission, renal failure, persistent SIRS at first week, use of TPN, and grade of intrapancreatic necrosis (Table 3).

When the multivariate analysis was performed, only the use of TPN (OR: 9.2 CI95%: 3.3-25.7, APACHE-II>8 (OR:6.2 CI95%:2.48-15.54) and persistent SIRS at first week (OR: 2.9 CI95%: 1.1-7.8) were related to the development of EPI.

On the multivariate analysis regarding factors related with IPN and mortality, we analyzed: EPI by type, CRP>15mg/dl, APACHE-II>8, persistent SIRS at first week, TPN, BUN level at admission, haemoconcentration, delayed oral feeding more than 72 hours, leukocytes at admission, persistent organ and multiorgan failure at first 72 hours), renal failure at admission. Factors related with IPN were: lung infection (OR:6.25 CI95% 1.1-35.7 p=0.039) and TPN (OR:22.0 CI95%:2.4-205.8, p=0.007). Factors related with mortality were: persistent SIRS at first week (OR: 22.9 CI95%: 2.6-203.7, p=0.005) and Lung infection (OR: 9.7 CI95%: 1.7-53.8).

Extrapaneatic infections, IPN and the Severity of AP:

Nine (5.1%) patients experienced IPN. The time for suspected IPN were done before 4 weeks after the onset of pain in 6 cases (5, 11, 12, 19, 23 and 24 days). Interventional procedures against necrosis were: Endoscopic drainage in 4 (2.3%), percutaneous drainage in 5 (2.8%) and surgery in 5 (2.8%) (three patients underwent surgery first, the other two underwent percutaneous and endoscopic approach first). In 12 patients at least one interventional procedure against necrosis was performed (3 cases were sterile necrosis).

Patients who experienced an EPI had a higher incidence for morbidity and mortality as showed in Table 4. When a separate analysis was made for every type of infection we found similar results, except for urinary tract infection and catheter line infection, which do not appear to be related with a higher rate of dead patients.

The analysis of AUC comparing all types of extra-pancreatic infections with the prediction of complications and death, showed that only bacteraemia had a significant predictive value, compared with other EPI, for persistent organ failure (POF) (AUC: 0.76, IC95%: 0.64-0.88), ICU admission (AUC: 0.80 IC95%: 0.65-0.94), hospital stay of more than 20 days (AUC: 0.64 CI95%: 0.54-0.75), mortality (AUC: 0.73 CI95%: 0.54-0.91), and infection of the pancreatic necrosis (AUC: 0.72 CI95%: 0.53-0.92), as well as the need of an interventional procedure against necrosis (AUC: 0.74 IC95%: 0.57-0.91). Interestingly, lung infection showed a higher AUC value, comparing bacteraemia with persistent multi-organ failure (PMOF) (AUC: 0.69 IC95%: 0.54-0.85).

We analysed the time line from the onset of bacteraemia, lung infection and IPN (a positive culture is needed to define IPN) in our 9 cases presented with IPN (Figure 1). In two cases, IPN was not related to previous lung infection or bacteraemia. In six cases, we found that bacteraemia and lung infection always preceded IPN. In one case, lung infection develops later, after IPN was diagnosed. Cases 1, 2, 3, 5 and 7 had the same pathogen in blood cultures and IPN. Cases 3 and 7 also had the same bacteria in bronchial aspirate, blood cultures and IPN.

In 5 of the 6 patients in whom bacteraemia preceded IPN, the *suspicion* of IPN was done before the occurrence of bacteraemia. Three of them were receiving antibiotics before the *suspicion* of IPN (19-33 days before, due to cholangitis in 2 cases and suspected bronchial-aspiration in 1 case), while the other patients started antibiotics at the time of the *suspicion* of IPN. In those six patients, the drainage/debride of necrosis was performed between 0,1,1,5,3 and 14 days respectively. The longest waiting time of 14 days corresponded with a patient with an early “suspected” IPN, which appeared at 11 days after the onset of symptoms. Of the 5 patients presented with bacteraemia

before suspected IPN: up to four patients had the same pathogen in blood and infected necrosis, those were exposed to different types of secondary potential sources for IPN at very early phases of the disease: 1) multiorgan superinfection related with catheter site insertion: 48 hours after admission, 2) endoscopic trans-gastric drainage of compressive pancreatic collection: 48 hours, 3) endoscopic-retrograde-pancreato-cholangiography: was the aetiology of AP, and 4) False positive suspected IPN with a result of sterile necrosis: 22 days, the IPN developed later).

One patient had bacteraemia before IPN, with different bacteria in cultures (blood: *Escherichia coli*, IPN: *Enterococcus faecium*). This patient received a transhepatic-percutaneous drainage due to acute cholangitis at admission.

Finally, three cases developed IPN without bacteraemia. They were not exposed to any interventional procedures / or any potential sources of infection at an early phase of AP, nor did they receive antibiotics before the suspicion of IPN. Mortality in patients with IPN and previous exposure to potential sources of infection were higher than those not exposed (4/5 vs 0/4 patient's).

The overall mortality rate in our cohort was 6.2% (11), in the EPI group was higher than in the no EPI group (15.0% vs. 3.0%, $p= 0.002$). When we analyse the mortality rate according to the Atlanta Classification criteria, the mortality in the Severe AP group was 38.5% (10/26) and 44.4% (4/9) for the IPN group.

Antibiotics and extrapancreatic infections and IPN:

Forty-three patients received ATB during the course of the disease. Eighteen patients (40.9%) from the EPI group received ATB within the first 72 hours, while 26 patients (59.1%) received them in the first week. In the Non-EPI group, 21(15.9%) and 31 (23.5%) received ATB within the first 72 hours and during the first week respectively.

Patients receiving antibiotics in general (ATBg) had a higher incidence of mortality (ATBg 12.0% vs. No-ATBg 2.0%, $p=0.008$) and EPI (ATBg 49.3% vs No-ATBg 6.9%, $p=0.000$) than patients receiving antibiotics in general at any time during the disease. Patients who received antibiotics for any reason at early phases (first week or first 72 hours after admission), did not show an association between the use of antibiotics at early phases and less occurrence of IPN or EPI: ATBg first week vs 45.6% vs No-ATB first week: 15.1%, $p=0.000$ for EPI and ATBg first week 8.8% vs No-ATBg first week 3.4% $p=0.125$ for IPN respectively and for receiving ATB at first 72 hours' vs No-ATB first 72hrs: 46.2% vs 19%, $p=0.001$ for EPI and 7.7% vs 4.4%, $p=0.319$ for IPN respectively.

6. Discussion:

In our series, extrapancreatic infections appear in almost 25% of AP, according to the reported bibliography [6, 7]. Urinary tract infection was the most frequent followed by bacteraemia. Risk factors associated with the development of EPI on multivariate analysis were: use of TPN, APACHE-II>8 and persistent SIRS in the first week. Traditionally TPN has been related to a higher rate of systemic infections, and catheter related infections, compared to EN [15, 16]. The use of TPN was also related to having a role in the development of pancreatic necrosis infection due to intestinal barrier dysfunction which favors bacterial translocation. Additionally, bacterial translocation has been related to detrimental in immune response as some reports found, hence, more infection chances [17, 18]. TPN could also favour other infections such as infection at catheter site insertion, which could increase the rate for EPI and consequently the morbidity. In our study, TPN was also related with IPN on the multivariate analysis. This finding agrees with previous literature reports. Persistent SIRS is usually related to

poor outcomes and higher rates of infections in critically ill patients and has been recently suggested to be related to the development of moderate severe AP, including necrotizing pancreatitis [19, 20] . These patients will need more invasive procedures such as mechanical ventilation, urinary catheter insertion and venous central catheter for monitoring. These mechanisms will put the patients at risk of infections. Another proposed mechanism suggests that SIRS is characterized by the alteration of both innate and adaptive immunity and causes protracted immunosuppression, exposing patients to severe secondary infections. Several studies found a depletion in dendritic cell (DC) activation, as well as activation of immature DC, leading to impaired pathogen detection and presentation at early phases, and later contributing to immunosuppression in critically ill patients[21].

Extrapancreatic infections were related to higher morbidity and mortality in AP patients, and even catheter line infections were associated with mortality. In our cohort, we have one case of secondary infection of pancreatic necrosis from a catheter line infection with *Staphylococcus aureus*. This patient died later due to systemic *Staphylococcus aureus* infection in extrapancreatic organs.

Bacteraemia was found to have a good predictive value for morbidity and mortality, and also for infection of pancreatic necrosis. In five patients, we found the same pathogen for IPN and bacteraemia. In four of these, bacteraemia appeared earlier than suspected IPN and IPN itself. All those cases had in common the fact that they were previously exposed to potential sources of PN infection at early phases of the disease. We thought in those patients that IPN started earlier than usual. Therefore, we can conclude that bacteraemia is a consequence of IPN. Interestingly, bacteraemia preceded the suspicion of IPN in 5 of 6 cases. The other patient showed different bacteria in blood and necrosis. It's important to take into consideration the time of delay for blood culture

results in the laboratory. In our hospital, it could take between 1-5 days. For the other 5 cases we can conclude that the suspicion of IPN according to the classical criteria, did not accurately diagnose or suspect IPN, as early as desired. Being in strict accordance with the current criteria for suspected IPN, and taking into account the presence of risk factors (early interventions or potential sources of infections), we probably failed in establishing the right time for the suspicion of IPN. We probably need to redefine the criteria for suspicion of IPN that allows for an early and accurate diagnosis with the consequent approach. The current era of minimally invasive approaches for IPN (radiological or endoscopic), could change the classical paradigm of “*delay as soon as possible*” the interventions against suspected IPN, in cases of *early suspected IPN*.

Another interesting finding was that the occurrence of lung infections in patients with IPN usually appeared earlier than IPN. Two patients had the same pathogen in bronchial culture and PN. Lung infections showed to be related with mortality and IPN on the multivariate analysis. The explanation for this event could be related with the frequent association with respiratory failure in severe AP and admission to ICU, usually under mechanical ventilation. These factors will worsen the prognosis in those patients. Lung infection preceded *suspicion* of IPN, similarly to bacteraemia. Lung injury in AP is secondary to tissue damage from cytokines (IL-6) released from pancreatic necrosis—in a more severe form an acute respiratory distress syndrome occurs—both predisposing the organ to infections [1, 22]. The mechanism for secondary lung infection from IPN origin is not well elucidated, a haematogenous way is probably involved.

Regarding the use of antibiotic therapy, when we analyze the association between patients who received antibiotics for any reason and outcomes, we found a higher incidence of mortality, IPN and EPI in the antibiotic group, but of course the

explanation of this, is the relation to the use of antibiotics when suspected IPN or diagnostic of EPI, also, is a consequence of this event.

We agree with the current AP guidelines [23-25] regarding the non-recommendation for antibiotic prophylaxis in preventing IPN. It's interesting that six of nine cases of IPN showed a suspected infected necrosis at early phases of the AP debut. Four of these cases were exposed to potential sources of infection and two patients were not exposed. In these last patients, we could think that the bacterial translocation develops at early stages of the disease (without previous intervention against necrosis), and probably the ATB prophylaxis are given "later". The explanation of this phenomena has not been well researched, but some authors had also reported higher rates for early IPN [26, 27]. Why patients develop early or later IPN probably depends of local host factors including the intestinal barrier status. Some authors reported higher incidences for IPN in patients with signs of dysfunction of intestinal barrier and dysbiosis, suggesting microbiota haemostasis could play a role in the developing of IPN [1, 17, 18]. Another point to take into consideration is the higher rate of ATB resistance found in our cohort. For IPN we found infection for *Enterococcus faecium* with resistance to Ampicilin in 4 cases, and *Kleibsiela pneumonia* with resistance to Carbapenems in 3 cases, and resistance to Ampicilin in 2 cases. Two cases were polymicrobial infections at the time of first culture. This higher rate of resistance could be a handicap for the success of ATB prophylaxis in AP, and this issue must be taken into consideration in patients with a previous manipulation in the hepato-bilio-pancreatic area. In this group of patients obtaining cultures as soon as possible is crucial so as not to delay the specific antibiotic treatment.

Regarding when ATBs should be introduced, the Japanese Guidelines [23] suggest that giving antibiotics in early phases (first 72 hours) could diminish the rate of IPN, but

more evidence is needed. When we analyse patients who received antibiotics for any reason at early phases (first week and first 72 hours after admission), we didn't find favour association between the use of antibiotics at early phases and less occurrence of IPN or EPI. Of course, our study was not designed to answer this question and no definitive conclusions are possible.

7. Conclusions

EPI plays a role in the course of AP, increasing morbidity and mortality. APACHE-II > 8, TPN and persistent SIRS in the first week were factors related with the development of EPI. Bacteraemia, compared with other EPIs, showed a good accuracy on the AUC analysis in predicting POF, ICU, hospital length, IPN and mortality. Interestingly, similarity in pathogens was found in IPN and blood cultures. Early detection of EPI, reducing the use of TPN, and strategies against persistent SIRS, will have to be taken into consideration in order to diminish the risk for extrapancreatic infections in AP. Additionally, an early detection of IPN is a crucial point to keep in mind. Patients with potential sources for IPN infection at early stages of the disease need special attention and a proactive attitude regarding suspected IPN.

The authors declared non-conflicts of interest.

This publication has been made as part of the Doctoral Program of Medicine of the Universidad Autonoma de Barcelona, Spain.

Acknowledgments: We would like to thank to Professor Cesar Gutierrez Villafuerte for his support in reviewing the statistical methodology.

8. References

1. Habtezion, A., *Inflammation in acute and chronic pancreatitis*. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015. **31**(5): p. 395-9.
2. Elfar, M., et al., *The inflammatory cascade in acute pancreatitis: relevance to clinical disease*. *Surg Clin North Am*, 2007. **87**(6): p. 1325-40, vii.
3. Banks, P.A., *Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences*. *Hepatogastroenterology*, 1991. **38**(2): p. 116-9.
4. Büchler MW, G.B., Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W, *Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection*. *Ann Surg*, 2000. **232**: p. 619–626.
5. Beger, H.G., B. Rau, and R. Isenmann, *Natural history of necrotizing pancreatitis*. *Pancreatology*, 2003. **3**(2): p. 93-101.
6. Besselink, M.G., et al., *Timing and impact of infections in acute pancreatitis*. *Br J Surg*, 2009. **96**(3): p. 267-73.
7. Brown, L.A., et al., *A systematic review of the extra-pancreatic infectious complications in acute pancreatitis*. *Pancreatology*, 2014. **14**(6): p. 436-43.
8. Ammori, B.J., et al., *The early increase in intestinal permeability and systemic endotoxin exposure in patients with severe acute pancreatitis is not associated with systemic bacterial translocation: molecular investigation of microbial DNA in the blood*. *Pancreas*, 2003. **26**(1): p. 18-22.
9. Foitzik, T., et al., *Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis*. *Ann Surg*, 1995. **222**(2): p. 179-85.
10. Banks, P.A., et al., *Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus*. *Gut*, 2013. **62**(1): p. 102-11.
11. van Brunschot, S., et al., *Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]*. *BMC Gastroenterol*, 2013. **13**: p. 161.
12. Gardner, T.B., et al., *Hemoconcentration and pancreatic necrosis: further defining the relationship*. *Pancreas*, 2006. **33**(2): p. 169-73.
13. Besselink, M.G., *The 'step-up approach' to infected necrotizing pancreatitis: delay, drain, debride*. *Dig Liver Dis*, 2011. **43**(6): p. 421-2.
14. van Brunschot, S., et al., *Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial*. *Lancet*, 2018. **391**(10115): p. 51-58.
15. Al-Omran, M., et al., *Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. CD002837.
16. Gerritsen, A., et al., *Efficacy and complications of nasojejunal, jejunostomy and parenteral feeding after pancreaticoduodenectomy*. *J Gastrointest Surg*, 2012. **16**(6): p. 1144-51.

17. Tan, C., et al., *Dysbiosis of Intestinal Microbiota Associated With Inflammation Involved in the Progression of Acute Pancreatitis*. *Pancreas*, 2015. **44**(6): p. 868-75.
18. Signoretti, M., et al., *Gut microbiota and pancreatic diseases*. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2017.
19. Kwong, W.T., A. Ondrejko, and S.S. Vege, *Predictors and outcomes of moderately severe acute pancreatitis - Evidence to reclassify*. *Pancreatology*, 2016.
20. Williams, J.M., et al., *Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection*. *Chest*, 2017. **151**(3): p. 586-596.
21. Roquilly, A. and J.A. Villadangos, *The role of dendritic cell alterations in susceptibility to hospital-acquired infections during critical-illness related immunosuppression*. *Mol Immunol*, 2015. **68**(2 Pt A): p. 120-3.
22. Elder, A.S., G.T. Saccone, and D.L. Dixon, *Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms underlying augmented secondary injury*. *Pancreatology*, 2012. **12**(1): p. 49-56.
23. Yokoe, M., et al., *Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015. **22**(6): p. 405-32.
24. Tenner, S., et al., *American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis*. *Am J Gastroenterol*, 2013. **108**(9): p. 1400-15; 1416.
25. Working Group, I.A.P.A.P.A.A.P.G., *IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis*. *Pancreatology*, 2013. **13**(4 Suppl 2): p. e1-15.
26. Petrov, M.S., M.V. Kukosh, and N.V. Emelyanov, *A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition*. *Dig Surg*, 2006. **23**(5-6): p. 336-44; discussion 344-5.
27. Besselink, M.G., et al., *Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis*. *Arch Surg*, 2007. **142**(12): p. 1194-201.

Table 1: Type of bacteria isolated in cultures from extrapancreatic origin and infected pancreatic necrosis (IPN)

Case	Blood culture	Bronchial aspirate culture	Urinary tract culture	Catheter line culture	IPN culture
1	<i>Escherichia coli</i>	<i>Herpes Zoster, Aspergillus sp, Enterococcus faecalis, Staphylococcus coagulase-negative.</i>	<i>Candida glabrata</i>		<i>Enterococcus faecium</i>
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>Escherichia coli</i>		
3			<i>Candida glabrata</i>		
4	<i>Candida albicans</i>		<i>Candida albicans, Enterococcus faecium</i>	<i>Candida albicans</i>	
5				<i>Streptococcus Agalactiae</i>	
6	<i>Klebsiella pneumoniae.</i>				<i>Klebsiella pneumoniae.</i>
7			<i>Escherichia coli</i>		
8			<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
9	<i>Streptococcus haemolyticus, Staphylococcus coagulase-negative</i>				
10	<i>Escherichia coli</i>		<i>Escherichia coli</i>		
11			<i>Escherichia coli</i>		
12			<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
13			<i>Staphylococcus aureus</i>		
14	<i>Staphylococcus coagulase-negative</i>	<i>Pseudomona aeurogenosa</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>		
15			<i>Escherichia coli</i>		
16	<i>Staphylococcus hominis</i>				<i>Pseudomona aueruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus.</i>
17	<i>Klebsiella pneumoniae.</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>			<i>Klebsiella pneumoniae.</i>
18	<i>Escherichia coli</i>				

19			<i>Escherichia coli</i>		
20	<i>Candida albicans</i>		<i>Candida albicans</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> .	
21	<i>Enterobacter cloacae</i>				
22		<i>Candida tropicalis</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Candida albicans</i> .	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
23	<i>Escherichia coli</i>		<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
24			<i>Escherichia coli</i>		
25				<i>Candida albicans</i>	
26			<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		
27	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
28	<i>Staphylococcus coagulase-negative</i>				
29			<i>Enterococcus faecium</i>		
30				<i>Staphylococcus coagulase-negative</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> .
31	<i>Streptococcus mitis</i>				
32			<i>Escherichia coli</i>		
33	<i>Klebsiella pneumoniae</i> .	<i>Candida parapsilosis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus sp</i> , <i>Candida parapsilosis</i>	<i>Moraxella nonliquefaciens</i>	<i>Candida parapsilosis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
34			<i>Escherichia coli</i>		
35				<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Escherichia coli</i>
36	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus coagulase-negative</i>	<i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i> , <i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus coagulase-negative</i>	
37			<i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i>		
38				<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	

39 *Staphylococcus saprophyticus*

40 *Escherichia coli*

41 *Pseudomona aeruginosa* *Kleibsiella pneumoniae.*

42 *Escherichia coli*

43 *Stahylococcus aureus,*
Enterococcus faecalis

44 *Escherichia coli* *Kleibsiella pneumoniae,*
Escherichia coli

Table 2: Demographic data by groups

	Non extrapancreatic infection group	Extrapancreatic infection group	
<i>Variable</i>	n=132	n=44	<i>p value</i>
Sex, male, n (%)	61 (46.2%)	27 (61.4%)	0.058
Age, years, median (range)	68.5 (22-96)	70.4 (17-93)	0.105 ^a
BMI kg/m2, mean +/- SD	27.9 +/- 5.1	27.7 +/- 4.6	0.819 ^b
Etiology of AP			0.820
Biliary	92 (69.7)	21 (61.4)	
Alcohol	16 (12.1%)	6 (13.6)	
Post ERCP	2 (1.5%)	1 (2.3%)	
Idiopathic	15 (11.4%)	8 (18.2%)	
Others	7 (5.4%)	2 (4.6%)	
ASA score III, n (%)	36 (27.3%)	18 (40.9%)	0.321
Diabetes, n (%)	37 (28%)	10 (22.7%)	0.491
High blood pressure, n (%)	56 (42.2%)	29 (65.9%)	0.006
Cardiopathy, n (%)	29 (22%)	12 (27.3%)	0.299
Renal chronic disease, n (%)	11 (8.3%)	6 (13.6%)	0.225
CRP >15mg/dl at admission, n (%)	16 (12.1%)	10 (22.7%)	0.074

SD: standard deviation, ^aKruskall-wallis test, ^bT-Student test.

BMI: body mass index, AP: Acute pancreatitis, ERCP: Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ASA: American Society of Anesthesiologists classification, CRP: c-reactive protein.

Table 3**Univariate analysis for risk factors for developing Extrapancreatic infections**

Factors related with extrapancreatic infections	Extrapancreatic infections in AP		
	No (n=132)	Yes (n=44)	<i>p value</i>
Leukocyte 10 ³ /μL, mean +/- SD	12746.7 +/- 5005	15027.3 +/- 5422	0.011
CRP >15 mg/dl, n(%)	16 (12.1%)	10 (22.7%)	0.086
APACHE-II>8, n(%)	25 (18.9%)	28 (63.6%)	0.000
Haemoconcentration, n(%)	84 (63.3%)	24 (54.5%)	0.283
Total Bilirrubin mg/dl, median (range)	1.29 (0.2-11.7)	1.56 (0.3-7.71)	0.373
ALT U/l, median (range)	128.5 (8-1426)	80.5 (10-1235)	0.920
AST U/l, median (range)	132 (11-3515)	121 (19-1967)	0.544
Serum calcium mg/dl, mean +/- SD	0.09 +/- 0.59	8.74 +/- 1.05	0.043
Serum glucose md/dl, median (range)	132 (71-394)	157 (72-398)	0.166
BUN, median (range)	17.7 (6-64.4)	21.4 (4.2-79.8)	0.046
Onset of abdominal pain before admission, hours, median (range)	24 (1-336)	24 (1-360)	0.485
Oral feeding less than 72 hours after admission	68 (51.5%)	11 (25%)	0.002
MAP mmhg at admission, mean +/- SD	91.9 +/- 15.3	91.84 +/- 22.8	0.984
Use of TPN, n (%)	12 (9.1%)	25 (56.8%)	0.000
Use of EN, n (%)	4 (3%)	4 (9.1%)	0.095
Hypotension first 72 hours, n (%)	8 (6.1%)	4 (9.1%)	0.490
Respiratory failure on admission, n (%)	1 (0.8%)	2 (4.5%)	0.155
Renal failure at admission, n (%)	14 (10.6%)	16 (36.4%)	0.000
Cardiovascular failure on admission, n (%)	7 (5.3%)	3 (6.8%)	0.707

Persistent SIRS on first week, n (%)	17 (12.9%)	25 (56.8%)	0.000
Presence of intrapancreatic necrosis, n (%)	16 (12.1%)	14 (31.8%)	0.003

CRP: C-reactive protein, APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ALT: Alanin aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, BUN: Blood urea nitrogen, MAP: median arterial pressure, TPN: Total parenteral nutrition, EN: Enteral nutrition, SIRS: Systemic inflammatory response syndrome.

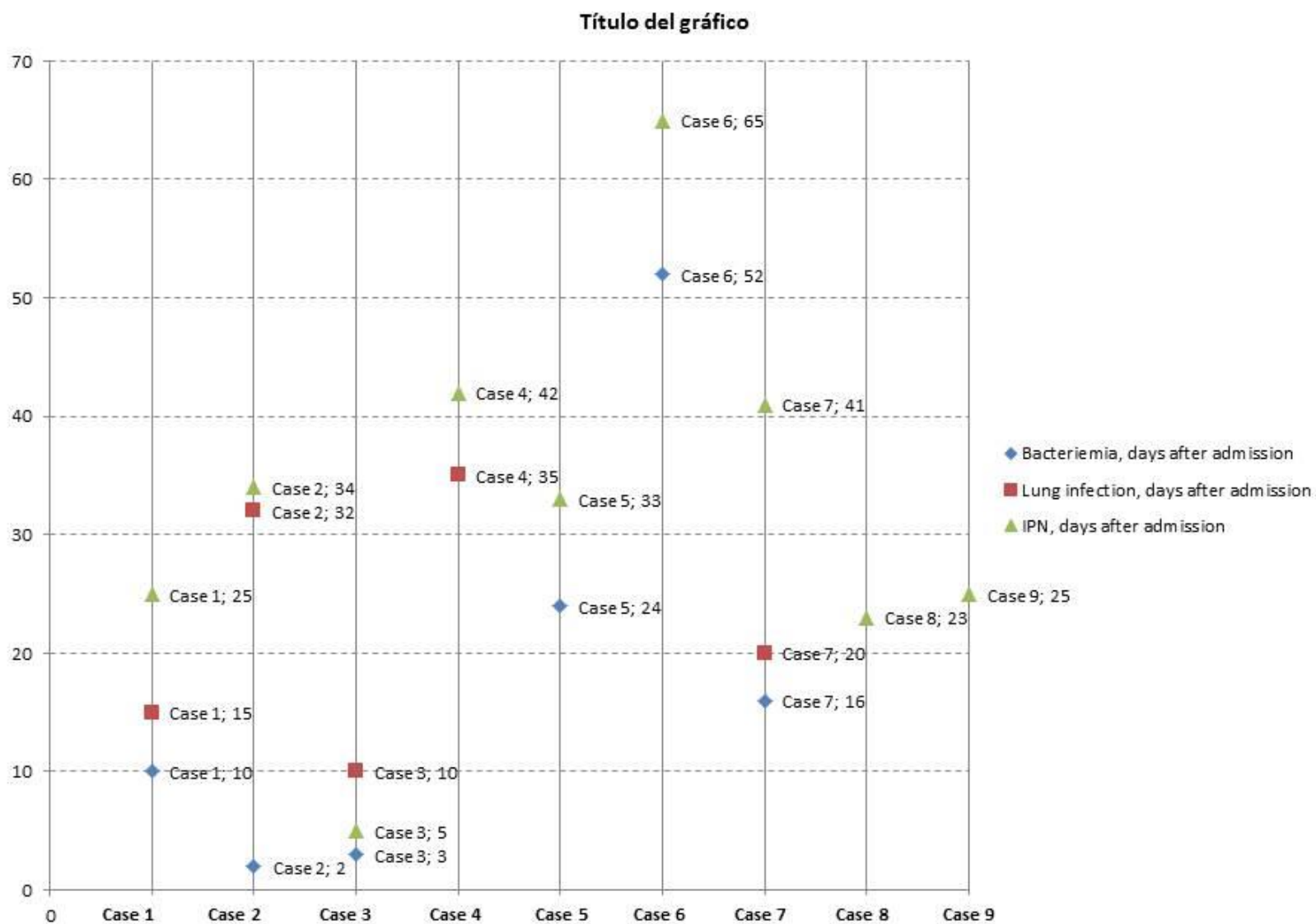
Table 4

Morbidity and mortality of acute pancreatitis associated to Extrapancreatic infections.

	Extrapancreatic infections (All)			Lung infection		<i>p value</i>	Bacteremia		<i>p value</i>	Urinary tract infection		<i>p value</i>	Catheter line infection		<i>p value</i>
	No	Yes	<i>p value</i>	No	Yes		No	Yes		No	Yes		No	Yes	
Outcomes	n=132	n=44		n=168	n=8		n=155	n=21		n=150	n=26		n=165	n=11	
POF	7 (5.3%)	20 (45.5%)	0.000 ^(a)	20 (11.9%)	7 (87.5%)	0.000	12 (7.7%)	15 (71.4%)	0.000	17 (11.3%)	10 (38.5%)	0.001	22 (13.3%)	5 (45.5%)	0.014
PMOF	6 (4.5%)	12 (27.3%)	0.000	11 (6.5%)	7 (87.5%)	0.000	10 (6.5%)	8 (38.1%)	0.000	11 (7.3%)	7 (26.9%)	0.007	14 (8.5%)	4 (36.4%)	0.016
ICU admission	1 (1.5%)	13 (29.5%)	0.000 ^(a)	8 (4.8%)	7 (87.5%)	0.000	5 (3.2%)	10 (47.6%)	0.000	7 (4.7%)	8 (30.8%)	0.000	9 (5.5%)	6 (54.5%)	0.000
Hospital stay >20days	20 (15.2%)	22 (50%)	0.000	35 (20.8%)	7 (87.5%)	0.000	28 (18.1%)	14 (66.7%)	0.000 ^(a)	29 (19.3%)	13 (50%)	0.001 ^(a)	32 (19.4%)	10 (90%)	0.000
Mortality	4 (3.0%)	7 (15.9%)	0.006	6 (3.6%)	5 (62.5%)	0.000	5 (3.2%)	6 (28.6%)	0.000	9 (6.0%)	2 (7.7%)	0.504	9 (5.5%)	2 (18.2%)	0.143

Fisher test except for ^(a): Chi square test, POF: Persistent organ failure, PMOF: persistent multiorgan failure, ICU: Intensive unit care.

Figure 1
Time of diagnostic between bacteraemia and lung infection in patients with IPN.



IPN: infected pancreatic necrosis diagnostic.