

Elevación de creatinina sérica como indicador de necrosis pancreática

Autores H Pino Sifontes*, FR González Pérez*, J Villalobos B.**, M Goddard Liborius*, I Calzadilla Lara*, C Zuramay**, ML Clavo**, A Tovar**, L Giannopoulos**, R Perazzo**
RESIDENTES(*) ADJUNTOS(**)

Instituciones Universidad Central de Venezuela. Unidad de Gastroenterología del Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño"

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2011; 65 (2): 92-95. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Jaireline Villalobos B. Médico Adjunto de la Unidad de Gastroenterología del Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela.

Correo-e: jaires27@yahoo.com

Fecha de Recepción: Sep. 2009 Fecha de Revisión: Feb. 2011 Fecha de Aprobación: May. 2011.

Resumen

La Pancreatitis Aguda (PA) es una patología que se autolimita en el 80% de los casos; estos casos en general evolucionan hacia la recuperación total. Su evolución puede ser de leve a severa. La forma grave varía desde un 10% a un 25% y se asocia con falla orgánica y/o complicaciones locales como necrosis pancreática. En Venezuela, la PA Severa es un importante problema de salud pública, encontrándose entre las primeras 25 causas de muerte. Este estudio plantea la utilización de una prueba de laboratorio ampliamente disponible, de fácil uso e interpretación, para pronosticar la aparición de complicaciones como necrosis pancreática.

Objetivo: Determinar la utilidad de la creatinina sérica como factor predictivo de necrosis pancreática en pancreatitis aguda.

Materiales y Métodos: Estudio de tipo analítico, transversal y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que ingresaron al hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", con diagnóstico de pancreatitis aguda entre 2008 y 2009. Se registró creatinina sérica y se relacionó con la clasificación de severidad tomográfica según Balthazar.

Resultados: La población estuvo conformada por 50 casos, de éstos se excluyeron 4, por embarazo o enfermedad renal crónica. Treinta de sexo femenino (65%) y 16 masculino (35%). Edades comprendidas entre 18 a 77 años, con media de 40,2. La estancia hospitalaria media fue de 8,74 días. Del total de 46 pacientes, presentó Balthazar A 63% (n=29), B 17,39% (n=8), C 14,04% (n=6) y D 6,5% (n=3). No se obtuvo ningún E. Al aplicar un análisis de varianza se observó relación estadística significativa directamente proporcional de la creatinina sérica de ingreso ($p=0,001$) y de las 48 horas ($p=0,001$) con el Balthazar y el hematocrito.

Conclusiones: La evaluación de los niveles y variaciones de creatinina sérica son de utilidad para predecir la aparición de necrosis pancreática en pacientes con pancreatitis aguda.

Palabras clave: Creatinina Sérica, Pancreatitis Aguda, Necrosis Pancreática, Balthazar.

Summary

Acute Pancreatitis (AP) is a self-limited pathology in 80% of the cases; these cases generally evolve towards total recovery. Its evolution can be mild or severe. The severe form varies from a 10% to a 25%, and is associated with organ failure and/or local complications as pancreatic necrosis. In Venezuela severe AP is an important public health problem, being in the first 25 causes of death. The present study proposes the use of a widely available laboratory test, of easy use and interpretation, to predict the appearance of complications as pancreatic necrosis.

Objective: To determine the usefulness of the serum creatinine as predictive factor of pancreatic necrosis in acute pancreatitis.

Materials and Methods: An analytic, transversal and retrospective study. Clinical histories of patients admitted to the "Dr. Miguel Pérez Carreño" hospital with a diagnosis of acute pancreatitis between years 2008 and 2009 were reviewed. Serum creatinine was registered and compared according to the Balthazar classification of tomographic severity.

Results: The sample was comprised by 50 cases, from which 4 were excluded, due to pregnancy or chronic renal disease. Thirty were female (65%) and 16 male (35%). Between the ages of 18 and 77, with mean age of 40,2. The median hospital stay was 8,74 days. From total of 46 patients, 63% had Balthazar A (n=29); B 17.39% (n=8); C 14,04% (n=6) and D 6.5% (n=3). No Balthazar E was obtained. When applying a variance analysis, a significant statistical relation was observed, directly proportional to the serum creatinine upon admission ($p=0,001$) and the 48 hours ($p=0,001$) with the Balthazar and hematocrit.

Conclusions: The evaluation of the levels and variations of serum creatinine is a useful tool for predicting the appearance of pancreatic necrosis in patients with acute pancreatitis.

Key Words: Serum Creatinine, Acute Pancreatitis, Pancreatic Necrosis, Balthazar.

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una entidad clínica de gran impacto en la salud pública por su alta morbilidad y mortalidad. Su evolución puede ser de leve a severa. La pancreatitis aguda leve corresponde aproximadamente al 85-90% de los casos y se asocia a mínima disfunción orgánica; estos casos en general evolucionan hacia la recuperación total. La forma grave que corresponde al resto del porcentaje, varía desde un 10% a un 25%, y es la que se asocia con falla orgánica y/o complicaciones locales como necrosis, abscesos o pseudoquistes.¹ La mortalidad de la PA varía según diversos autores, pero en general se mantiene alrededor del 10%. Por otra parte, si se consideran sólo los casos de PA severa, la cifra es de 30 a 65%.²

En Venezuela de acuerdo a datos de la Dirección de Información y Estadísticas de Salud, del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) en 2006, los Trastornos del páncreas y vías biliares constituyeron la causa de mortalidad número 23, responsabilizándose de 0,35% de los decesos por todas las causas; y la PA se encuentra en el primer lugar de este grupo contabilizando un 0,18% del total.³

Aunque esta patología ha sido ampliamente estudiada, se ha descrito claramente la dificultad para pronosticar la gravedad y la evolución de esta patología, ya que la respuesta individual es variable en relación a la lesión pancreática, los esfuerzos se han concentrado en poder determinar cuándo un evento de PA será severo, identificando qué pacientes requerirán terapéutica más agresiva y/o ser ingresados en una Unidad de Terapia Intensiva, para reducir la morbimortalidad de este padecimiento.

Desde 1974, varias escalas clínicas y radiológicas se han desarrollado con este propósito, incluyendo los criterios de Ranson, los sistemas de evaluación APACHE, el índice de severidad tomográfica de Balthazar 1994, entre otros. Aún continúa la búsqueda de un método de pronóstico ideal, que será aquel que logre catalogar adecuadamente a los pacientes, de fácil uso, ampliamente disponible, con baja variabilidad interobservador y rápidamente aplicable tanto al inicio como en el seguimiento del proceso de enfermedad siendo útil para descartar posibles complicaciones.⁴

Actualmente una de las teorías más aceptadas sobre la patogénesis en la falla orgánica en pancreatitis aguda, afirma que la respuesta al secuestro de líquidos y la respuesta inflamatoria causan un estado de hipoperfusión tisular sostenida, que finalmente conduce a la falla orgánica. El proceso de necrosis pancreática se inicia entre las primeras 24 a 48 horas como resultado de la injuria pancreática gran cantidad de enzimas son liberadas al torrente sanguíneo, incluyendo tripsinógeno, amilasa, lipasa, fosfolipasa A2, péptidos activador del tripsinógeno y elastasas. Adicionalmente, la lesión del parénquima pancreático estimula la producción de citoquinas inflamatorias, tales como: interleukina (IL)-1 y factor de necrosis tumoral α (TNF α). Parte del daño pancreático es causado directamente como consecuencia de la respuesta inflamatoria; por ejemplo, la apoptosis de las células activada por el TNF α . La amplificación de la cascada inflamatoria conlleva a la producción de citoquinas adicionales incluyendo IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, bradiquinina, y factor activador de plaquetas. El punto final de esta cascada es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), caracterizado por pérdida del tono vascular sistémico, resistencia vascular e incremento de la permeabilidad capilar.^{5,6,7,8}

Dichos fenómenos de disminución de perfusión tisular también son responsables de la necrosis pancreática la cual ocurre simultáneamente al establecimiento de falla orgánica y dado que la irrigación sanguínea de otros tejidos como el renal también se ven afectada precozmente, recientemente se ha planteado el uso de la creatinina sérica como indicador de necrosis pancreática.⁹ La determinación de creatinina es una prueba disponible en la gran mayoría de los centros de salud, de fácil y rápido procesamiento, y que permite modificar la terapéutica de forma más o menos agresiva de acuerdo a sus resultados.

Métodos

El objetivo de este estudio fue: Determinar la utilidad de la creatinina sérica como factor predictivo de necrosis pancreática en pancreatitis aguda. Para ello se diseñó un estudio de tipo analítico, transversal y retrospectivo. Basado en la revisión de las historias clínicas de los pacientes que ingresaron al Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", con diagnóstico de pancreatitis aguda, entre los años 2008 y 2009. Se registró creatinina sérica y se relacionó con la clasificación de severidad tomográfica según Balthazar. Se recopilaron las cifras de hematocrito al ingreso y a las 48 horas, como indicador del estado de hidratación de los pacientes posterior a su ingreso al centro, ya que la creatinina, y la necrosis pancreática podrían ser afectados cada uno independientemente por la hemoconcentración.

Resultados

En la selección de la muestra se incluyeron las historias de los pacientes que ingresaron a la emergencia del Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño" con diagnóstico de pancreatitis aguda, cuyo inicio de enfermedad actual fuese de menos de 24 horas y sin patología renal u otro comórbido que pudiera afectar su función renal. De un total de 50 casos seleccionados, se excluyeron 2 por nefropatía crónica diagnosticada, 1 por embarazo y 1 por diabetes e HTA. Los 46 casos evaluados tuvieron edades comprendidas entre 18 y 77 años (40,2+17,4 años), correspondieron 16 (35%) al sexo masculino y 30 (65%) al sexo femenino. La estancia hospitalaria media fue de 8,74 + 6,8 días. Al evaluar los motivos de consulta; el 100% presentó dolor abdominal, pero sólo un 37% náuseas y vómitos (**Tabla 1**).

Tabla 1 Distribución según motivo de consulta

Motivos de consulta	N	%
Dolor abdominal	46	100,0
Náuseas y vómitos	17	37,0

En la muestra analizada, la primera causa de pancreatitis fue la litiasis biliar, seguida por la etiología enólica y no se detectó ningún paciente con dislipidemia (**Tabla 2**).

Tabla 2 Distribución de la muestra según etiología

Etiología	N	%
Litiasis vesicular	32	69,6
Ingesta de alcohol	7	15,2
Dislipidemia	0	0,0

La media del hematocrito al ingreso fue de 42,3 y a las 48 horas 40,8 (**Tabla 3**).

Tabla 3 Variación del hematocrito entre el ingreso y las 48 horas

Tiempo	Mínimo	Máximo	Media
Ingreso	29,6	56,3	42,3
48 horas	28,2	55,2	40,8

Z = 5,905 (p = 0,001)

Al correlacionar el hematocrito con el Balthazar se corroboró que a medida que aumenta el valor del hematocrito, hay más probabilidad de desarrollar necrosis, tanto al ingreso como a las 48 horas, con una p de ingreso de 0,001 y a las 48 horas de 0,014 (**Tabla 4**).

Tabla 4 Relación de la escala de Balthazar y el hematocrito

Clasificación de Balthazar	Ingreso	48 horas	P
A	42 ± 5	41 ± 5	0,003
B	39 ± 7	38 ± 7	0,034
C	43 ± 5	40 ± 3	0,173
D	55 ± 2	50 ± 7	0,109

Ingreso: F = 6,478 (p = 0,001)

Egreso: F = 3,947 (p = 0,014)

A diferencia del análisis del hematocrito cuando se aplicó a los niveles de creatinina sérica al ingreso y a las 48 horas, la prueba T de Student, no se encontró disminución estadísticamente significativa (p = 0,029), a pesar de que hubo disminución en dicho parámetro (**Tabla 5**).

Tabla 5 Variación de la creatinina entre el ingreso y las 48 horas

Tiempo	Mínimo	Máximo	Media
Ingreso	0,30	1,90	0,77
48 horas	0,30	2,00	0,74

Z = 2,179 (p = 0,029)

Para evaluar la relación de la creatinina con el grado de necrosis pancreática se aplicó un "Análisis de varianza", observando

que la media de la creatinina al ingreso, para la categoría A es 0,63; luego para la categoría B es 0,87; luego en C es 1,07 y por último en D es 1,38; a mayor escala de Balthazar los niveles de creatinina son más elevados al ingreso y a las 48 horas. En el análisis de varianza se observa que en el Balthazar D hay certeza de que tenga elevada la creatinina. Con una "p" de ingreso es (p = 0,001) y el "p" a las 48 horas es de (p = 0,001) (**Tabla 6**).

Tabla 6 Relación de la escala de Balthazar y la creatinina

Clasificación de Balthazar	Ingreso	48 horas	P
A	0,63 ± 0,17	0,57 ± 0,15	0,004
B	0,87 ± 0,39	0,71 ± 0,27	0,056
C	1,07 ± 0,48	1,17 ± 0,57	0,671
D	1,38 ± 0,50	1,70 ± 0,26	0,107

Ingreso: F = 9,217 (p = 0,001)

Egreso: F = 23,574 (p = 0,001)

RELACIÓN DE LA CLÍNICA CON ESCALA BALTHAZAR

En las pruebas de correlación para Balthazar, motivo de consulta y etiología, ninguna fue significativa; es decir, que la necrosis es independiente de la clínica y la causa.

Tabla 7 Relación entre los síntomas y la clasificación de Balthazar

Síntomas	Clasificación de Balthazar				p
	A	B	C	D	
Dolor abdominal					n/a
Sí	30	7	6	3	
No	0	0	0	0	
Náuseas y vómitos					0,512
Sí	9	3	3	2	
No	21	4	3	1	

Tabla 8 Relación entre la Clasificación de Balthazar y la etiología

Etiología	Clasificación de Balthazar				P
	A	B	C	D	
Litiasis vesicular					0,862
Si	22	4	4	2	
No	8	3	2	1	
Ingesta de alcohol					0,896
Si	5	1	1	0	
No	25	6	5	3	

Cont. Tabla 8 Relación entre la Clasificación de Balthazar y la etiología

Clasificación de Balthazar					
Etiología	A	B	C	D	P
Dislipidemia					n/a
Si	0	0	0	0	
No	30	7	6	3	
Pancreatitis previa					0,450
Si	6	2	0	0	
No	24	5	6	3	

Discusión

La necrosis pancreática se asocia con tasas de mortalidad entre 17,5% a 40%. De los pacientes con necrosis pancreática un 30% a 70% presentan infección, y éstos representan un 80% de las muertes por Pancreatitis Aguda. El desarrollo de necrosis se asocia con inflamación pancreática, hipoperfusión, espasmo vascular y hemoconcentración.¹⁰

La creatinina se produce a ritmo constante y se filtra libremente por el glomérulo al igual que el Nitrógeno Ureico en Sangre, por sus siglas en inglés BUN (blood urea nitrogen), es un buen marcador de la función renal cuyos cambios agudos de su línea de base, sugieren hipovolemia intravascular. Muddana 2009, encontró una fuerte relación entre niveles de creatinina sérica mayor a 1,8 mg/dl dentro de las primeras 48 horas y el desarrollo de necrosis pancreática y, planteó que ésta puede ser menos sensible a pequeñas variaciones de volumen intravascular siendo mejor para reflejar lesiones orgánicas viscerales.^{11,12}

Considerando que el proceso inflamatorio varía en su intensidad y velocidad de instauración de un individuo a otro, se puede inferir que aquellos individuos en los que esta respuesta sea más intensa serán los que desarrollarán necrosis, ya que de éste mismo proceso depende la disminución del tono vascular, que trae consigo la disminución de la perfusión renal, que se traduce en una disminución de la filtración glomerular y un aumento de la creatinina sérica. Al igual que en el estudio de Muddana, al evaluar retrospectivamente los casos de pancreatitis de este centro, se evidencia una fuerte asociación de Balthazar D en las tomografías y creatinina elevadas en las primeras 48 horas de hospitalización.

En nuestro estudio, se logró verificar la relación entre valores de creatinina sérica y necrosis pancreática; sin embargo, en el marco del diseño de esta investigación, con la cantidad de pacientes que presentaron hallazgos tomográficos compatibles con necrosis pancreática, y considerando las diferencias étnicas y el estado nutricional de nuestra población y la estudiada por Muddana, son necesarios más estudios para establecer un valor de creatinina sérica referencial.

Consideramos que en la interpretación de la creatinina sérica se debe valorar la edad, el sexo y el tamaño corporal; ya que los ancianos (cuya masa muscular está disminuida) con creatinina sérica normal o mínimamente elevada, pueden presentar una insuficiencia renal crónica importante; posiblemente por disminución en la producción de creatinina. Y que a pesar del descenso en el

aclareamiento de creatinina que se produce en sujetos sanos con el envejecimiento, no hay un aumento paralelo de la creatinina plasmática, siendo los valores normales de creatinina los mismos a los 20 que a los 80 años.¹³ Por tal razón, en nuestro centro ya se está iniciando un estudio prospectivo, con el control adecuado de estos factores.

La evaluación del hematocrito, en estudios previos comprobó que muchos pacientes con necrosis pancreática presentaban un hematocrito elevado, estableciendo una asociación de hematocrito mayor o igual a 44 y necrosis pancreática; sin embargo, pacientes con pancreatitis aguda y hematocrito alto no necesariamente desarrollan necrosis. Otorgando al hematocrito un valor predictivo positivo de 21 a 68%.¹¹

En este trabajo, al evaluar el hematocrito con la prueba T de Student para muestras dependientes o pareadas, se observó que hubo disminución estadísticamente significativa en el hematocrito. Con una "p" de contraste de ($p = 0,001$).

En conclusión, el reconocimiento precoz de los factores de riesgo para el desarrollo de necrosis pancreática constituye la meta principal en el óptimo manejo de los pacientes con Pancreatitis Aguda, demostrándose que pruebas rutinarias de laboratorio como la creatinina y el hematocrito servirían como predictores de necrosis pancreática. Se recomienda realizar estudios multicéntricos para corroborar los hallazgos que fueron encontrados en nuestro trabajo, con la finalidad de hacer recomendaciones basadas en un nivel de evidencia A.

Referencias Bibliográficas

- Chavarin J, García C. Evaluación de la severidad en pancreatitis aguda. *Expresiones Médicas*, Publicación del Programa de Médico Cirujano del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez 2005;1:11-15.
- Rosas M, Gaxiola R, Ibáñez O, et al. Evaluación de las escalas y factores pronóstico en pancreatitis aguda grave. *Cirujano General* 2005;27:137-143.
- Anuario de mortalidad 2006. Ministerio del poder popular para la salud. Dirección general de Epidemiología, Dirección de Información y Estadística de Salud. www.mpps.gob.ve
- Mortele KJ, Wiesner W, Intriore L et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *American Journal of Roentgenology* 2004;183:1261-5.
- Haney J, Pappas T. Necrotizing Pancreatitis: Diagnosis and Management. *Surgical Clinics of North America* 2007;87:1431-1446.
- Novovic S, Moller A, Kjaer E et al. Proinflammatory Cytokines in alcohol or gallstone induced Acute Pancreatitis. *Journal of the Pancreas* 2009;10:256-262.
- Rau B. Outcome determinants in acute pancreatitis. *American Journal of Surgery* 2007;194:39-44.
- Akay S, Ozutemiz O, Yenisey C, et al. Use of activated protein C has no avail in the early phase of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2008;10:459-63.
- Granger J, Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock* 2005;24:45-51.
- Bolek T, Baker M, Walsh M. Imaging's roles in acute pancreatitis. *Cleveland Clinics Journal of Medicine* 2006;73:857-862.
- Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, et al. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology* 2009; 104:164-70.
- Jai Dev Wig, et al. Correlates of Organ Failure in Severe Acute Pancreatitis. *Journal of the Pancreas* 2008;10(3):271-275.
- Calabia R. Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. *Indicaciones para solicitar ecografía renal. Nefrología* 2004;24:35-46.