



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO  
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA**

**TEMA**

**DÍMERO D COMO PREDICTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON  
PANCREATITIS AGUDA INGRESADOS AL HOSPITAL GENERAL DE  
PACHUCA**

**QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO  
AGUSTIN AMADOR PONCE**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA  
EN MEDICINA INTERNA**

**DR. HIPÓLITO ROMÁN NAVA CHAPA  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA  
EN MEDICINA INTERNA**

**DR. MARCO ANTONIO GARCÍA MÉNDEZ  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
ASESOR CLÍNICO METODOLÓGICO**

**DRA. MARICELA GUEVARA CABRERA  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
ASESOR UNIVERSITARIO**

**PERÍODO DE LA ESPECIALIDAD  
2010– 2014**

**POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

**M.C.ESP. JOSÉ MARÍA BUSTOS VILLARREAL**

DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS  
DE LA SALUD DE LA U.A.E.H.

---

**DR. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA**

JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA I.C.Sa.

---

**DR. ERNESTO FRANCISCO GONZÁLEZ HERNÁNDEZ**

COORDINADOR DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

---

**DRA. MARICELA GUEVARA CABRERA**

ASESOR UNIVERSITARIO

---

**POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA  
SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO**

**DR. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO**

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA  
DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO

---

**DRA. MICAELA MARICELA SOTO RÍOS**

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA  
DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO

---

**DR. ROMÁN HIPÓLITO NAVA CHAPA**

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA  
EN MEDICINA INTERNA

---

**DR. MARCO ANTONIO GARCÍA MÉNDEZ**

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
ASESOR CLÍNICO METODOLOGICO

---

## AGRADECIMIENTOS

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como el desarrollo de una tesis es inevitable que te asalte un muy humano egocentrismo que te lleva a concentrar la mayor parte del mérito en el aporte que has hecho. Sin embargo, el análisis objetivo te muestra inmediatamente que la magnitud de ese aporte hubiese sido imposible sin la participación de personas e instituciones que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello, es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para ser justo y consecuente con ellas, expresándoles mis agradecimientos.

El presente trabajo de tesis primeramente me gustaría agradecerle a ti Dios por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, porque hiciste realidad este sueño anhelado.

Quiero agradecer a mi amada compañera de vida, mi esposa y compañera políticamente evolucionada, D. Celeste Arriaga Trejo. Celeste, mil gracias por acompañarme en este proceso, por sobre todo, tu amor, tu comprensión, paciencia y fortaleza que permitieron que pudiese, no sólo trabajar, sino también llegar a buen puerto. Como en todo lo que escribo, estás presente en mi mente y en el alma de estas líneas.

Quiero agradecer a mi papá, Emiliano Amador Barriga, a mi mamá, Emiliana Ponce Torres y a mis hermanos y hermanas, Rogelio, Enrique, Hugo, Karla y Guadalupe, quienes participaron, directa e indirectamente, de mi formación. Sin ustedes esto tampoco habría sido posible. No puedo dejar pasar esta oportunidad sin decirles que les amo y que gracias a ustedes estoy donde estoy.

Debo agradecer de manera especial y sincera a todos mis maestros en el servicio de Medicina Interna en el Hospital General de Pachuca, por su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como médico internista. Cada uno de ustedes, directa e indirectamente, ha sido fundamental en la realización de

esta tesis, por lo tanto, responsables de ella. Sólo les libro de los errores, omisiones y arbitrios de la memoria que mi escritura pudiese conllevar.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional a las que me encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

Para ellos: Muchas gracias y que Dios los bendiga.

## ÍNDICE

I. Antecedentes.....	1
II. Marco Teórico.....	5
III. Planteamiento del Problema.....	10
IV. Objetivos del estudio.....	12
V. Justificación.....	13
VI. Hipótesis de Trabajo.....	15
VII. Material y Métodos.....	16
VIII. Definición de términos.....	22
IX. Aspectos Éticos.....	23
X. Recursos Humanos, Físicos y Financieros.....	24
XI. Hallazgos.....	25
XII. Discusión.....	33
XIII. Conclusiones y recomendaciones.....	36
XV. Referencias Bibliográficas.....	38
XVI. Anexos .....	42

## I.- ANTECEDENTES

La definición de pancreatitis aguda (PA) se basa en la de Atlanta 1992: proceso inflamatorio del páncreas con involucro variable de otros tejidos regionales u órganos y sistemas remotos. (1)

Clínicamente se define PA por dos de los siguientes tres criterios: 1) síntomas, como dolor epigástrico congruente con PA; 2) Amilasa o lipasa mayor de tres veces el límite superior de lo normal; o 3) imágenes radiológicas consistentes con PA, usualmente utilizando Tomografía computarizada (TC) o imagen por resonancia magnética (IRM) (1,2)

Su incidencia varía, con diferencias desde 10 a 20, hasta 150-420 casos por millón de habitantes. (3) Mas de 300,000 pacientes son admitidos en los E.U. por año por pancreatitis, y cerca de 20,000 mueren. (4,5) Con un costo de 1.5 billones de dólares en el 2000. (1)

En México no se tienen datos estadísticos completos, pero se sabe que en 2001 fue la décimo séptima causa de mortalidad, con una prevalencia de 3%. (3,6)

La PA leve se presenta en 80% de los casos y la severa en el 20% restante, siendo la mortalidad de 5-15%, y hasta 25-30% respectivamente. (3,6)

### ETIOLOGIA DE PANCREATITIS AGUDA

1. Obstructivas: litos, tumores, parásitos, divertículo duodenal, páncreas anular, coledococoele.
2. Alcohol/otras toxinas: Alcohol etílico, veneno de escorpión, alcohol metílico, insecticidas organofosforados, medicamentos
3. Metabólicos: Hipertrigliceridemia, hipercalcemia
4. Infecciones

5. Vasculares: Vasculitis, embolismo de los vasos sanguíneos pancreáticos, hipotensión.
6. Trauma
7. Post-colangiopancreatografía endoscópica retrograda (CPRE), Post operatoria
8. Hereditaria/familiar/genética
9. Controversial: Páncreas divisum, disfunción del esfínter de Oddi
10. -Idiopática.

(1, 8, 9,6)

En México 49% de las pancreatitis agudas son de etiología biliar y 37% son alcohólicas, la pancreatitis por medicamentos es rara con 1.4-2% de los casos.

(3,10)

### FISIOPATOLOGÍA

Tanto en obstrucción de la vía biliar (coledocolitiasis), o toxinas pancreáticas (alcohol, medicamentos, venenos), la fisiopatología es debida a la activación prematura de zimino geno dentro del páncreas; los metabolitos tóxicos y el tripsinogeno sobrepasan los mecanismos protectores, causando que estas y otras enzimas (como el tripsinogeno Y procarboxipeptidasa) sean activados dentro del páncreas, esta lesión libera citocinas Inflammatorias que pueden causar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en 10 a 15% de los pacientes, el daño pancreático empeora y causa falla multiorgánica por hipo perfusión.

(11,12)

### CARACTERISTICAS CLÍNICAS

El dolor usualmente involucra la región superior del abdomen. Sin embargo, puede ser en el cuadrante superior derecho, o infrecuentemente confinado en el flanco izquierdo; de inicio rápido, alcanzando su máxima intensidad en 10 a 20 minutos. (1,11)

El dolor se encuentra ausente en 5 a 10% de los casos y puede ser síntoma de una enfermedad fatal. Noventa por ciento de los pacientes tiene náuseas y vomito.

Puede existir rigidez muscular, los ruidos intestinales se encuentran ausentes en formas severas, y a menudo tienen distensión abdominal. Signos adicionales como el de Grey Turner, o el signo de Cullen se presentan en menos de 1%. (1,11)

Comúnmente, el pulso se encuentra entre 100 a 150 lpm. La presión arterial puede estar inicialmente elevada o también disminuida por secuestro de líquidos e hipovolemia. Inicialmente la temperatura es normal, pero dentro de 1 a 3 días puede incrementar debido al proceso inflamatorio. (7)

La disnea es secundaria a derrame pleural, atelectasia, síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) o insuficiencia cardiaca congestiva. Pueden cursar con desorientación, alucinaciones, agitación o coma. Existe ictericia conjuntival si es secundario a coledocolitiasis u obstrucción del conducto biliar por edema de la cabeza del páncreas, o si existe enfermedad hepática. (1,8)

Comúnmente, el pulso se encuentra entre 100 a 150 lpm. La presión arterial puede estar inicialmente elevada o también disminuida por secuestro de líquidos e hipovolemia. Inicialmente la temperatura es normal, pero dentro de 1 a 3 días puede incrementar debido al proceso inflamatorio. (7)

La disnea es secundaria a derrame pleural, atelectasia, síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) o insuficiencia cardiaca congestiva. Pueden cursar con desorientación, alucinaciones, agitación o coma. Existe ictericia conjuntival si es secundario a coledocolitiasis u obstrucción del conducto biliar por edema de la cabeza del páncreas, o si existe enfermedad hepática. (1,8)

## ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico se basa en el incremento de al menos 3 veces de amilasa y lipasa sérica. La amilasa aumenta en 6 a 12 hrs y permanece elevada de tres a cinco días en enfermedad no complicada, con Sensibilidad de 72% y especificidad del 91%. La lipasa tiene sensibilidad del 94% y especificidad del 96%. (1, 7, 8,10)

Por lo general existe leucocitosis, la glucosa sérica alta en relación a niveles altos de guagón. Aspartato transaminasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubinas se encuentran aumentadas, en particular en pancreatitis por litos. Los triglicéridos también se encuentran elevados. (1,8 ,10)

## ESTUDIOS DE IMAGEN

1. Ultrasonido abdominal (Us): Útil en las primeras 24hrs en busca de litos. (1,10)
2. Tomografía computarizada (TC): Importante en el diagnóstico y la búsqueda de complicaciones intra abdominales, (10)
3. Imagen por resonancia magnética (IRM): Proporciona información similar a al TC, siendo útil para detectar necrosis y colecciones de líquidos. (1,8,10)

Existe un subdiagnóstico de pancreatitis a los extremos del espectro clínico de la enfermedad de muy leve a muy severa. La enfermedad leve mal diagnosticada puede llevar en falta de oportunidad para prevenir episodios recurrentes, mientras que la falta de reconocimiento de ataques fulminantes puede resultar en mortalidad que pudiese haberse prevenido. (4)

## II. MARCO TEORICO

Aunque la tasa de mortalidad en PA ha descendido, sigue siendo fundamental establecer el pronóstico de gravedad de la PA de forma temprana. (13) La determinación de la severidad es importante en el temprano reconocimiento de las complicaciones, clasificación de pacientes con requerimientos de nivel elevado de cuidados, como los de la unidad de terapia intensiva UTI, en toma de decisiones terapéuticas y el pronóstico. (4,9)

Los factores que permitirán estratificar el riesgo en la PA pueden ser divididos en tres apartados: La integración de diferentes marcadores clínicos y analíticos en sistemas de puntuación multifactoriales, las técnicas de imagen y los marcadores bioquímicos de inflamación y necrosis. (13, 14,15)

### CLASIFICACIONES

En una revisión de siete estudios incluyendo más de 700 pacientes con PA, la presencia de tres o más criterios de Ranson (cuadro 1) predijo la existencia de PA grave, con una sensibilidad del 72%, especificidad del 76%, valor predictivo positivo (VPP) del 51% y negativo del 99% (13), tiene el inconveniente de un bajo VPP, y por otro lado la necesidad de esperar 48 horas desde el ingreso para su definición completa, período clave para la instauración adecuada del tratamiento, además no permiten un seguimiento del paciente más allá de las 48 hrs (14)

El sistema más reciente y complejo usado para predecir la gravedad de la PA es la Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE), que mide 12 variables (cuadro 2); valora el estado del paciente en un momento determinado de su ingreso puntuaciones de 8 o superiores predicen cursos más graves, tienen un bajo VPP al ingreso y no predice las complicaciones locales. (13,14)

## TÉCNICAS DE IMAGEN

Todavía es controvertido el valor de la TAC como predictor de la infección del tejido necrosado, a pesar de la evidencia de que la extensión de la necrosis se correlaciona con el riesgo de sepsis de origen pancreático (13,16)

## MARCADORES BIOQUÍMICOS DE INFLAMACIÓN Y NECROSIS

Proteína C reactiva: Es buen marcador pronóstico pero tarda 48 h en alcanzar el pico (16), ofrece 80% de sensibilidad, 75% de especificidad, 67% de VPP y 86% de VPN (4)

Hematocrito: a la admisión (> 47%) o falta de disminución del mismo dentro de 24hrs representa un factor de riesgo para desarrollar pancreatitis necrótica. (15)  
Otros estudios sugieren que la creatinina >2mg/dL, y glucosa > 250mg/dL se correlacionan con la mortalidad en PA. (15)

La pro calcitonina, elastasa de polimorfonucleares e interleucina 6 y 8 han mostrado cierta eficacia, aunque con fines de propósito de investigación, ya que no se encuentran disponibles en el uso clínico de rutina. (5)

Después de detalladas revisiones de la literatura, se ha concluido que aún no existe un marcador único que pudiese servir como un predictor óptimo de severidad de PA. (11, 15,27)

## DIMERO-D

El dímero-D (DD) es el principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación del trombo. Se forma por dos monómeros adyacentes unidos por un enlace de cadena cruzada y por medio de la acción secuencial de tres enzimas: trombina, Factor XIIIa y plasmina. (19,20)

La medición cuantitativa del DD circulante representa la degradación de los productos de la fibrina, esto es útil en el diagnóstico de enfermedad trombo embolica aguda. (21)

A nivel celular, múltiples citocinas inflamatorias pueden activar directamente al sistema de coagulación y simultáneamente inhibir la fibrinólisis.

Por ejemplo, tanto el factor de necrosis tumoral y la interleucina 6 son capaces de alterar la homeostasis de la coagulación. Se ha observado que el sistema de coagulación es activado en pacientes críticamente enfermos, y que los niveles de DD guardan correlación con la activación de la cascada de citocinas pro inflamatorias. (22)

Por otra parte, existen estudios que sugieren que la elevación de la concentración de DD puede reflejar un estado protrombótico sistémico y posiblemente formación focal de fibrina asociada con la actividad de placa aterosclerótica inestable. (20)

También se han observado niveles elevados en pacientes con coagulación intravascular diseminada, sepsis severa, eventos tromboticos, embarazo, enfermedad hepática, cirugía y trauma. (21, 23, 24,25)

Un estudio por Kolleft y cols., valoro a pacientes dentro de las 24hrs de ingreso a la UTI, se midieron en 79 pacientes los niveles de DD, IL6, IL8, IL10 y FNT. Los niveles de DD fueron mayores en pacientes con enfermedad severa por APACHEII con  $p < 0.001$ . Esto se asoció a un incremento en la mortalidad. (25)

Otro estudio, valoro 45 pacientes con PA, el valor de dímero-D incremento en aproximadamente 2 veces el valor de referencia, mientras que en 43 pacientes con PA severa, el valor incremento en 6 veces por arriba del valor normal,

siendo directamente relacionado con la severidad de la PA, En todos los pacientes, el incremento del DD fue directamente relacionado con la escala de Ranson a las 24hrs y APACHE II aplicado a las 24hrs ( $P < 0.05$ ). Observando que el dímero D en pacientes incrementa el riesgo de mortalidad y puede ser una prueba sensible para determinar la presencia de patología micro vascular subyacente. (27)

Se conoce sobre asociación entre los niveles del DD y pronóstico en pacientes con pancreatitis aguda. Un estudio encontró elevaciones del DD tanto en pacientes con pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia como en pancreatitis aguda por otras etiologías. (25)

En pancreatitis aguda se conoce que ocurren anormalidades de la coagulación relacionadas con la severidad de la enfermedad; el DD es la expresión de la pancreatitis y la extensión del involucro sistémico, y puede ser considerado como una relación prominente en la cadena de eventos que lleva a enfermedad severa. (28)

En otro estudio publicado por Salome y cols., se evaluaron los niveles de DD en 30 pacientes con PA; en los 11 pacientes con PA no complicada el DD se elevó 1.5 veces el límite normal, mientras que en 15 pacientes con complicaciones y 4 pacientes con pancreatitis aguda grave PAG, los valores de DD incrementaron 7 veces el límite normal, con diferencia altamente significativa ( $p < 0.0001$ ), el valor máximo de DD fue significativamente mayor en pacientes que requirieron necrosectomía, drogas vaso activas y ventilación mecánica. De la misma forma, los pacientes que evolucionaron con falla orgánica múltiple (FOM), necrosis pancreática, sobre infección pancreática secundaria o hemocultivos positivos también evidenciaron niveles altos de DD. (28)

Un estudio por Ke L. y cols., evaluó a 45 pacientes con PA, en quienes se realizaron determinaciones al ingreso y a los 2 días de DD, Los resultados mostraron altas tasas de disfunción orgánica. El valor máximo de DD fue significativamente mayor en los pacientes que requirieron necrosectomía, drogas vaso activas y ventilación mecánica. De la misma forma los pacientes que evolucionaron a necrosis pancreática, sobreinfección pancreática secundaria o hemocultivos positivos también evidenciaron niveles altos de DD. El promedio del DD resultó en una sensibilidad del 81% y especificidad del 90% para FOM con un valor de corte de 812  $\mu\text{g/L}$  y en una sensibilidad del 100% con una especificidad del 87% para sobreinfección pancreática con un valor de corte de 762  $\mu\text{g/L}$ . (29)

Otro estudio publicado por Radenkovic y cols. En 91 pacientes con PA se midieron los niveles de Tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno, antitrombina III, proteína C, inhibidor del activador de plasminogeno tipo 1, y DD en las primeras 24hrs de admisión y 24hrs después. Observando que un valor de DD de 411.00  $\text{kg/L}$  a la admisión fue el mejor valor de corte como predictor de desarrollo de falla orgánica múltiple con sensibilidad del 90%, especificidad 89%, VPP 75% y VPN 96%. (30)

Lo que hace del DD útil, fácil de aplicar y de bajo costo como marcador pronóstico precoz de complicaciones sistémicas y locales en pacientes con PAG. Sin embargo aún faltan más estudios para valorar su verdadero papel en discriminar a pacientes con pancreatitis aguda. (29)

### **III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se sabe una incidencia anual de PA de 380 a 734 casos por millón de habitantes, por estadísticas internacionales. En nuestro país no se tienen datos estadísticos completos, pero en el 2001 la pancreatitis aguda fue la décima séptima causa de mortalidad, con una prevalencia de 3%. (3)

En nuestro hospital se reportan alrededor de 64 casos al año, siendo el grupo más afectados las personas entre 30 y 39 años de edad. (Archivo clínico del Hospital General de Pachuca)

A pesar de los avances tecnológicos y en las ciencias médicas, la pancreatitis aguda continúa siendo una patología de alta prevalencia y compleja resolución. (11,15)

Se han utilizado una serie de escalas para valorar y predecir evolución: Ranson, APACHE II, pero estas necesitan de varios parámetros bioquímicos y clínicos para poderse aplicar o de cierto tiempo de evolución lo que hace difícil su discriminación al ingreso. Existen estudios de laboratorio que ayudan a predecir la evolución dentro de las que se encuentran hematocrito, proteína C reactiva, creatinina, mas sin embargo en algunos se tiene que esperar hasta 48hrs para poder aplicarlos. (5, 13,18)

Después de detalladas revisiones de la literatura, se ha concluido que aún no existe un marcador único que pudiese servir como un predictor pronóstico o de gravedad de PA. (11, 15,27)

El estudio se enfocó a valorar la utilidad de la medición del dímero D en pacientes con pancreatitis aguda como predictor pronóstico, el cual es económico y fácil de aplicar en las unidades del país.

Dado lo anterior, se planteó la siguiente pregunta:

¿Existe utilidad de la medición del Dímero-D para evaluar el pronóstico en pacientes con pancreatitis aguda ingresados al hospital general de Pachuca?

## **IV.- OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la utilidad clínica del Dímero D como predictor pronóstico en pacientes con pancreatitis aguda ingresados al Hospital General de Pachuca.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar si existe asociación entre elevación del Dímero D en pacientes con pancreatitis aguda y el desarrollo de falla orgánica múltiple, síndrome de distrés respiratorio o infecciones.
2. Identificar si existe asociación entre elevación del Dímero D y mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda.
3. Identificar si existe asociación entre elevación del Dímero D y aumento de la estancia hospitalaria en pacientes con pancreatitis aguda.

## V.- JUSTIFICACIÓN

En México, debido a diversos problemas logísticos es frecuente no contar con la mayoría de los marcadores serológicos y estudios de radiología para valorar a pacientes con pancreatitis aguda, por lo tanto es importante el encontrar un factor único, químico, clínico o radiológico que proporcione una mejor evaluación de la severidad y pronóstico en estos pacientes y que pueda además ser reproducible y accesible en todas las unidades médicas del país. (18)

El poder determinar de manera temprana, al grupo de pacientes que desarrollarán un cuadro de pancreatitis aguda grave, es de vital importancia, ya que se disminuirían las cifras de morbi mortalidad e impactaría de forma positiva en los costos de la atención médica. (4, 5,9)

En un estudio realizado por Dejan Radenkovic, et al. Páncreas 2009, un valor de dímero D de 414 mcg/L a la admisión fue el mayor valor de corte para predecir el desarrollo de FOM con sensibilidad de 90%, especificidad de 89%, VPP 89% y VPN 96%. (30).

Un segundo estudio por Hao Kong, et al. Páncreas 2011, realizado en 88 pacientes, se observe incremento del dímero D aproximadamente en 2 veces el valor de referencia en pacientes con pancreatitis leve, mientras que en los que desarrollaban pancreatitis graves la elevación fue de 3 veces el valor normal. (27)

En otro estudio realizado por Teresa Salomone, et al. Páncreas 2003; en 30 pacientes con PA, se encontró elevación del DD en 1.5 veces en 11 pacientes con PA no complicada, y en 7 veces en 19 pacientes con PA severa o complicaciones, con una diferencia significativa ( $p < 0.0001$ ). (28)

Por otra parte, un estudio realizado por Ke L, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 201, presentan los resultados del dímero-D como prueba diagnóstica precoz ( $\leq$  48 horas) de complicaciones sistémicas y locales en pacientes con PAG. El promedio del dímero-D resultó en una sensibilidad del 81% y especificidad del 90% para FOM con un valor de corte de 812  $\mu\text{g/L}$  y en una sensibilidad del 100% con una especificidad del 87% para sobre infección pancreática con un valor de corte de 762  $\mu\text{g/L}$ . El dímero-D, al ser comparado con el APACHE II y PCR evidenció un valor predictivo similar a APACHE II y mayor que la PCR. (29).

Con lo cual se ha observado la utilidad del DD en pacientes con pancreatitis aguda. En nuestro país no se han realizado estudios para evaluar la utilidad de este marcador como predictor pronóstico.

## **VI.- HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El Dímero D como marcador de inflamación es un predictor pronóstico con sensibilidad de 81% y especificidad de 90% para detectar complicaciones en pacientes con pancreatitis aguda ingresados al Hospital General de Pachuca, lo cual permite discriminar en forma temprana sobre su evolución.

## **VII.- MATERIAL Y MÉTODOS**

### **VII.1 LUGAR DONDE SE REALIZÓ LA INVESTIGACION**

Se realizó en el Hospital General de Pachuca correspondiente a una institución de segundo nivel de atención médica que es el centro de referencia de la Secretaria de Salud del estado de Hidalgo, el cual ofrece intervenciones ambulatorias y hospitalarias por especialidades básicas según el perfil epidemiológico de la población.

### **VII.2 DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio observacional, prospectivo, comparativo, analítico.

### **VII.3 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL**

3.1 Lugar: Servicio de Urgencias y Medicina Interna del Hospital General de Pachuca.

3.2 Tiempo: A partir de 01 de Julio del 2012 hasta el 01 de Julio del 2013.

3.3 Persona: Pacientes hospitalizados en el servicio de Urgencias y Medicina Interna con diagnóstico de pancreatitis aguda, mayores de 18 años que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

### **VII.4 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

#### **4.1 Criterios de inclusión**

- I. Pacientes mayores de 18 años
- II. Sexo: ambos sexos
- III. Diagnóstico de pancreatitis aguda
- IV. Sin antecedentes de evento clínico trombo embolico previo, o al ingreso. (score Wells para trombosis venosa profunda mayor o igual de 3 puntos o para embolismo pulmonar mayor o igual de 6 puntos, cuadros anexos 3 y 4).

- V. Que el paciente o familiar responsable aceptaran la inclusión en el estudio mediante la firma de consentimiento informado, así como firma de familiar.

#### 4.2 Criterios de exclusión

- I. Pacientes en quienes se descartó el diagnóstico de pancreatitis aguda
- II. Pacientes con datos clínicos o bioquímicos de coagulación intra vascular diseminada o trombosis venosa
- III. Cirugía previa al ingreso
- IV. Historia reciente de infarto agudo al miocardio o infarto cerebral
- V. Pacientes con hemofilia, desordenes hemorragiparos severos.
- VI. Pacientes con PA complicada por obstrucción biliar que requirieron CPRE
- VII. Embarazo

#### 4.3 Criterios de eliminación

- I. Ausencia de reporte de Dímero D

#### VII.5 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y LA TECNICA DE MUESTREO

Se realizó por conveniencia propia del estudio, todos los pacientes ingresados con diagnóstico de pancreatitis aguda al servicio de Urgencias o Medicina Interna del Hospital General de Pachuca que cumplieron los criterios de inclusión, a partir del 01 de Julio del 2012 hasta el 01 de Julio del 2013.

#### VII.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable independiente: Pacientes con pancreatitis aguda ingresados al Hospital general de Pachuca.

Variable dependiente: Elevación del dímero D y el desarrollo de falla orgánica múltiple, síndrome de distrés respiratorio, infecciones o muerte en pacientes con pancreatitis aguda.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento de un individuo	Tiempo en años que una persona ha vivido desde que nació	Cuantitativa discreta Mayores de 18 años	Encuesta
Sexo	Características biológicas de un individuo que lo clasifica como hombre o mujer	Percepción que tiene el entrevistado con respecto a la pertenencia a ser hombre o mujer	Cualitativa Dicotómica 1. Hombre 2. Mujer	Encuesta
Estancia hospitalaria	Tiempo de tratamiento hospitalario	Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalaria hasta el alta médica	Cuantitativa discreta Número de días	Encuesta
Dímero D	Producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos	Producto de la degradación de la fibrina obtenido por muestra de sangre periférica	Cualitativa >400 ng/dl Elevado <400 ng/dl Normal	Reporte de laboratorio
Hematocrito	Medición compuesta por el tamaño y número	Porcentaje del volumen total de eritrocitos en una	Cualitativa 39-45% Normal >45% elevado	Reporte de laboratorio

	de tamaño de eritrocitos	muestra de sangre periférica		
Proteína C reactiva	Proteína plasmática circulante producida por el hígado, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación	Marcador de inflamación obtenido por muestra de sangre periférica	Cualitativa 0.2-12mg/dl normal > 15mg/dl Elevado	Reporte de laboratorio
Creatinina	Producto de degradación de la creatina	Compuesto orgánico obtenido por muestra de sangre periférica	Cualitativa 0.6—1mg/dl normal >1mg/dl elevado	Reporte de laboratorio
Evaluación de fallo orgánico secuencial	Escala utilizada para la detección de falla orgánica múltiple en pacientes hospitalizados	Escala para detectar falla orgánica múltiple en los sujetos del estudio	Cualitativa 0 Normal >3 fracaso de 3 sistemas u órganos	Encuesta
síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)	Insuficiencia respiratoria grave debida a edema pulmonar no hemodinámico causado por aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo - capilar	Pacientes con insuficiencia respiratoria aguda que cumplen con criterios de distrés respiratorio del adulto	Cualitativa Presente Ausente	Encuesta

## VII.7 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se captaron pacientes que ingresaron a los servicios de urgencias y medicina interna con diagnóstico de pancreatitis aguda que cumplieron con los criterios de inclusión del protocolo de estudio.

Se aplicaron las escalas APACHE II al ingreso, Ranson a las 48hrs, registro de cifras de Hematocrito, creatinina al ingreso, y toma del dímero-D, así como registro del valor de PCR a las 48hrs a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Se obtuvo la información mediante la hoja de recolección de datos las cuales llevaron para su control un número progresivo, el nombre del paciente, género, reportes de resultado de estudios de laboratorio y escalas de gravedad.

Se realizó seguimiento de los Pacientes durante la hospitalización hasta el alta o mortalidad hospitalaria.

Se vigiló el desarrollo de disfunción orgánica por medio del SOFA, así como complicaciones como infección y SDRA (cuadros anexos número 5 y 6).

Extracción de prueba de laboratorio: Las muestra de sangre se obtuvo por punción de vena periférica 3ml para prueba dímero D.

## VII.8 ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

Se calcularon medidas de tendencia central: moda, mediana y desviación estándar de la edad y días de estancia hospitalaria

Se realizó análisis comparativo por medio de pruebas de significación estadística y coeficiente de correlación de Pearson de las escalas de gravedad y marcadores bioquímicos.

## VII.9 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se realizó una encuesta la cual llevó para su control un número progresivo, el nombre del paciente, género, edad, reportes de resultado de estudios de laboratorio y clasificación por escalas de gravedad (Apache II, Ranson, Atlanta).

## VIII.- DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

**APACHE II:** Escala utilizada para la evaluación fisiológica aguda y crónica de la salud.

**Creatinina:** Producto de degradación de la *creatina*.

**Dímero D:** Producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos.

**Estancia hospitalaria:** Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalaria hasta el alta médica.

**Evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA):** Escala utilizada para la detección de falla orgánica múltiple en pacientes hospitalizados.

**Hematocrito:** Medición compuesta por el tamaño y número de y tamaño de eritrocitos.

**Pancreatitis aguda:** proceso inflamatorio del páncreas con involucro variable de otros tejidos regionales u órganos y sistemas remotos.

**Pancreatitis aguda leve:** Presencia de pancreatitis aguda sin datos de complicaciones locales o sistémicas.

**Pancreatitis aguda severa:** Presencia de pancreatitis aguda, más un puntaje mayor de 3 en escala de Ranson, mayor de 8 en escala APACHE II, o complicaciones sistémicas.

**Proteína C reactiva:** Proteína plasmática circulante producida por el hígado, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.

**Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA):** Insuficiencia respiratoria grave debida a edema pulmonar no hemodinámico causado por aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo - capilar y secundario a daño pulmonar agudo.

## **IX.- ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio se consideró como de riesgo mayor que el mínimo.

Para los aspectos en materia ética sobre la investigación en seres humanos nos basamos en los artículos del REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD, título segundo, artículo 13, 14, 16 y 17 que de acuerdo a este último se clasificaría como:

Artículo 17- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

Investigación con riesgo mayor que el mínimo: son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyen procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor del 2% del volumen circundante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o

Procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

La extracción de sangre fue de 3.5ml.

## **X.- RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS**

### X.1 Recursos humanos

- Captación de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda por parte del investigador principal (Dr. Agustín Amador Ponce) que cumplieron los criterios de inclusión

- Se brindó seguimiento médico por parte del investigador principal de todos los pacientes incluidos en el protocolo de estudio.

- Personal médico (médicos residentes de medicina interna de segundo y tercer año) así como el investigador principal (Dr. Agustín Amador Ponce) tomaron las muestras para estudios de laboratorio y llenaron las hojas de recolección de datos.

- Apoyo logístico por parte del asesor clínico Dr. Marco Antonio García Méndez.

### X.2 Recursos financieros

- Apoyo por parte de laboratorio externo a la unidad (laboratorio Coahuila) quien realizó la prueba de dímero D con un costo de 420 pesos moneda nacional, la cual fue pagada por parte del investigador principal.

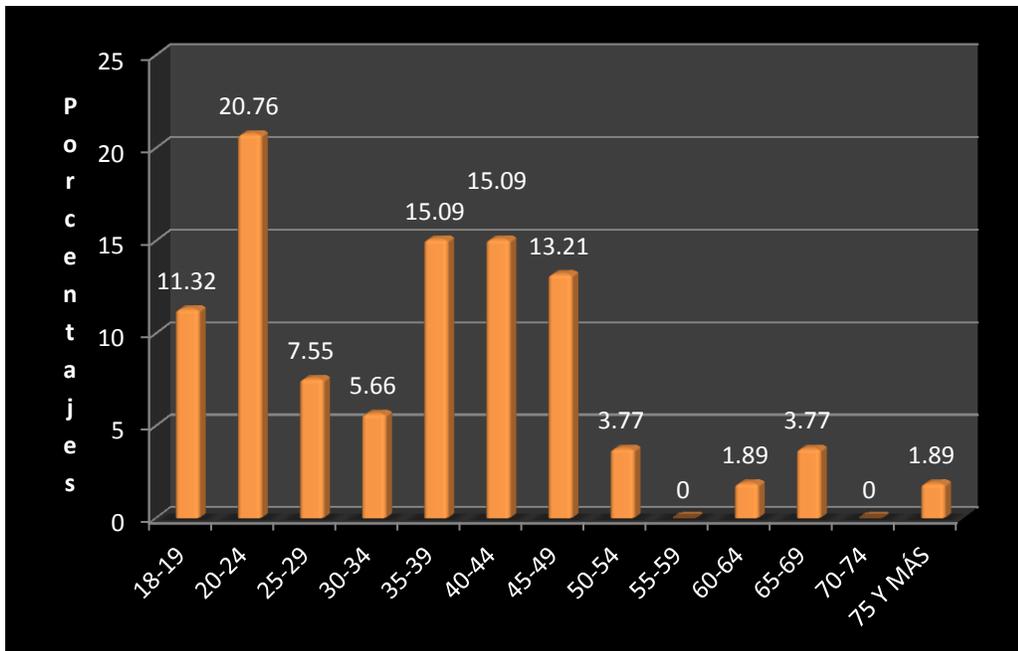
### X.3 Recursos físicos

- Se usó computadora Aspire One propiedad del investigador principal, para captura y recolección de datos.

- Hojas blancas (100) usadas para impresiones de formatos de recolección de información y consentimientos informados fueron proporcionadas por el investigador principal, así mismo se usó impresora marca HP propiedad del investigador principal.

## XI.- HALLAZGOS

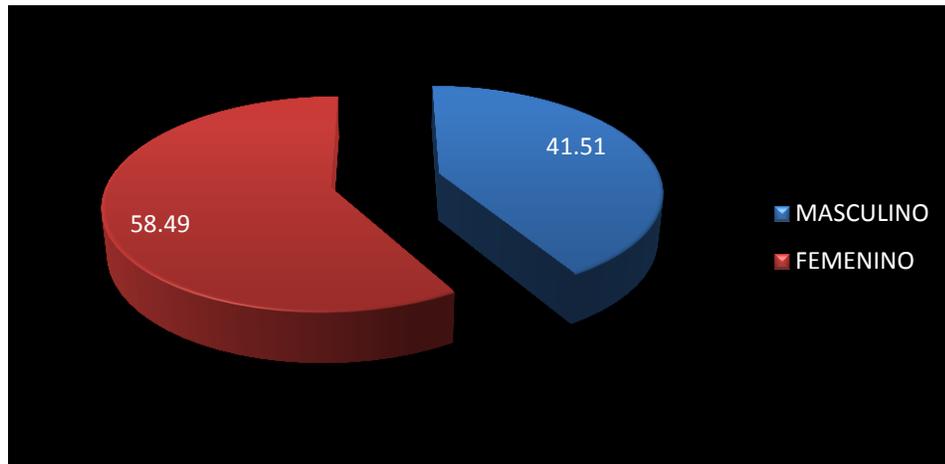
**GRÁFICO No 1.**  
**PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA POR GRUPOS DE EDAD.**



Fuente: Encuesta

El grupo de edad con mayor frecuencia corresponde al grupo de 20-24 años, representando el 20.76 %. En cuanto a las medidas que sintetizan la serie de las edades los resultados son los siguientes: media 36.06 años, mediana 36 años, moda 22 años, desviación estándar 14.03, edad mínima 19 años, edad máxima 76 años; el intervalo para el 95 % de confiabilidad es 19 a 64 años, (Gráfico no. 1).

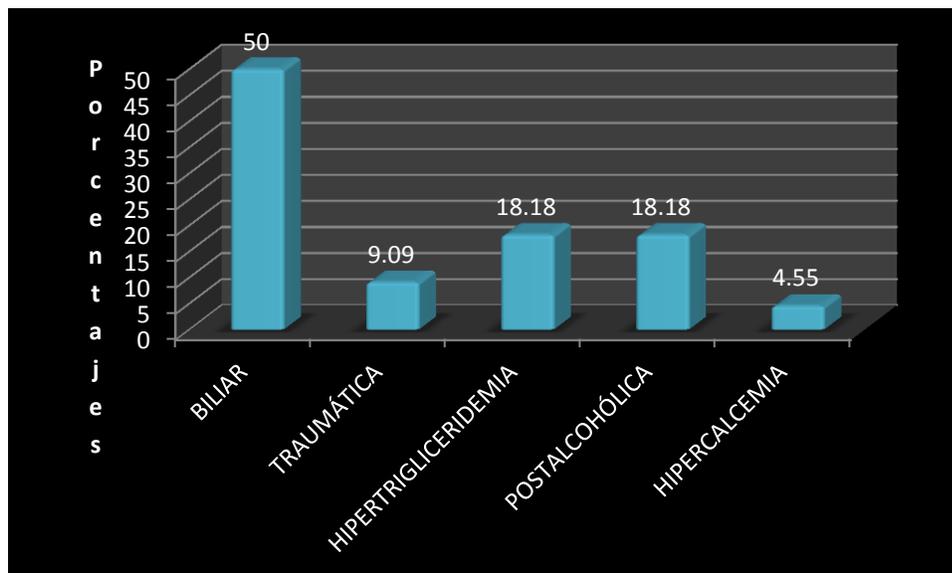
**GRÁFICO No 2. PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA POR SEXO.**



Fuente: Encuesta

En cuanto al género, es más frecuente en los hombres, significando el 58.9% sobre la muestra total de 53 pacientes estudiados. (Gráfico no. 2)

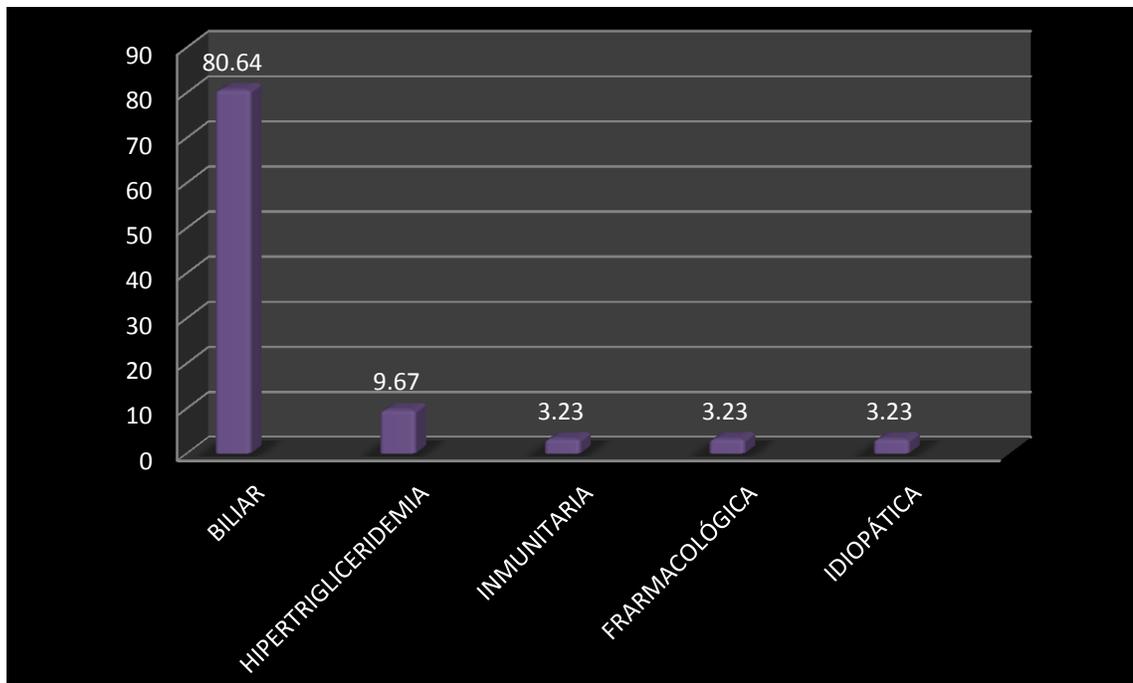
**GRAFICO No 3. PACIENTES DEL GÉNERO MASCULINO CON PANCREATITIS AGUDA SEGÚN ETIOLOGÍA.**



Fuente: Encuesta

Sobresale con el 50.00 % la etiología biliar, seguida de hipertrigliceridemia y etiología post alcohólica con similar cifra del 18.18 %, (Gráfico no. 3).

#### GRÁFICO No. 4. PACIENTES DEL GÉNERO FEMENINO CON PANCREATITIS AGUDA SEGÚN ETIOLOGÍA.



Fuente: Encuesta

En relación al total de la muestra analizada consistente en 31 pacientes, sobresale con el 80.64 % la etiología biliar, seguida de hipertrigliceridemia con el 9.67 %y etiología pos alcohólica con similar cifra del 18.18 %, (Gráfico no. 4).

**CUADRO No 1.**  
**MOTIVO DE EXCLUSIÓN, PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA**

<b>MOTIVO DE EXCLUSIÓN</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES</b>
Ingreso a otro servicio	27
Politraumatismo	2
Embarazo	2
Anemia hemolítica	1
Alta voluntaria	1

Fuente: Expediente clínico y encuesta

**CUADRO No. 2**  
**PROMEDIO DE RESULTADOS DE LABORATORIO Y ESCALAS DE MEDICIÓN EN PANCREATITIS AGUDA LEVE Y PANCREATITIS AGUDA SEVERA.**

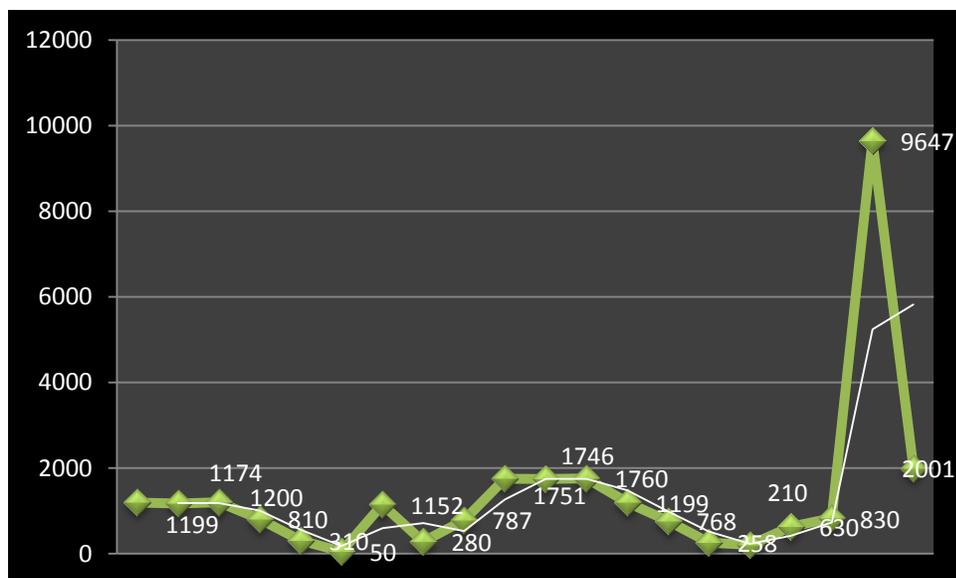
<b>PANCREATITIS AGUDA</b>	<b>LEVE</b>	<b>SEVERA</b>
LEUCOCITOS, x10/L	11.62 ± 3.53	8.64 ± 3.24*
HEMATOCRITO %	44.18 ± 3.53	35.79 ± 4.82*
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	492 ± 568	937.5 ± 1306*
GLUCOSA mg/dl	183.42 ± 120.98	177.75 ± 120.61
CREATININA (mg/dl)	0.98 ± 0.36	2.05 ± 2.29*
SODIO (mM)	132.75 ± 4.52	129.50 ± 6.59
POTASIO(mM)	3.6 ± 0.50	4.01 ± 1.14
CALCIO (mM)	8.12 ± 0.60	8.18 ± 2.71
FIBRINÓGENO (g/L)	4.67 ± 7.5	6.56 ± 3.12*
APACHE II score	5.17 ± 2.62	7.25 ± 3.77
RANSON score	1.08 ± 1.24	3.00 ± 1.69*

Fuente: Encuesta.

**\* La diferencia es “significativa” con  $p < 0.05$**

Los resultados se presentan en forma clasificada en pacientes con pancreatitis leve y con pancreatitis severa; en 7 de ellos se registraron diferencias significativas con confiabilidad del 95 %. Estas diferencias “significativas” indican que existe en efecto un recurso para utilizarlos como predictor pronóstico en pacientes con pancreatitis aguda. (Cuadro no. 2)

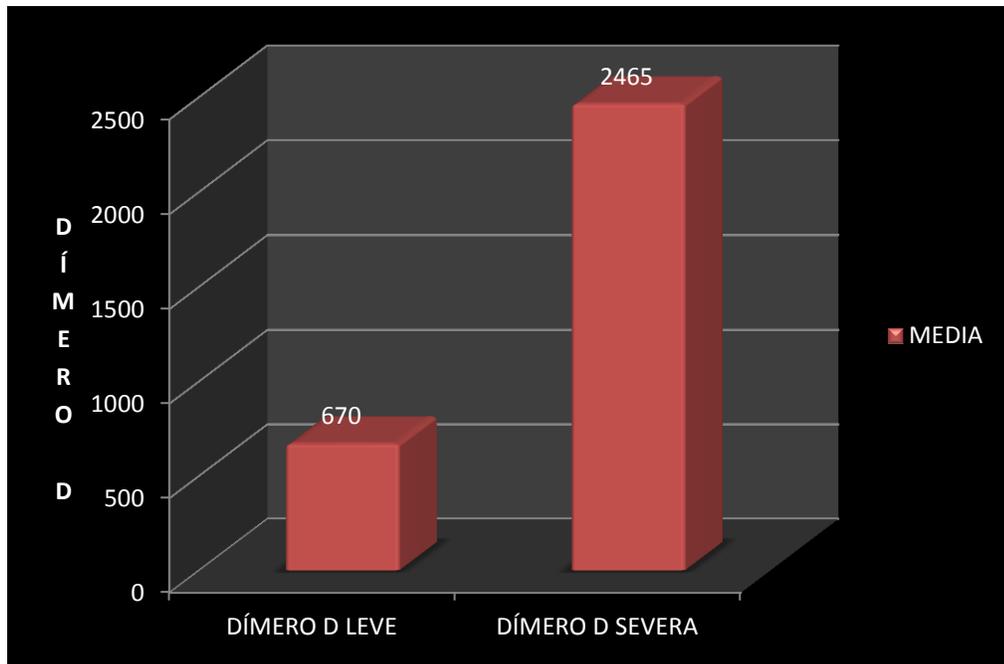
**GRÁFICO No. 5. DÍMERO D AL INGRESO**



Fuente: Hoja de recolección.

Los valores del dímero D son:  $>400$  ng/dl elevado,  $<400$  ng/dl normal. En la investigación solo 5 pacientes se encuentran en un nivel normal de Dímero D, significando el 20.00 % sobre el total, lo cual puede observarse en la siguiente gráfica por orden de menor a mayor cifra, por lo que en efecto el DÍMERO arroja un resultado del 80 % de casos que se encontrarán en el nivel de elevado. El resumen de la serie es el siguiente: media 1388.10 ng/dl, mediana 991ng/dl, moda 1199 ng/dl, desviación estándar 2026.19 ng/dl, cifra mínima 50 ng/dl, máxima 9647 ng/dl; el intervalo para un 95 % de confiabilidad es 50 ng/dl a 5440 ng/dl. (Gráfico no 5)

**GRÁFICO No. 6. VALOR MEDIO DEL DÍMERO D EN PACIENTES CON PANCREATÍTIS LEVE Y SEVERA.**



Fuente: Encuesta.

Se encontró “significación” estadística de la elevación de los valores séricos de dímero D en la comparación de los resultados en pancreatitis aguda leve y severa para  $p < 0.05$ .

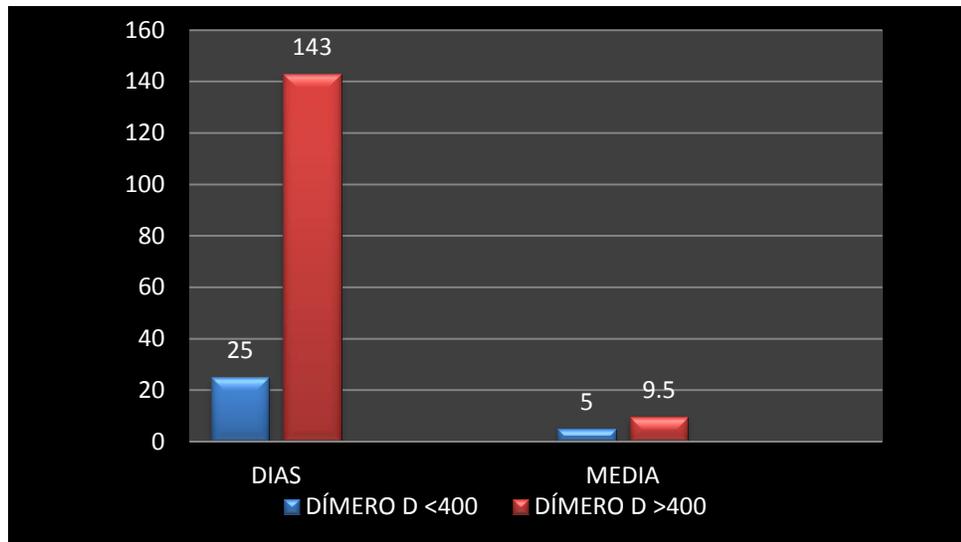
**CUADRO No. 3. NÚMERO Y PORCENTAJE DE COMPLICACIONES SEGÚN TIPO Y VALORES DE DÍMERO D.**

<b>COMPLICACIONES</b>	<b>Totales (n=20)</b>	<b>Dímero D &gt; 800 ng/dl (n=12)</b>	<b>Dímero D &lt; 800 ng/dl (n=8)</b>
<b>Complicaciones locales</b>			
<b>Necrosis pancreática</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 (8)</b>	<b>0</b>
<b>Colecciones peri pancreáticas</b>	<b>2 (10)</b>	<b>2 (16)</b>	<b>0</b>
<b>Complicaciones sistémicas</b>			
<b>Infecciones</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 (8)</b>	<b>0</b>
<b>SIRA</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1(8)</b>	<b>0</b>
<b>Derrame pleural</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 8)</b>	<b>0</b>
<b>Insuficiencia renal aguda</b>	<b>3 (15)</b>	<b>2 (16)</b>	<b>1 (8)</b>
<b>Falla orgánica múltiple</b>	<b>4 (20)</b>	<b>3 (25)</b>	<b>1 (8)</b>
<b>Defunción</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1 (8)</b>	<b>0</b>

Fuente: Encuesta.

Sobresale la falla orgánica con valores de DÍMERO D > 800 ng/dl, representando el 15 % sobre el total de casos y el 25% entre los pacientes con elevación > 800 ng/dl, en segundo lugar se tiene a la insuficiencia renal aguda con DÍMERO D > 800 ng/dl, significando el 10% del total de los pacientes y el 16% de los pacientes con elevación del dímero D > 800 ng/dl.

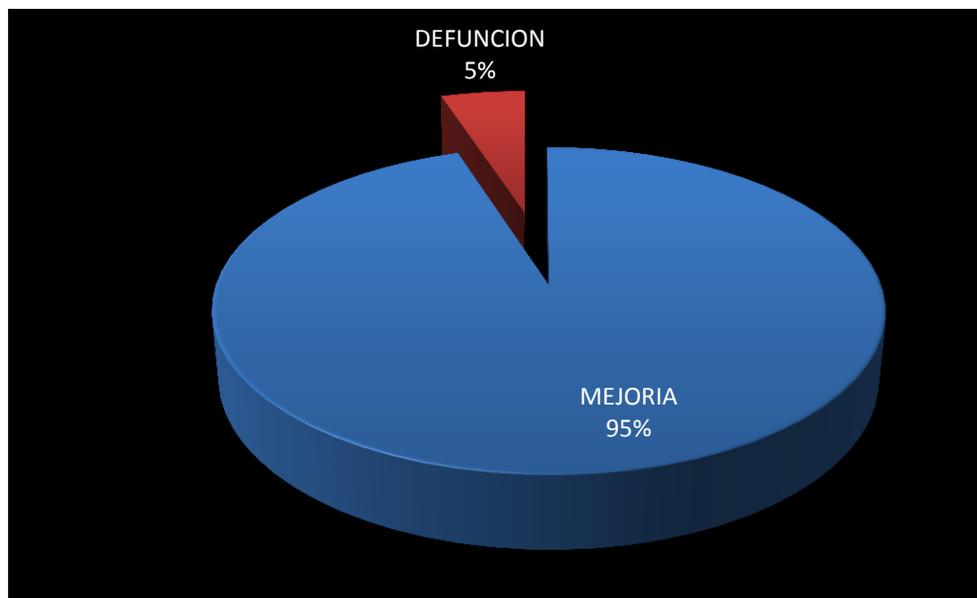
**GRÁFICO No. 7. DIAS TOTALES DE ESTANCIA HOSPITALARIA Y MEDIA ASOCIADOS CON DÍMERO <400 ng/dl Y >400 ng/dl.**



Fuente: Expediente clínico.

Es significativo el hecho de que con DÍMERO >400 se elevan los días estancia por paciente, lo cual es notable en la cifra media por paciente. (Gráfico no. 7)

**GRÁFICO No. 8. PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA SEGÚN MOTIVO DE EGRESO HOSPITALARIO.**



Fuente: Encuesta.

## XII.- DISCUSIÓN

En el Hospital General de Pachuca, se captaron 53 casos de pancreatitis aguda en el periodo de un año, siendo el grupo más afectado el de 40 a 50 años de edad (28%), dentro de la etiología la causa más frecuente fue el origen biliar con el 68%, seguido por hipertrigliceridemia en el 13% y toxinas como el alcohol en 8%, lo cual concuerda con reportes previos en población mexicana (3). De este grupo de pacientes fueron excluidos 33 pacientes, de los cuales en 27 casos se excluyeron del estudio por presentar pancreatitis aguda de origen biliar con ingreso a piso de cirugía general; 2 casos por politraumatismo, 2 por embarazo, un caso de anemia hemolítica y un alta voluntaria. Quedando 20 pacientes para el análisis estadístico.

La actividad del sistema hemostático juega un papel importante en la fisiopatología de la pancreatitis aguda; y algunos de los parámetros hemostáticos han demostrado ser potenciales predictores de severidad y pronóstico. Con relación a lo anterior nosotros encontramos elevación en los niveles de dímero D en todos los pacientes con pancreatitis aguda severa (media 2465 ng/dl) y en la mayoría de los pacientes con la forma leve de la enfermedad (media 670 ng/dl) lo cual revela actividad de fibrinólisis. Confirmando los resultados del estudio de Salomon T. et al (28) en el que se encontró diferencia en los valores de dímero D y la variedad leve o severa de la enfermedad, con valores de 317ng/dl vs 1139.5 ng/dl respectivamente.

Nuestro estudio demostró que la medición del dímero D representa una herramienta diagnóstica temprana para la predicción de falla orgánica múltiple en pacientes con pancreatitis aguda (25% de los pacientes con valores > 800 ng/dl), lo cual concuerda con el estudio de Radenkovic et al (30), el cual encontró una sensibilidad de 85% y especificidad de 67% para falla orgánica

múltiple. En adición, la mayoría de las complicaciones locales y sistémicas se observaron con valores de dímero D  $>800$  ng/dl (12 pacientes) en comparación con los valores  $< 800$  ng/dl (1 paciente); la directa correlación entre dímero D y la presencia de complicaciones revela la conexión entre su elevación e inflamación local de tejido pancreático y extensión de la enfermedad.

Se presentó un mayor número de estancia hospitalaria, siendo significativo el hecho de que con dímero D  $>400$  ng/dl se elevan los días estancia con una media de 9.5 días, respecto a 5 días en los pacientes con valores  $<400$  ng/dl. No encontramos resultados estudios en el que se mencione la relación de los valores de dímero D y asociación con la estancia hospitalaria; Un estudio realizado por Sánchez et al en el Hospital General de México (31), reportó una mediana de estancia hospitalaria de 8 días y en UTI de 14 días.

La mayoría de los pacientes experimentó hipertrigliceridemia (95%), lo cual se correlaciona con la elevación del dímero D; es aceptado que la pancreatitis aguda usualmente se acompaña de hipertrigliceridemia, especialmente para las formas severas de la enfermedad; en el estudio realizado por Kong H. et al (27) la mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda tenían alteraciones en los triglicéridos antes del inicio de la enfermedad.

La reacción inflamatoria y los niveles elevados de triglicéridos juegan un rol importante en la pancreatitis aguda, correlacionándose a los niveles del dímero D y a la severidad de la misma.

Se registró una defunción, asociada a valores séricos de dímero D de 1760 ng/dl, para una letalidad específica en pancreatitis aguda severa del 12.50 %, en el estudio de Kong H. et al (27) la mortalidad hospitalaria reportada fue de 7.95% en pacientes con pancreatitis severa; en México el estudio de Ledesma et al (3) se reporta una mortalidad para pancreatitis aguda leve menor de 5-15%, y para la forma severa de hasta 25-30%.

Confirmamos la relación entre pancreatitis aguda severa y niveles elevados de creatinina ( $P < 0.05$ ), alteraciones en el hematocrito ( $P < 0.05$ ), escalas de APACHE II ( $P < 10$ ) y Ranson ( $P < 0.05$ ). Reforzando su utilidad como predictores de mal pronóstico en pacientes con pancreatitis aguda. (1,3,4,5,9,13,16,17)

No existió modificación en los niveles de proteína C reactiva en ninguno de los pacientes estudiados, a pesar de estar demostrado la utilidad de la misma, como predictor para necrosis y complicaciones en pacientes con pancreatitis aguda (1,3,4,5,9,13,16,17).

Los valores de dímero D se encontraron elevados en todos los pacientes con pancreatitis aguda, observando una correlación importante entre el aumento del dímero D y la severidad de la enfermedad, reflejando la activación del sistema de fibrinolítico secundario al proceso inflamatorio; así mismo los valores elevados de dímero D se asociaron a una mayor presencia de complicaciones tanto locales como sistémicas, lo cual se relacionó con un mayor número de estancia hospitalaria y riesgo de defunción.

Se debe tener en consideración que el dímero D no es un marcador exclusivo de inflamación, y que existen otro grupo de enfermedades como eventos tromboticos vasculares, cirugías, embarazo, hemolisis, Talasemia, disección aortica, entre otras enfermedades que causan elevación del mismo (19), siendo importante la selección de los pacientes al momento de realizar el estudio.

Estudios futuros podrían analizar el impacto de la estancia hospitalaria prolongada y riesgo de muerte en pacientes con pancreatitis aguda severa y valorar la correlación con los valores de dímero D.

### **XIII.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

El dímero D puede ser considerado como un marcador de eventos que desencadenan enfermedad severa. Siendo más relevante en los pacientes con pancreatitis aguda severa acompañada de hipertrigliceridemia.

En la pancreatitis aguda el incremento del dímero D es causado por el proceso inflamatorio y activación de la fibrinólisis, el grado de este incremento es relacionado al involucro sistémico durante la enfermedad, existiendo una diferencia marcada entre la elevación de los niveles séricos de dímero D y pancreatitis aguda leve y severa.

Los resultados del dímero D pueden ser obtenidos en tiempo real; por lo que es una prueba útil en la evaluación de severidad en pancreatitis aguda; sin embargo es una imitante en el hospital, ya que no se cuenta con él.

El presente estudio demuestra que el incremento en las concentraciones séricas de dímero D, es asociado con el desarrollo de pancreatitis aguda severa, falla orgánica múltiple y otras complicaciones locales y sistémicas, lo que se correlaciona con una mayor estancia hospitalaria y mortalidad; respondiendo la pregunta de investigación.

La medición de los niveles séricos de dímero D > 800 ng/dl en los pacientes con pancreatitis aguda promete ser un método preciso para identificar pacientes que pueden desarrollar falla orgánica múltiple y otras complicaciones durante el curso de la enfermedad. Por lo que de manera temprana, se puede determinar al grupo de pacientes que desarrollarán un cuadro de pancreatitis aguda grave, dirigir los recursos y personal médico adecuado para cada paciente según su presentación y prevenir las complicaciones y mortalidad asociada a un manejo de inicio tardío.

Recomendaciones:

- A. Medir dímero D sérico en las primeras 48hrs a los pacientes ingresados con pancreatitis aguda, y considerar valores  $> 800$  ng/dl como signo de severidad de la enfermedad
- B. Los resultados obtenidos pueden estar influidos por la selección de la muestra, recomendamos que en futuros estudios se integre el total de los pacientes ingresados con pancreatitis aguda en el Hospital General de Pachuca, o ampliarse el tiempo del estudio.

#### XIV. - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Feldman M., Lawrence, Slesisenger H., Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia: Editorial Saunders, 2010; 959-983.
2. Banks P., Freeman M. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis, Am J Gastroenterol 2006; 101:2379–2400.
3. Ledesma J.P., Arias J. Pancreatitis aguda. Medicina Interna de México. 2009; Volumen 25, núm. 4, 285-294.
4. Cappel M.S. Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy. Medical Clinics of North America. 2008; 92: 889–923.
5. Wu B.U. Prognosis in acute pancreatitis. Canadian Medical Association Journal. 2011; 10: 673-676.
6. Junquera R., Pereyra I. Pancreatitis Aguda. Archivos de Salud Pública. 2010. 1(1); 24-30.
7. McPherson R.A., Pincus M.R., Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22<sup>a</sup> edición. Philadelphia: Saunders, 2006; 312-327
8. Goldman L., A. Schafer I. Goldman's Cecil Medicina, 24th ed. Philadelphia: Editorial Saunders, 2011; 937-940.
9. Carroll J.K., Herrick B., Gipson T., Lee S.P. Acute Pancreatitis: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. American Family Physical. 2007; 75(10): 1513-1519.
10. Secretaria de Salud. Guía de Práctica clínica, Diagnostico y Tratamiento de Pancreatitis Aguda. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. 2009; 7-81.
11. Privette T.W., Carlisle M.C., Palma J.K. Emergencies of the Liver, Gallbladder, and Pancreas. Emergency Medicine Clinicals of North America. 2011; 29: 293–317.

12. Elfar M., Gaber L.W., Sabek O., Fischer C.P., Gaber A. The Inflammatory Cascade in Acute Pancreatitis: Relevance to Clinical Disease. *Surgical Clinics of North America*. 2007. 87: 1325–1340.
13. Fernández J., Iglesias J., Domínguez J.E. Estratificación del riesgo: marcadores bioquímicos y escalas pronósticas en la pancreatitis aguda. *Medicina Intensiva*. 2003; 27(2):93-100.
14. Recomendaciones de la 7ª Conferencia de Consenso de la SEMICYUC. Pancreatitis aguda grave en Medicina Intensiva. *Medicina Intensiva*. 2005;29(5):279-304
15. Papachristou G., Clermont G., Sharma A., Yadav D., Whitcomb D.C. Risk and Markers of Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Clin North AM*. 2007; 36: 277–296.
16. American Gastroenterological Association. AGA Institute Medical Position Statement on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007; 132: 2019–2021.
17. Rau B.M. Outcome determinants in acute pancreatitis, *The American Journal of Surgery*. 2007; 194: 39–44.
18. Rosas M.A., Gaxiola R., Ibáñez O., Vargas E., Meza M.A., Bonifaz J. Evaluación de las escalas y factores pronóstico en pancreatitis aguda grave. *Cirujano General*. 2005; 27 (2): 137-143.
19. Adam S.S., Key N.S, Greenberg C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *BLOOD*. 2009; 113(13): 2878-2887.
20. Gómez J.A. Inflamación, hemostasia y enfermedad coronaria. La proteína C reactiva y el dímero D como marcadores del proceso de la arteriosclerosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2002; 14(5):242-57.
21. Kollef M.H., Zahid M., Eisenberg P.R. Predictive value of a rapid semiquantitative D-dimer assay in critically ill patients with suspected venous thromboembolic disease. *Critical Care Medicine*. 2000; 28 (2):1-9.

22. Shorr A.F., Thomas S.J., Alkins S.A., Fitzpatrick T.M., Ling G.S. D-dimer Correlates With Proinflammatory Cytokine Levels and Outcomes in Critically Ill Patients. *Chest*. 2002; 121: 1262-1268.
23. Walker J.B., Nesheim M.E. The Molecular Weights, Mass Distribution, Chain Composition, and Structure of Soluble Fibrin Degradation Products Released from a Fibrin Clot Perfused with Plasmin. *The Journal of Biological Chemistry*. 1999; 274(8): 5201–5212.
24. Borrás Q., Gómez E., Martínez I., Querol J.M., Tenias J.M, Grau E. Plasma d-Dimer Levels Correlate With Outcomes in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2004; 126:1087-1092
25. Kollef M.H., Eisenberg P.R., Shannon W. A rapid assay for the detection of circulating D-dimer is associated with clinical outcomes among critically ill patients, *Critical Care Medicine*. 1998; 26(6): 1054-1060.
26. Shorr A.F., Trotta R.F., Alkins S.A., Hanzel G.S., Diehl L.F. D-dimer assay predicts mortality in critically ill patients without disseminated intravascular coagulation or venous thromboembolic disease. *Intensive Care Medicine*. 1999; 25(2): 207-210.
27. Kong H., Ding Z., Zhu X., Gao X., Wu J., Qian W. Wang C., Hou X. d-Dimer Change in Human Acute Pancreatitis as Determined by Serumal Triglyceride. *Pancreas*. 2011; 40(7): 1103-1106.
28. Salomone T., Tosi P., Palareti G., Tomassetti P., Migliori M., Guariento A., Saieva C., Raiti C., Romboli M., Gullo L. Coagulative Disorders in Human Acute Pancreatitis: Role for the D-Dimer. *Pancreas*. 2003; 26(2): 111–116.
29. Ke L, et al. Dímero-D como marcador de gravedad en pacientes con pancreatitis aguda grave. *Revista Chilena de Cirugía*. 2011; 63 (5): 538-539.

30. Radenkovic D., Bajec D., Ivancevic N., Milic N., Bumbasirevic V., Jeremic V., Djukic V., Stefanovic B., Milosevic G., Gregoric P. D-Dimer in Acute Pancreatitis A New Approach for an Early Assessment of Organ Failure. *Pancreas*. 2009; 38 (6): 655-660.
31. Sánchez R, Camacho M, Vega R, Garza J, Campos C, Gutiérrez R, Pancreatitis aguda: experiencia de cinco años en el Hospital General de México, *Gac. Méd. Méx*, 2005; 141 (2) 123-127

**XV.- ANEXOS**

**HOLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

FOLIO \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Fecha de egreso \_\_\_\_\_

DEIH: \_\_\_\_\_ Motivo de egreso: \_\_\_\_\_

PARAMETRO	VALOR	PARAMETRO	VALOR
<b>AL INGRESO</b>		Glucosa	
Edad		DHL	
Temperatura		AST	
Presión arterial media		Dímero D al ingreso	
Frecuencia cardiaca		Hematocrito: al ingreso, a las 24 y 48hrs	
Frecuencia respiratoria		BUN a las 48hr	
FiO2 paO2 Ph		paO2 a las 48hr	
Sodio		Déficit de base a las 48hr	
Potasio		Secuestro de líquidos a las 48hr	
Creatinina			
Hematocrito		<b>ESCALAS</b>	
Leucocitos		APACHE II	
Escala de coma de Glasgow		RANSON	
Insuficiencia orgánica severa o inmunocompromiso		PCR a las 72hrs	
<b>DURANTE LA HOSPITALIZACION</b>			
SOFA	Si:      No:		
SDRA	Si:      No:		
Infecciones	Si:      No:	Cuales:	
<b>AL EGRESO</b>			
Días de estancia hospitalaria			
Complicaciones	Si:      No:	Cuales:	

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se está llevando a cabo un estudio sobre DIMERO D COMO MARCADOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA INGRESADOS AL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA.

El objetivo del estudio es investigar si existe relación entre la elevación del dímero-D y el desarrollo de falla orgánica múltiple, síndrome de distrés respiratorio, infecciones, mayor estancia hospitalaria o muerte en pacientes con pancreatitis aguda.

El encontrar un estudio de laboratorio que pueda determinar de manera temprana al grupo de pacientes que desarrollarán un cuadro de pancreatitis aguda grave y sus complicaciones, es de vital importancia, ya que se disminuirían las cifras de morbi mortalidad e impactaría de forma positiva en los costos de la atención médica.

En el estudio el investigador tomara una muestra de sangre periférica de aproximadamente 3.5ml por punción venosa en el brazo para su análisis por parte de un laboratorio externo, así como un seguimiento de su familiar mientras se encuentre hospitalizado, dicho proceso no afectara en nada el tratamiento del paciente, ni su atención médica.

Dentro de las complicaciones que pueden ocurrir por parte del procedimiento en el sitio de la punción venosa se encuentran la presencia de sangrado, formación de Hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel), Infección (un riesgo leve en cualquier momento que se presente ruptura de la piel), o flebitis (inflamación de las venas), las cuales en caso de presentarse se dará tratamiento y seguimiento por parte del investigador.

El proceso será estrictamente confidencial. La participación o no participación en el estudio no afectará la atención del paciente. No conlleva ningún riesgo adicional a su enfermedad, se recibe el beneficio de poder contribuir a un estudio el cual apoyara a pacientes con pancreatitis aguda en optimizar su atención médica y con ello el pronóstico. No recibirá ninguna compensación por participar.

Si tiene alguna pregunta sobre esta investigación, se puede comunicar con: Investigador Principal: Dr. Agustín Amador Ponce, Médico residente de tercer año de Medicina Interna. Teléfono 7711569265.

Asesor clínico: Dr. Marco Antonio García Méndez, Médico especialista en Medicina Interna. Teléfono: (01 771) 7717090712.

Dr. Francisco J. Chong Barreiro, Presidente de la comisión de ética e investigación. Teléfono: (01 771) 71 70 225 ext. 8231

O localizar en el Hospital General de Pachuca, Carretera Pachuca Tulancingo No. 101, col. Ciudad de los Niños, Pachuca Hgo. C.P. 42070.

### AUTORIZACION

He leído el procedimiento descrito arriba. El (la) investigador(a) me ha explicado el estudio y ha contestado mis preguntas. Voluntariamente doy mi consentimiento para que mi familiar \_\_\_\_\_, participe en el estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Familiar

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Paciente

**Cuadro 1. Criterios de Ranson.** Entre paréntesis se anotan criterios modificados para pancreatitis aguda no alcohólica.

<i>Datos recolectados a su ingreso</i>	<i>Primeras 48 horas después de su ingreso</i>
Edad > 55 años (>70)	Disminución hematócrito > 10% (>10)
Leucocitos > 16,000/mm <sup>3</sup> (> 18,000)	Calcio < 8 mg/dL (< 8)
Glucemia > 200 mg/dL (>220)	Elevación BUN > 5 mg/dL (>2)
DHL > 350 IU/L o > doble (>400)	Déficit de base > 4 mEq/L (>5)
AST > 250 IU/L o >6x normal (>250)	Secuestro de líquidos > 6 litros (>4)
---	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg (no cuenta para no-alc.)

Cada dato positivo en el paciente da un punto, se suman todos los puntos.

Cuando se tienen  $\geq 3$  puntos es pancreatitis aguda severa. La mortalidad varía según la puntuación del 0.9% (0-2 puntos), 16% (3-4 puntos), 40% (5-6 puntos) y 100% (7-8 puntos).

**Cuadro 2. Escala APACHE II**

<b>Puntuación APACHE II</b>									
<b>APS</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Tª rectal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	<b>36-38,4</b>	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		<b>70-109</b>		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		<b>70-109</b>		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	<b>12-24</b>	10-11	6-9		< 6
Oxigenación:	> 499	350-499	200-349		<b>&lt; 200</b>				
Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)					<b>&gt; 70</b>	61-70		56-60	< 56
Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)									
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	<b>7,33-7,49</b>		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	<b>130-149</b>		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	<b>3,5-5,4</b>	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		<b>0,6-1,4</b>		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	<b>30-45,9</b>		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	<b>3-14,9</b>		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>					
55 - 64	3	Enfermedad crónica:							
65 - 74	5	Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							
≥ 75	6	Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)							
		Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar							
		Renal: diálisis crónica							
		Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas							

Los datos pueden recolectarse en los primeros tres días de su ingreso, y repetirse cada 24 horas. Se da una puntuación de 0 a 4 por cada variable de acuerdo a los valores de los mismos, al final se realiza la sumatoria. Una puntuación ≥ 8 predice pancreatitis aguda severa.

**Cuadro 3. Score de Predicción Clínica para Trombo embolismo Pulmonar (TEP)**

Característica clínica	Puntos
Síntomas clínicos de TVP	3
Otros diagnósticos menos probables que TEP	3
Frecuencia cardiaca mayor de 100 latidos por minuto	1,5
Inmovilización o cirugía dentro de las últimas 4 semanas	1,5
TVP o TEP previo	1,5
Hemoptisis	1
Malignidad	1
<i>Puntuación total</i>	

TVP = trombosis venosa profunda. Interpretación de la puntuación de riesgo:

>6 puntos: riesgo elevado (78.4%)

2 a 6 puntos: riesgo moderado (27.8%)

<2 puntos: riesgo bajo (3.4%)

**Cuadro 4. Score de Predicción Clínica de Wells para TVP**

Característica clínica	Puntos
Cáncer activo (tratamiento dentro de los 6 meses, o en tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia, o inmovilización de miembros inferiores	1
Postración en cama por más de 3 días por una cirugía (dentro de las 4 semanas)	1
Sensibilidad localizada a lo largo de la distribución de las venas profundas	1
Hinchazón completa del miembro	1
Hinchazón unilateral de la pantorrilla mayor de 3 cm (debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema unilateral	1
Venas superficiales colaterales	1
Diagnóstico alternativo tan o más probable que TVP	-2
<i>Puntuación total</i>	

>=3 puntos: riesgo elevado (75%)

1 a 2 puntos: riesgo moderado (17%)

<1 punto: riesgo bajo (3%).

#### Cuadro 4. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score

SOFA score	0	1	2	3	4
<b>Respirations</b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
<b>Coagulation</b> Platelets 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b> Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
<b>Cardiovascular<sup>b</sup></b> Hypotension	No hypotension	MAP <70	Dopamine <=5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or norepinephrine <=0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
<b>CNS</b> Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	8-9	<6
<b>Renal</b> Creatinine (mg/dL) or urine output (mL/d)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200

Cada órgano es graduado de 0 (normal) a 4 (el más anormal), previendo una escala del 0 a 24 puntos de acuerdo a la afección orgánica. Un puntaje de 3 o mayor define fracaso de 3 o más órganos, y un total de 15 o más tiene una mortalidad mayor del 90%.

#### Cuadro 6. Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

Pacientes en quienes se encuentran los siguientes criterios:

Condición asociada identificable
Comienzo agudo
Presión en cuña de la arteria pulmonar <=18 mm Hg o ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda
Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax
Relación Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> es <= 200