

Valor diagnóstico y pronóstico de la determinación de tripsinógeno-2 urinario en pacientes con pancreatitis aguda

Usefulness of determining urinary trypsinogen-2 in diagnosis and prognosis of patients with acute pancreatitis

J.A. Díaz Peromingo¹, A. Albán², P. Pesqueira¹, S. Molinos¹, M.C. Gayol¹

RESUMEN

Fundamento. Estudiar el papel del tripsinógeno-2 urinario en el diagnóstico y pronóstico inicial de pacientes con pancreatitis aguda (PA) así como su relación con la estancia media hospitalaria y la mortalidad.

Método. Se incluyeron 42 pacientes diagnosticados de PA a los que se realizó hematimetría, bioquímica sanguínea, amilasuria y tripsinógeno-2 urinario. Se estableció un punto de corte de 50 µg/L y una segunda dilución a 2.000 µg/L. Otras variables incluidas fueron etiología, estancia media hospitalaria, traslado a UCI y fallecimiento.

Resultados. De los 42 pacientes, 29 (69%) eran hombres y 13 (31%) mujeres; edad media 61 años. La etiología más frecuente era la biliar, seguida del alcohol. Estancia media: 8,38 días. Traslado a UCI en 4 (9,5%) pacientes. Dos de los pacientes trasladados a UCI y otro que no requirió traslado fallecieron (7,14%). La amilasa sérica fue elevada en 33 (78,57%) pacientes y la lipasa en 36 (85,71%). El tripsinógeno urinario fue positivo en 34 pacientes (80,95%). Se evidenció asociación entre tripsinógeno-2 urinario y edad ($p=0,016$; $r=0,893$), glucemia ($p=0,005$, $r=0,901$), amilasa plasmática ($p=0,029$; $r=0,852$), lipasa ($p=0,022$; $r=0,809$) e hipoxemia ($p=0,001$; $r=0,962$). En cuanto a la estancia media, se observó asociación estadística con edad ($p=0,046$; $r=0,784$) y acidosis metabólica ($p=0,016$; $r=0,839$). La mortalidad se asoció a hipocalcemia ($p=0,008$; $r=0,899$) y acidosis metabólica ($p=0,032$; $r=0,814$).

Conclusión. La determinación del tripsinógeno-2 urinario en pacientes con PA es un test útil y rápido. Los pacientes mayores de 65 años, con hipoxemia, acidosis metabólica e hipocalcemia tienen tendencia a presentar una estancia media hospitalaria prolongada y mayor mortalidad.

Palabras clave. Tripsinógeno-2 urinario. Pancreatitis aguda. Estancia media. Mortalidad.

An. Sist. Sanit. Navar. 2009; 32 (3): 343-350

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Barbanza. Riveira. A Coruña.
2. Laboratorio. Hospital de Barbanza. Riveria. A Coruña.

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por una beca de ayuda a la investigación de la Fundación Mutua Universal.

Recepción: 10 de marzo de 2009

Aceptación provisional: 1 de junio de 2009

Aceptación definitiva: 1 de septiembre de 2009

ABSTRACT

Background. To study the role of urinary trypsinogen-2 in diagnosing and early prognosis of patients with acute pancreatitis (AP) and the relationship to length of hospital stay and mortality.

Methods. Forty-two patients were included in the study. In all cases, blood cell count, serum chemistry, urine amylase and urine trypsinogen-2 were measured. A cut-off of 50 µg/L was established and, when positive, a second dilution was made (2000 µg/L). Other variables included were etiology, mean length of hospital stay, transfer to an ICU and death.

Results. Out of the 42 patients, 29 (69%) were men and 13 (31%) women. Average age was 61 years. The most frequent cause was biliary, followed by alcohol. Mean hospital stay was 8.38 days. Transferred to an ICU: 4 (9.5%) patients. Two of them and a third, who had not been transferred, died (7.14%). High serum amylase was found in 33 (78.57%) patients and high lipase in 36 (85.71%). Urinary trypsinogen-2 was positive in 34 patients (80.95%). Statistical association between urinary trypsinogen-2 and age ($p=0.016$; $r=0.893$), glucose ($p=0.005$; $r=0.901$), serum amylase ($p=0.029$; $r=0.852$), lipase ($p=0.022$; $r=0.809$) and hypoxemia ($p=0.001$; $r=0.962$) was found. Regarding hospital stay, there was statistical association with age ($p=0.046$; $r=0.784$) and metabolic acidosis ($p=0.016$; $r=0.839$). With respect to mortality there was statistical association with hypocalcemia ($p=0.008$; $r=0.899$) and metabolic acidosis ($p=0.032$; $r=0.814$).

Conclusion. Testing urinary trypsinogen-2 in patients with AP is rapid and useful. Patients over the age of 65 with hypoxia, metabolic acidosis and hypocalcemia tend to present a prolonged average hospital stay and higher mortality.

Key words. Urinary trypsinogen-2. Acute pancreatitis. Length of hospital stay. Mortality.

Correspondencia

José Antonio Díaz Peromingo

Doutor Teixeira, 29-5^º

15701. Santiago de Compostela (A Coruña)

Tfno. 609720996.

E-mail: jadiazperomingo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Se ha descrito que la incidencia de pancreatitis aguda (PA) en países occidentales puede oscilar entre 100-250 casos por millón de habitantes y año¹. Esta enfermedad afecta de forma similar a hombres y mujeres en términos generales, si bien esto varía si se tiene en cuenta las distintas etiologías. En este sentido, la presencia de cálculos y barro biliares son más frecuentes en el sexo femenino mientras que la etiología alcohólica lo es en el masculino. Otras causas de PA, además de las ya citadas, incluyen las iatrogénicas (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [ERCP en sus siglas anglosajonas] y fármacos [fundamentalmente azatioprina, furosemida y salicilatos]), hipertrigliceridemia, hipercalcemia, hipotermia, neoplasias pancreáticas, infecciones virales o PA de origen hereditario. En un 80% de casos se trata de una afección leve, pero existe otro 20% de pacientes en los que la enfermedad puede ser grave y conllevar una importante morbimortalidad que puede llegar al 10% cuando aparece el denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica². En este síndrome se produce una importante liberación de citocinas y aparición de infección y necrosis pancreática con la posibilidad de que se generen colecciones líquidas, abscesos o pseudoquistes³.

En el diagnóstico, además de la presentación clínica que puede ser variable, se requiere la confirmación mediante pruebas bioquímicas y de imagen. En nuestro medio las pruebas que se realizan de forma habitual son la determinación de amilasa y lipasa séricas y la amilaturia, si bien esta última es una técnica que se está quedando obsoleta. La importancia de contar con técnicas cada vez más sensibles y específicas que ayuden al clínico en el diagnóstico y en la evaluación pronóstica de los pacientes con esta entidad nosológica se antoja de gran importancia, sobre todo si se consiguen test rápidos que permitan hacer el diagnóstico y ayudar en la evaluación pronóstica a corto plazo⁴.

Con respecto al pronóstico se han estudiado también aproximaciones terapéuticas como el uso del ácido ursodeoxicólico

previo a la colecistectomía en pacientes con pancreatitis aguda biliar con resultados desiguales desaconsejándose su uso de forma rutinaria⁵.

En el presente trabajo se pretende evaluar el papel de la determinación del tripsinógeno-2 urinario, un test de rápida realización, en el diagnóstico inicial y en la valoración pronóstica a corto plazo de pacientes con PA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyeron en el estudio 42 pacientes diagnosticados de PA en base a criterios clínico-biológicos y de imagen. Para el diagnóstico se exigía sintomatología clínica compatible y elevación de las cifras de amilasa y/o lipasa séricas de al menos tres veces el nivel máximo considerado como normal en el laboratorio del hospital. Además se requirió evidencia de inflamación pancreática bien por estudios de imagen (ecografía abdominal y/o TAC abdominal) o demostrada en el momento de la cirugía en aquellos casos que la requirieron.

Determinaciones analíticas

A todos los pacientes se les realizó determinación de hemograma sanguíneo con recuento celular, gasometría arterial basal, bioquímica sérica con determinación de transaminasas, glucosa, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y directa, urea, creatinina, calcio, iones, LDH, perfil lipídico, albúmina, amilasa y lipasa. El punto de corte tomado para la amilasa fue de 300 U/L y para la lipasa 600 U/L que son los comúnmente aceptados en la literatura en el diagnóstico de pancreatitis aguda^{6,7}. Se determinó asimismo amilasa en orina y positividad para el tripsinógeno-2 urinario en el momento del diagnóstico. Las determinaciones de tripsinógeno-2 urinario se realizaron utilizando el *Actim Pancreatitis test strip (Medix Biochemica, Finlandia)* que es una prueba de inmunocromatografía. En este test se sumerge la tira reactiva en una muestra de orina del pa-

ciente y el tripsinógeno-2 está unido a partículas de látex azules que están marcadas con anticuerpos monoclonales y que migran a través de una membrana de nitrocelulosa con una zona que contiene otro anticuerpo específico para otro epítipo del tripsinógeno-2. Se establece un punto de corte de 50 µg/L a partir del cual se produce una línea azul en esta zona. El test se considera positivo si esta banda azul se desarrolla en los primeros 5 minutos de exposición. En las muestras consideradas positivas se realizó una segunda dilución considerando como nueva positividad la presencia de la banda azul a una concentración superior a 2.000 µg/L para intentar valorar a los enfermos con posible enfermedad más grave. Todas las determinaciones analíticas se realizaron en las primeras 24 horas de hospitalización. Otras variables incluidas en el estudio fueron la etiología de la pancreatitis, la estancia media hospitalaria, el traslado a UCI y el fallecimiento de los pacientes.

Análisis estadístico

Para las variables cuantitativas se usó estadística descriptiva analizando media, desviación típica e intervalo. Las variables cualitativas se recogieron de forma dicotómica con excepción de la etiología de la pancreatitis aguda y en ellas se realizó un análisis descriptivo de frecuencias. La correlación entre las distintas variables analizadas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson cuando se trataba de variables continuas y el de Spearman para estudiar asociaciones entre variables continuas y no continuas tomando como positivas aquellas correlaciones con una significación (valor «p») menor de 0,05. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para las distintas variables ajustando por edad.

RESULTADOS

De los 42 pacientes incluidos, 29 (69%) eran hombres y 13 (31%) mujeres. La edad

media fue de 61 (intervalo: 18-95) años. Los resultados de las variables analíticas estudiadas, expresados como media \pm desviación estándar se muestran en la tabla 1. La etiología más frecuente en nuestra serie fue la biliar seguida del alcohol y de la idiopática (Fig. 1). La estancia media fue de 8,38 (intervalo: 1-44) días, presentando 9 (21,4%) pacientes una estancia mayor de 10 días. En cuanto al traslado a UCI, 4 (9,5%) pacientes necesitaron ser trasladados. Dos de los pacientes trasladados a UCI y otro que no requirió traslado fallecieron (7,14%). La determinación de amilasa sérica fue positiva en 33 (78,57%) pacientes y la de lipasa en 36 (85,71%). El tripsinógeno urinario fue positivo en 34 pacientes (80,95%) y negativo en 8 (19,05%). De los 34 pacientes con el test positivo, 12 (35,29%) presentaron positividad a una dilución mayor de 2.000 µg/L. En cuanto al análisis de correlación entre variables, se evidenció asociación positiva entre el tripsinógeno-2 urinario y edad ($p=0,016$; $r=0,893$), glucemia ($p=0,005$; $r=0,901$), amilasa plasmática ($p=0,029$; $r=0,852$), lipasa ($p=0,022$; $r=0,809$) e hipoxemia ($p=0,001$; $r=0,962$). En particular esta asociación se hacía más acentuada para un nivel de glucemia mayor de 126 ($p=0,001$; $r=0,963$). En cuanto a la estancia media, se observó correlación con la edad ($p=0,046$; $r=0,784$) y la presencia de acidosis metabólica ($p=0,016$; $r=0,839$). La mortalidad se asoció con la presencia de hipocalcemia ($p=0,008$; $r=0,899$) y acidosis metabólica ($p=0,032$; $r=0,814$) (Tabla 2). El análisis de regresión lineal múltiple ajustando por edad mostró que existía relación con la estancia media [coeficiente de regresión 0.27; IC 95% (0,18; 0,34); $p=0,004$] pero no con las otras variables. En la tabla 3 se muestran los resultados medios de amilasa, lipasa y negatividad del tripsinógeno-2 urinario de los pacientes en los que alguna de estas determinaciones ha sido normal o, en el caso del tripsinógeno, negativa.

Tabla 1. Resultados analíticos de las variables analizadas.

Variable	Valor
Bioquímica sanguínea	
Glucosa	147,33±57,39 (70-110) mg/dL
Urea	44,78±25,28 (15-39) mg/dL
Creatinina	1,04±0,29 (0,6-1,3) mg/dL
GOT	163,86±242,41 (15-37) U/L
GPT	183,17±214,97 (30-65) U/L
Fosfatasa alcalina	289,14±188,47 (40-190) U/L
LDH	353,94±142,5 (130-500) U/L
Bilirrubina total	2,45±2,91 (0-1,3) mg/dL
Bilirrubina directa	1,66±2,81 (0-0,4) mg/dL
Sodio	139,28±3,43 (137-148) mEq/L
Potasio	4,12±0,56 (3,6-5,2) mEq/L
Calcio	8,94±1,15 (8,8-10,5) mg/dL
Amilasa	713,88±877,90 (25-115) mg/dL
Lipasa	5476,76±5811,06 (114-286) mg/dL
Albúmina	3,70±0,84 (3,5-5,5) mg/dL
Colesterol total	152,47±38,61 (<200) mg/dL
Colesterol LDL	100,73±31,71 (<130) mg/dL
Colesterol HDL	36,97±11,21 (>35) mg/dL
Triglicéridos	116,02±47,32 (<150) mg/dL
Bioquímica urinaria	
Amilasa	1883,23±2905,74 (30-200) UI/L
Hemograma	
Leucocitos	10188,1±4128,26 (4000-10000) /mm ³
Hemoglobina	13,44±2,31 (12-18) g/dL
Hematocrito	39,18±6,38 (37-53) %
Gasometría arterial	
pH	7,40±0,48 (7,38-7,44)
pO ₂	74,77±11,73 (80-100) mmHg
Bicarbonato	25,33±3,26 (23-28) mEq/L

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Entre paréntesis se muestra el intervalo de los valores normales.

Tabla 2. Factores asociados a positividad del tripsinógeno urinario, aumento de la estancia media y mortalidad.

Tripsinógeno	Estancia media	Mortalidad
Edad	Edad	Hipocalcemia
Glucosa plasmática	Acidosis metabólica	Acidosis metabólica
Amilasa plasmática		
Lipasa		
pO ₂ menor de 60 mmHg		

El factor edad hace referencia a pacientes mayores de 65 años. Glucosa, amilasa y lipasa hacen referencia a valores superiores a los puntos de corte de dichas variables.

Tabla 3. Valores medios de amilasa, lipasa y negatividad del tripsinógeno-2 urinario en los pacientes en los que alguna de dichas determinaciones es normal o negativa.

Variables con valores normales	Amilasa (media)	Lipasa (media)	Tripsinógeno negativo (nº de pacientes)	N
AMILASA (<300 U/L)		3.064,72±2.948,84	5	9
LIPASA (<600 U/L)	95,83 ± 69,41		4	6
TRIPSINÓGENO	380,50 ± 412,25	2.421,41 ± 3.849,62		8

Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

N: número total de pacientes.

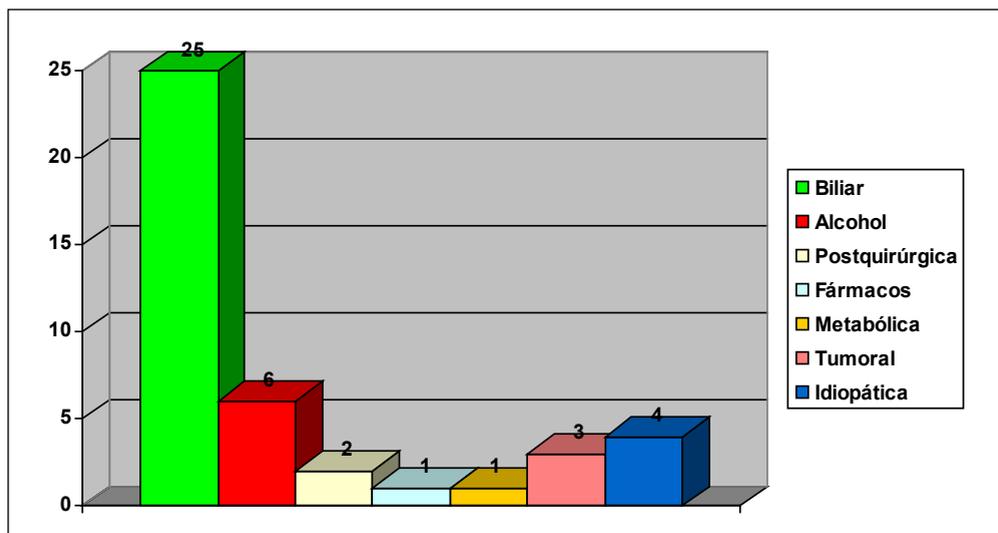


Figura 1. Etiología de la pancreatitis aguda. (En cada barra se expresa el número absoluto de pacientes para cada etiología).

DISCUSIÓN

La etiología más frecuente de pancreatitis aguda en nuestra serie es la biliar seguida del alcohol. La determinación de tripsinógeno urinario tuvo una positividad en torno al 81%, muy similar a la de la amilasa plasmática que fue del 78% y ligeramente inferior a la de la lipasa que fue del 85%. En nuestro estudio no se evidenció asociación entre niveles altos de tripsinógeno-2 urinario y mayor estancia media, mortalidad o necesidad de traslado a UCI si bien esto puede ser debido a un sesgo por tratarse de un número no muy elevado de pacientes.

La determinación del tripsinógeno-2 urinario o forma aniónica isoenzimática

del tripsinógeno⁸ se ha postulado como un método rápido y sencillo para disminuir el número de diagnósticos erróneos de PA en pacientes que acuden a un servicio de urgencias, en atención primaria u otro tipo de consultas que carecen del acceso rápido a un laboratorio de bioquímica⁹⁻¹³ y en pacientes que desarrollan una PA tras ser sometidos a una ERCP^{14,15}. En la PA, la elevación del tripsinógeno-2 en orina se evidencia a las pocas horas del comienzo de la PA y desaparece a los tres días¹⁶⁻¹⁸. En nuestro estudio esta determinación fue positiva en el 81% de los pacientes con PA, siendo ligeramente superior a lo descrito por Sáez y col (68%)¹⁹ o Lempinen y col (62%)²⁰ e inferior, pero también equiparable, a lo des-

crita en otras series que oscila en torno al 85%-95%⁹⁻¹³. Esto puede explicarse en parte por el hecho de que todos los pacientes incluidos en el estudio tenían el diagnóstico de PA mientras que, al menos en el de Sáez y col, se incluyeron pacientes cuyo diagnóstico final no fue el de PA.

La amilasa sérica debe elevarse al menos tres veces su valor normal aceptándose un punto de corte de 300 U/L como referencia de positividad pero un 19% de casos de PA tienen amilaseemia normal²¹. Sus niveles pueden elevarse en pacientes con dolor abdominal no pancreático^{6,22}.

La lipasa se mantiene más tiempo elevada que la amilaseemia o el tripsinógeno-2 urinario por lo que es muy útil en casos de presentación tórpida, pero no es específica del páncreas, pudiendo elevarse en insuficiencia renal crónica u otras patologías intraabdominales. Para algunos autores es preferible a la determinación de amilasa en el diagnóstico de PA²³. En nuestro estudio se incluyeron pacientes con amilasa y/o lipasa elevadas para tratar de incluir a todos los pacientes con muy alta sospecha de PA en el momento del ingreso. Se ha descrito que el tripsinógeno-2 urinario tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de PA, superior a lo descrito para la amilasa plasmática (sensibilidad del 85% y especificidad del 91%) y para la lipasa (sensibilidad del 79% y especificidad del 88%)^{7,9}. En nuestro estudio la sensibilidad fue ligeramente inferior y no se analizó la especificidad al carecer de grupo control ni tampoco incluir otros pacientes con dolor abdominal diferente del causado por una PA al no haberse diseñado el estudio para tal fin. Sin embargo, el alto porcentaje de pacientes con tripsinógeno-2 positivo, superior a la amilaseemia e inferior a la lipasa, indica que la capacidad de este test para apoyar el diagnóstico de PA es al menos tan buena como las otras dos determinaciones. Esta prueba también tiene una serie de falsos positivos como las neoplasias pancreáticas, diabetes mellitus, hipercalcemia, hipertrigliceridemia, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, pancreatitis crónica e ictericia obstructiva extrahepática^{6,24}.

En nuestro estudio, la presencia de un test de tripsinógeno-2 urinario positivo se asoció de forma clara con una mayor edad en el momento del diagnóstico, elevación de amilasa y lipasa e hipoxemia. La asociación entre amilaseemia, lipasa y tripsinógeno-2 urinario se ha descrito en estudios previos en los que se ha visto que el tripsinógeno-2 urinario tiene una sensibilidad y una especificidad superior a la amilasa plasmática con un valor predictivo negativo del 99%²⁵. Resultados similares han sido publicados con respecto a la lipasa plasmática¹³, con un valor predictivo negativo también del 99% para el tripsinógeno-2 urinario. En estos dos estudios previos la sensibilidad y especificidad para el tripsinógeno-2 urinario en el diagnóstico de PA fue del 94% y 95% respectivamente con respecto a la amilaseemia y del 93% y 92% respectivamente en relación a la lipasa con un punto de corte de 50 µg/L. Si la dilución se aumenta a 2.000 µg/L, la especificidad se mantiene en el 87% pero la sensibilidad cae al 62%. Para otros autores, la sensibilidad de la amilasa y la lipasa plasmáticas es mayor que la del tripsinógeno-2 urinario (74%, 84% y 68% respectivamente), con una especificidad muy similar para los tres test en torno al 85%¹⁹. Las sensibilidades en nuestra serie son similares a las descritas en este último trabajo, también español, y no tan altas como en los trabajos previos finlandeses por lo que no podemos excluir un factor poblacional.

La hipoxemia se ha relacionado con la aparición de complicaciones pulmonares²⁶. En nuestro estudio, la asociación entre hipoxemia y positividad para el tripsinógeno-2 urinario iría en consonancia con lo anteriormente explicado; sin embargo, el análisis de las complicaciones pleuropulmonares asociadas no ha sido objeto del presente trabajo.

En cuanto a la estancia media, ésta fue de 8,38 días, siendo en 9 (21,4%) pacientes mayor de 10 días. Este incremento se asoció con una edad superior a 65 años y con la presencia de acidosis metabólica. Esta relación se mantuvo, ajustando por edad, en el análisis de regresión lineal múltiple

para la estancia media, no así para la acidosis metabólica. La edad es un importante marcador de estancia hospitalaria prolongada por motivos derivados de la propia PA y por la mayor comorbilidad asociada. La acidosis metabólica se ha postulado como una de las causas del dolor en los pacientes con pancreatitis²⁷. En este sentido, una mayor acidosis conllevaría mayor dolor y la dificultad en controlar éste último, ligado al grado de inflamación pancreática implicaría un aumento en la estancia del paciente en el hospital. Sin embargo, tras el análisis de regresión lineal múltiple sólo la estancia media mostró asociación cuando se ajustó por la edad y no así la acidosis metabólica ni las otras variables.

Con respecto a la mortalidad, un total de 3 (7,14%) pacientes fallecieron. Dos de ellos habían sido trasladados a una UCI. El tercero presentaba edad avanzada y patología oncológica asociada de base. La mortalidad se asoció con la presencia de hipocalcemia y acidosis metabólica. En pacientes con necrosis pancreática con o sin sepsis asociada, la hipocalcemia ha sido descrita al igual que la insuficiencia respiratoria y la acidosis metabólica como factor de mal pronóstico en pacientes con PA^{28,29}. Se ha descrito que niveles elevados de tripsinógeno-2 urinario se asocian a un incremento en la mortalidad por PA³⁰, sin embargo, en nuestro estudio no podemos llegar a esta conclusión probablemente porque el bajo número de pacientes fallecidos no hace factible la obtención de conclusiones fiables. A pesar de ello, en 2 de los pacientes fallecidos, la determinación de tripsinógeno-2 urinario fue superior a 2.000 µg/L. Probablemente la acidosis metabólica, hipocalcemia e hipoxemia representen un papel importante en la génesis de la gravedad de la PA contribuyendo a un aumento de la estancia hospitalaria y de la mortalidad y morbilidad asociadas.

Concluyendo, la determinación del tripsinógeno-2 urinario en pacientes con PA es un test útil y rápido equiparable a la determinación de amilasa o lipasa plasmáticas para el diagnóstico de esta patología. En nuestro estudio, los pacientes con ma-

yor edad muestran un resultado positivo con más frecuencia que los menores de 65 años. Esta determinación de tripsinógeno-2 urinario positiva, junto con la presencia de hipoxemia y acidosis metabólica en la gasometría arterial e hipocalcemia, puede ser de utilidad en la valoración pronóstica de los pacientes ingresados por PA con respecto a la probabilidad de presentar un incremento en su la estancia media en el hospital y una mayor probabilidad de fallecimiento por esta enfermedad en el curso del ingreso hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. GOLDACRE MJ, ROBERTS SE. Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *BMJ* 2004; 328: 1466-1469.
2. SWAROOP VS, CHARI ST, CLAIN JE. Severe acute pancreatitis. *JAMA* 2004; 291: 2865-2868.
3. TOH SK, PHILLIPS S, JOHNSON CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. *Gut* 2000; 46: 239-243.
4. RETTALLY CA, SKARDA S, GARZA MA, SCHENKER S. The usefulness of laboratory tests in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40: 117-149.
5. BORDA F, OQUINENA S, BOROBIO E, VILA J, FRAUCA C, MARTÍNEZ B. ¿Tiene utilidad el tratamiento preoperatorio con ácido ursodeoxicólico en la reducción de las recidivas en la pancreatitis aguda biliar? *An Sist Sanit Navar* 2003; 26: 225-229.
6. YADAV D, AGARWAL N, PITCHUMONI CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1309-1318.
7. KYLÄNPÄÄ-BÄCK ML, KEMPPAINEN E, PUOLAKKAINEN P, HEDSTRÖM J, HAAPIAINEN R, KORVUO A et al. Comparison of urine trypsinogen-2 test strip with serum lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1130-1134.
8. PETERSSON U, APPELROS S, BORGSTRÖM A. Different patterns in immunoreactive anionic and cationic trypsinogen in urine and serum in human acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 165-170.

9. KEMPPAINEN EA, HEDSTRÖM JI, PUOLAKKAINEN PA, SAINIO VS, HAAPIAINEN RK, PERHONIEMI V et al. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1788-1193.
10. HEDSTRÖM J, KORVUO A, KENKIMÄKI P, TIKANOJA S, HAAPIAINEN R, KIVILAAKSO E et al. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis. *Lancet* 1996; 347: 729-730.
11. PEZZILLI R, MORSELLI-LABATE AM, D'ALESSANDRO A, BARAKAT B. Time-course and clinical value of the urine trypsinogen-2 dipstick test in acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 269-274.
12. KEMPPAINEN E, HEDSTRÖM J, PUOLAKKAINEN P, HALTUNEN J, SAINIO V, HAAPIAINEN R et al. Urinary trypsinogen-2 test strip in detecting ERCP-induced pancreatitis. *Endoscopy* 1997; 29: 247-251.
13. KYLÄNPÄÄ-BÄCK M, KEMPPAINEN E, PUOLAKKAINEN P, HEDSTRÖM J, HAAPIAINEN R, PERHONIEMI V et al. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. *Br J Surg* 2000; 87: 49-52.
14. SANKARALINGAM S, WESEN C, BARAWI M, GALERA R, LLOYD L. Use of the urinary trypsinogen-2 dipstick test in early diagnosis of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2007; 21: 1312-1315.
15. BAILLIE J. Predicting and preventing post-ERCP pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 112-119.
16. BORGSTRÖM A, APPELROS S. Activation peptides in acute pancreatitis. En: Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, ed. *Acute pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy*. Blackwell Wissenschafts-Verlag. Berlin-Viena 1999; 219-223.
17. MATULL WR, PEREIRA SP, O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 2006; 59: 340-344.
18. KEMPPAINEN E, HEDSTRÖM J, PUOLAKKAINEN P, HALTUNEN J, SAINIO V, HAAPIAINEN R et al. Increased serum trypsinogen 2 and trypsin 2-alpha 1 antitrypsin complex values identify endoscopic retrograde cholangiopancreatography induced pancreatitis with high accuracy. *Gut* 1997; 41: 690-695.
19. SÁEZ J, MARTÍNEZ J, TRIGO C, SÁNCHEZ-PAYÁ J, COMPAÑY L, LAVEDA R et al. Clinical value of rapid urine trypsinogen-2 test strip, urinary trypsinogen activation peptide, and serum and urinary activation peptide of carboxypeptidase B in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7261-7265.
20. LEMPINEN M, KYLÄNPÄÄ-BÄCK ML, STENMAN UH, PUOLAKKAINEN P, HAAPIAINEN R, FINNE P et al. Predicting the severity of acute pancreatitis by rapid measurement of trypsinogen-2 in urine. *Clin Chem* 2001; 47: 2103-2107.
21. CLAVIEN PA, ROBERT J, MEYER P, BORST F, HAUSER H, HERRMANN F et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989; 210: 614-620.
22. TERADA T, NAKANUMA Y. Immunohistochemical demonstration of pancreatic alpha-amylase and trypsin in intrahepatic bile ducts and peribiliary glands. *Hepatology* 1991; 14: 1129-1135.
23. WERNER J, FEUERBACH S, UHL W, BÜCHLER MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005; 54: 426-436.
24. MALVANO R, MARCHISIO M, MASSAGLIA A, GIACOSA PA, ZANNINO M, ANDRIULLI A et al. Radioimmunoassay of trypsin-like substance in human serum. *Scand J Gastroenterol* 1980; 62: 3-10.
25. KEMPPAINEN EA, HEDSTRÖM J, PUOLAKKAINEN P, SAINIO V, HAAPIAINEN R, PERHONIEMI V et al. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1788-1793.
26. MARTÍN ALONSO MA, SANTAMARÍA A, SARACÍBAR E, ARRANZ E, GARROTE JA, ALMARAZ A et al. Citocinas y otros parámetros inmunológicos como marcadores de alteración de órganos a distancia en la pancreatitis aguda. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 401-406.
27. BORNMAN PC, MARKS IN, GIRDWOOD AW, BERBERAT PO, GULBINAS A, BÜCHLER MW. Pathogenesis of pain in chronic pancreatitis: ongoing enigma. *World J Surg* 2003; 27: 1175-1182.
28. DESAI TK, CARLSON RW, GEHEB MA. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med* 1988; 84: 209-214.
29. BITTNER R, BLOCK S, BÜCHLER M, BEGER HG. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis. Different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1082-1087.
30. PITCHUMONI CS, PATEL NM, SHAH P. Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them? *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 798-814.