

Utilidad diagnóstica y pronóstica del tripsinógeno-2 urinario en pacientes con pancreatitis aguda

Álvarez-López Francisco, Gómez-Cruz Ángel J., Cruz-Miranda Ana L., Martínez-Villaseñor Esteban, Alonzo-García Carlos J., González-Álvarez Roberto, Díaz-Aceves Paola E., Alvarado-Rodríguez Alejandra, Rivera-Espíritu Héctor J., González-Ruiz Roberto, Morel-Cerda Eliana C.

Autor para correspondencia

Ángel José Gómez-Cruz. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Hospital 278, Colonia El Retiro. Código postal 44280. Guadalajara, Jalisco.
Contacto al correo electrónico: dr_acua@hotmail.com

Palabras clave: Amilasa, APACHE II, lipasa, pancreatitis aguda, tripsinógeno-2 urinario.
Keywords: Acute pancreatitis, amylase, lipase, urinary trypsinogen-2.



Utilidad diagnóstica y pronóstica del tripsinógeno-2 urinario en pacientes con pancreatitis aguda

Álvarez-López F^a, Gómez-Cruz ÁJ^a, Cruz-Miranda AL^b, Martínez-Villaseñor E^a, Alonzo-García CJ^a, González-Álvarez R^a, Díaz-Aceves PE^a, Alvarado-Rodríguez A^a, Rivera-Espíritu HJ^a, González-Ruiz R^c, Morel-Cerda EC^a

Resumen

Introducción

La pancreatitis aguda se define como un proceso inflamatorio que condiciona complicaciones locales y sistémicas. Su incidencia oscila de 10-50 casos por cada 100,000 habitantes en Estados Unidos. Existen múltiples herramientas diagnósticas y pronósticas, entre ellas la determinación de tripsinógeno-2 urinario.

Material y Métodos

Estudio de cohorte prospectivo, analítico, en pacientes con sospecha diagnóstica de Pancreatitis Aguda. Se valora edad, sexo, tiempo de evolución, factores de riesgo, APACHE II y etiología del cuadro, así como niveles séricos de amilasa, lipasa, y prueba de tripsinógeno-2 en orina. Los resultados fueron analizados mediante el programa IBM SPSS Statistics versión 22.

Resultados

Encontramos una buena correlación del tripsinógeno-2 urinario como prueba diagnóstica en pacientes con pancreatitis aguda, pero no parece ser un buen marcador pronóstico de severidad.

Discusión

Los resultados obtenidos coinciden con los que han sido reportados en la literatura, encontrando una asociación del tripsinógeno-2 urinario como marcador diagnóstico.

Palabras clave: *Amilasa, APACHE II, lipasa, pancreatitis aguda, tripsinógeno-2 urinario.*

a. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

b. Centro Universitario de Tonalá. Carrera de Medicina. Guadalajara, Jalisco, México.

c. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina. Guadalajara, Jalisco, México.

Autor para correspondencia

Ángel José Gómez-Cruz. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Hospital 278, Colonia El Retiro. Código postal 44280. Guadalajara, Jalisco.

Contacto al correo electrónico: dr_acua@hotmail.com

Diagnosis and prognosis utility of urinary Tripsinogen-2 in patients with acute pancreatitis

Abstract

Introduction.

Acute pancreatitis is defined as an inflammatory disease with inflammation as well as local and systemic complications. With an incidence of 10-50 cases per 100 000 inhabitants in the United States of America. There are multiple diagnostic and prognostic tools, including the determination of urinary trypsinogen-2.

Material and Methods.

It is a prospective, analytical cohort study in patients with suspected acute pancreatitis. Age, sex, time of evolution, risk factors, APACHE II and etiology were evaluated, as well as serum levels of amylase, lipase, and trypsinogen-2 test in urine. The results were analyzed by SPSS.

Results.

We found a good correlation of urinary trypsinogen-2 as a diagnostic test in patients with acute pancreatitis, but it does not seem to be a good prognostic marker of severity.

Discussion.

The results were consistent with those published in literature, finding an association of urinary trypsinogen-2 as a diagnostic marker.

Key Words: Acute pancreatitis, amylase, lipase, urinary trypsinogen-2.

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) se define como un proceso inflamatorio, donde ocurre auto digestión de la glándula pancreática, por activación prematura de enzimas proteolíticas (ej. tripsina) y sus zimógenos, generando desequilibrio en los mecanismos de autoprotección pancreática.^{1,2} Esto provoca daño local y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), lo que conlleva a que sea una de las causas más comunes de ingresos hospitalarios en gastroenterología por trastornos gastrointestinales, hepáticos y pancreáticos atendidos a nivel mundial.³

La incidencia oscila de 10 a 50 casos por cada 100,000 habitantes en Estados Unidos de América. De acuerdo con cifras y proyecciones obtenidas en México, un centro de tercer nivel de atención médica, donde suele referirse la mayoría de los casos complicados, ha reportado que ocurren alrededor de seis casos nuevos de PA por cada 1,000 ingresos al año, lo que equivale a 12-18 casos nuevos al año; mientras que en un hospital de segundo nivel de atención, se reportaron cerca de 69 casos nuevos por año, con una prevalencia media de 3% anual del total de ingresos a los servicios de medicina interna, cirugía, gastroenterología y terapia intensiva.^{4,5} De acuerdo con reportes del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática en el 2003 en México la PA es la causa número 18 de muerte intrahospitalaria, representando 0.65% de las defunciones.⁶

La PA se clasifica de acuerdo al daño que presenta la glándula pancreática, en dos tipos de lesión: a) pancreatitis intersticial, caracterizada por aumento de tamaño, edema, y cambios inflamatorios leves del parénquima y grasa

peripancreática, regularmente representa el 80% de los cuadros de PA y solo 1-3% progresan a un cuadro severo; b) pancreatitis necrotizante, la cual se caracteriza por zonas focales o difusas del parénquima pancreático que no perfunden adecuadamente (>3 cm o >30%). Debido a este proceso inflamatorio más severo, se puede desarrollar falla orgánica que involucra: daño renal (creatinina >2 mg/dl), falla respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) y presión sistólica <90 mmHg, sin respuesta a líquidos IV, estos valores de acuerdo con la escala de Marshall modificada.⁷

Los criterios revisados de Atlanta 2012, clasifican a la PA en tres categorías: pancreatitis leve, la cual presenta ausencia de falla orgánica y complicaciones locales o sistémicas, con mortalidad de hasta 1%; moderadamente severa, caracterizada por falla orgánica transitoria (<48hrs) o complicaciones locales o sistémicas y pancreatitis severa, que cursa con falla orgánica persistente (>48 hrs); estas dos últimas clasificaciones representan el 20% de los cuadros de PA. Se pueden desarrollar complicaciones de colecciones necróticas estériles en 67% de los casos e infectadas en el 33%, con mortalidad de 13% y 15-35% respectivamente.^{2,3,7-10} Por lo anterior, constituye un reto determinar la gravedad de la PA durante sus primeras etapas. Diversas investigaciones se han centrado en los factores de riesgo y pronósticos, dentro de los que se incluyen: edad (incremento de mortalidad entre pacientes de 60 años o mayores), 11 enfermedades comórbidas (cáncer, insuficiencia cardíaca, renal y enfermedad hepática), historia de consumo crónico de alcohol y obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m² aumenta el riesgo de pancreatitis severa 3 veces y mortalidad 2 veces).^{12,13} De igual manera, se han desarrollado

escalas pronósticas como: el Índice de severidad de pancreatitis aguda al lado de la cama del paciente (BISAP, por sus siglas en inglés), un BISAP con puntuación ≥ 3 dentro de las primeras 24 horas, se asocia con un riesgo 7 veces mayor de falla orgánica y 10 veces el riesgo de mortalidad.^{14,15} La escala de Evaluación Fisiológica Aguda y Crónica de Salud (APACHE-II) es considerada una forma dinámica de evaluar el comportamiento clínico del cuadro, con una puntuación ≥ 8 relacionada a PA severa.^{15,16} La puntuación de PA inocua (HAPS, por sus siglas en inglés) es otra escala que evalúa al ingreso si existen signos de peritonitis, nivel de hematócrito $>43\%$ para los hombres o $>39.6\%$ para las mujeres y nivel de creatinina sérica (mayor 2 mg/dL).¹⁷

Es por esto, que una valoración pronóstica de la severidad de la PA necesita de herramientas fáciles y rápidas de realizar, por lo que la prueba de tripsinógeno en orina podría ser de mucha utilidad y tener un impacto directo en el manejo y evolución de los pacientes hospitalizados. Los datos experimentales y clínicos sugieren que las altas concentraciones de tripsinógeno están asociadas con estados de pancreatitis aguda grave.^{18,26} Nuestro objetivo fue evaluar el tripsinógeno-2 urinario como prueba diagnóstica y marcador pronóstico en pacientes con pancreatitis aguda en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

Material y métodos

Se trató de un estudio de cohorte prospectivo y analítico, realizado en pacientes derivados del primer o segundo nivel de atención médica, al Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", ingresados en el Servicio de Gastroenterología con diagnóstico de PA, en el periodo de mayo a noviembre de 2015. Se tomaron como criterios de inclusión los siguientes: pacientes de edad igual o mayor a 18 años, con cuadro sugestivo de PA, (dolor abdominal, elevación de amilasa y/o lipasa más de 3 veces el límite superior de la normalidad y/o hallazgos característicos de PA por tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM), con un tiempo de menos de 96 horas de evolución y/o secundaria a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). El único criterio de exclusión definido fue cualquier cuadro de PA con más de 4 días de evolución. Así como criterios de eliminación: sujetos con estudios de laboratorio incompletos, pacientes que ingresaron con diagnóstico de PA fuera del Servicio de Gastroenterología y pacientes que reingresaron con diagnóstico de PA recurrente. Los datos referentes a demografía, parámetros clínicos, bioquímicos fueron recabados durante su hospitalización. Se calculó el tamaño de muestra de acuerdo con el método de Poisson, conociendo las proporciones esperadas del grupo control y de la cohorte.

Las muestras séricas para determinar niveles de amilasa y lipasa en sangre fueron analizadas por un equipo Beckman Coulter, bajo método espectrofotométrico. Las muestras de orina para determinar tripsinógeno-2 se analizaron mediante inmunocromatografía. En esta prueba se sumerge la tira reactiva en una muestra de orina del paciente, 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 $\mu\text{g/L}$ a partir del cual se produce una línea azul en esta zona. La prueba se consideró positivo si esta banda azul se desarrolla en los primeros 5 minutos de exposición.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 22. Las medidas de tendencia central usadas fueron promedio \pm desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencia con porcentaje para las cualitativas. Se utilizó la prueba Ji^2 o exacta de Fisher (en caso necesario) para las variables categóricas y prueba T de Student para variables continuas, con el fin de determinar las diferencias entre grupos. La correlación entre los valores de tripsinógeno-2 o los niveles de amilasa y lipasa se evaluaron utilizando la prueba Rho de Spearman. Se tomó como significativo cualquier valor de p o nivel de significancia <0.05 .

Resultados

Se analizaron 110 pacientes, de los cuales fueron excluidos 13 (seis de ellos tenían más de 4 días hospitalizados antes de haber sido tomado la muestra, 4 a los que no se pudo tomar la muestra de tripsinógeno-2 y tres tenían pancreatitis recurrente). Se compararon los pacientes con pancreatitis ($n=53$) contra aquellos con sospecha clínica, pero sin cumplir criterios para la misma, los cuales se consideraron dentro del grupo control ($n=44$). No hubo diferencias significativas en género ni edad y en ambos grupos hubo un predominio del sexo femenino, como se muestra en la Tabla 1.

En cuanto a la etiología de la PA el 67.9% fue biliar, seguida de etílica e hipertriglicéridémica en el 9.4% (Figura 1). La mayor parte de los pacientes presentaron PA leve a su ingreso ($n=35$, 66.0%), 9 (17%) pacientes presentaron inicialmente pancreatitis severa. Casi 80% de los pacientes con pancreatitis tuvieron una prueba de tripsinógeno-2 urinario positiva. El tripsinógeno-2 urinario fue positivo en 42 (79.2%) pacientes con PA y solamente 2 (4.5%) sujetos sin pancreatitis. Se calculó como prueba diagnóstica encontrando una sensibilidad (S) de 79%, especificidad (E) de 93%, valor predictivo positivo (VPP) de 93%, valor predictivo negativo (VPN) de 79%, razón de verosimilitud (LR) negativa de 0.23 y positiva de 11.28 (Tabla 2).

Se realizó la prueba rho de Pearson para establecer

Tabla 1. Características generales

| | Grupo control n=44 | Grupo pancreatitis n=53 |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Edad (años) | 40.8 \pm 17.24 | 43.9 \pm 17.10 |
| Sexo (M/F) | 15/29 (34.1/65.9) | 20/33 (37.7/62.3) |
| Tiempo de toma de muestras (horas) | 32.77 \pm 24.21 | 45.8 \pm 23.92 |

Valores presentados en frecuencia (%) y media \pm DE

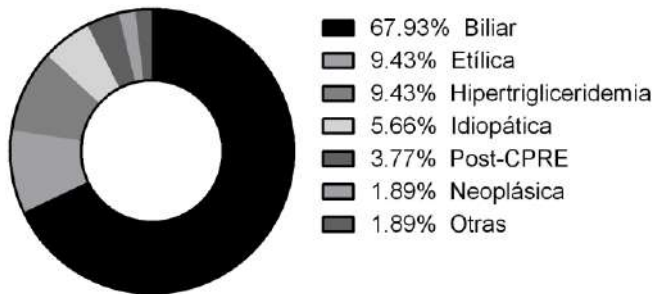


Figura 1. Etiología de pancreatitis aguda
Abreviaturas: CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

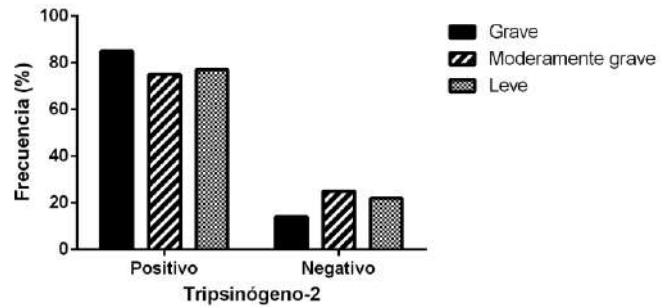


Figura 2. Positividad de tripsinógeno-2 de acuerdo con severidad de pancreatitis

correlaciones entre niveles cualitativos de tripsinógeno-2, amilasa y lipasa. Se tomó como punto de corte para elevación de amilasa un valor de 300 o mayor y se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa de 0.689 ($p < 0.001$). Se consideró lipasa elevada un valor por encima de 150 y también hubo una correlación positiva significativa de 0.762 ($p < 0.001$). Se corroboró que los valores fueran biológicamente plausibles al correlacionar amilasa y lipasa, que resultó en un valor de rho de 0.896 ($p < 0.001$).

La frecuencia de la prueba positiva en pacientes con PA leve fue de 24 (77.4%), moderadamente severa en 6 (75%) y severa en 12 (85.7%) (Figura 2). Así mismo, se realizó la determinación del tripsinógeno-2 como marcador pronóstico de severidad, al dividir a los pacientes en PA leve y un segundo grupo conformado por aquellos con moderadamente severa y severa a fin de evaluar el riesgo relativo (RR). La prueba no fue estadísticamente significativa con un RR 1.31 (IC 95% 0.333 – 5.176, $p = 0.698$).

En cuanto a las correlaciones con la severidad del cuadro, se tomaron en consideración la elevación del hematocrito por arriba de 44% en hombres y 40% en mujeres, así como la puntuación de APACHE II > 8 y el puntaje de BISAP. No se presentaron asociaciones significativas entre los valores de tripsinógeno-2 en comparación con estos parámetros de severidad de la pancreatitis: Rho -0.111, ($p = 0.430$) con relación al hematocrito; Rho 0.221 ($p = 0.150$) para el índice APACHE-II y Rho 0.200 ($p = 0.152$) para el puntaje BISAP.

Discusión

La determinación de tripsinógeno-2 urinario de manera cualitativa ha sido ampliamente estudiada previamente, sin embargo, no se logró encontrar publicaciones en México que hayan demostrado su utilidad en un Servicio de Gastroenterología de tercer nivel de atención. Es entonces, hasta donde tenemos conocimiento, la primera vez que se evalúa el valor del tripsinógeno-2 urinario para el diagnóstico

y pronóstico de una población mexicana que representa la población abierta.

Un estudio epidemiológico publicado en el año 2012, realizado en Monterrey, Nuevo León, donde se incluyeron pacientes que fueron admitidos en el Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario "Dr. José E. González", durante un periodo de 6 años, encontró que la etiología biliar de la pancreatitis presentó la mayor prevalencia (66.6%), seguido de la etiológica (15.9%) e hipertrigliceridemia (7.8%).²⁷ Nuestros hallazgos fueron muy similares encontrando la prevalencia de pancreatitis biliar en 67.9%, seguida de etiológica e hipertrigliceridemia en 9.4% ambos grupos. En Estados Unidos de América, la incidencia de pancreatitis se reporta de 13 a 45 por 100,000 personas año y la prevalencia de 50 por 100,000 personas, también con predominio de la etiología biliar, aunque con incremento de la etiología etiológica, sobre todo en varones de 25 a 60 años de edad.²⁸

La severidad de la pancreatitis es calculada de acuerdo a puntajes basados en parámetros clínicos y laboratoriales.²⁹ Hasta 43% de los pacientes tienen un curso leve, con una mortalidad asociada menor de 17%.²⁷ Nuestro estudio demostró que la mayor parte de los sujetos en quienes se establece el diagnóstico de PA tienen un grado leve ($n = 35$, 66%).

Aunque la determinación de amilasa y lipasa sérica, aunado a hallazgos clínicos y radiológicos siguen siendo el estándar de oro para el diagnóstico de PA, el tripsinógeno-2 ha sido utilizado desde 1996 para su diagnóstico, con una S reportada entre 68.6-94% y una E de 87.1-97%.²²⁻²⁵ Nuestros hallazgos fueron similares, aunque con una S de 79% y E en 93%. Otros estudios han demostrado la utilidad de la prueba para estimar la severidad del cuadro, con AUC de 0.724, incluso más precisa que el índice de severidad basado en tomografía computada.²⁵ El estudio por Karmer y cols. puso en manifiesto que 100% de los pacientes con pancreatitis severa presentaban una tira reactiva de tripsinógeno-2 positiva, en nuestro estudio este hallazgo fue del 85.7%.¹⁹ En el presente estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a una prueba de tripsinógeno-2 positiva y el grado de severidad de la PA.

Conclusiones

La pancreatitis de etiología biliar sigue siendo la más común en nuestro medio, muy por arriba de aquellas

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de tripsinógeno-2

| | S | E | VPP | VPN | LR+ | LR- |
|----------------|------|------|------|------|-------|------|
| Tripsinógeno-2 | 79.2 | 93.2 | 93.3 | 78.8 | 11.65 | 0.22 |

Rendimiento diagnóstico 85.7% calculado como $= 100 * (VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)$
Abreviaturas: S, sensibilidad; E, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; LR, razón de verosimilitud; VP verdaderos positivos; VN, verdaderos negativos; FP, falsos positivos; FN falsos negativos.

secundarias a etilismo o hipertrigliceridemia.

La determinación de tripsinógeno-2 urinario puede ser utilizada como prueba diagnóstica de pancreatitis con buena sensibilidad y especificidad.

Una prueba de tripsinógeno-2 negativa excluye el diagnóstico de PA con una alta probabilidad, su interpretación es fácil, rápida e inequívoca por lo que podría ser usada en centros de salud que carecen de unidades de laboratorios.

El tripsinógeno-2 no establece pronóstico de severidad. Se pueden encontrar determinaciones positivas de este biomarcador en pacientes con PA leve y no existe correlación con parámetros de severidad, como lo son la elevación del hematocrito y APACHE II.

Existe una buena correlación entre niveles de amilasa donde se puede explicar la elevación de una con la otra hasta 69% de las veces; así mismo la positividad de tripsinógeno explica la elevación de lipasa en 76% de las ocasiones.

Referencias bibliográficas

- Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 155-159.
- Conwell DL, Banks PA, Greenberger NJ. Pancreatitis Aguda y Crónica. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, et al editores. Harrison Principios de Medicina Interna: volumen 2. 19ª edición. México, DF: McGraw-Hill Interamericana, 2016: 2090-2102.
- Van-Dijk SM, Hallensleben NDL, Van-Santvoort HC, Fockens P, Van Goor H, Bruno M, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017; 66: 2024-2032.
- Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015; 149: 1731-1741. Ornelas R, Robles-Diaz G, Uscanga L. Classification of pancreatitis. *Rev Invest Clin* 1985; 37: 71-72.
- Valdivieso-Herrera MA, Vargas-Ruiz LO, Arana-Chiang AR, Piscocoy A. Situación Epidemiológica de la Pancreatitis Aguda en Latinoamérica y avances sobre el diagnóstico. *Gastroenterología Latinoamericana*; 2016: 46(2): 102-103.
- Dirección General de Coordinación de los Sistemas Nacionales Estadístico y de Información Geográfica, Secretaría de Salud y Seguridad Social. Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social 2003. Salud Pública de México 2004; 13-36
- Tenner S, Steinberg WM. Acute Pancreatitis. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editores. Sleisenger And Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management: vol.1. 9ª Ed. E.U.A: Saunders Elsevier, 2010: 959-983.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111
- Chua TY, Walsh RM, Baker M, Stevens T. Necrotizing pancreatitis: Diagnosis, treat, consult. *Cleveland Clin J Med* 2017; 84: 639-48.
- Tener S, Baillie J, DeWitt J, Swaroop Vege S. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*; 2013: 1-16
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57: 1698-1703
- Frey C, Zhou H, Harvey D, White Rh. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 733-742.
- Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, de Madaria E, Robles-Diaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatol* 2006; 6: 206-209.
- Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 966-971.
- Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 435-441.
- Lankisch PA, Weber-Danny B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsurvive Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 702-705
- Oskatsson V, Mehrabi M, Orsini N, Hammarqvist F, Segersvärd R, Andrén-Sandberg A. Validation of the Harmless Acute Pancreatitis Score in Predicting Nonsurvive Course of Acute Pancreatitis. *Pancreatol* 2011; 11: 464-468.
- Scott (Chino)
- Kamer E, Unalp HR, Derici H, Tansug T, Onal MA. Early diagnosis and prediction of severity in acute pancreatitis using the urinary trypsinogen-2 dipstick test: a prospective study. *World J Gastroenterol*. 2007 Dec 14; 13(46): 6208-12.
- Hedström J, Korvuo A, Kenkimäki P, Tikanoja S, Haapiainen R, Kivilaakso E, et al. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis. *Lancet* 1996; 16; 347(9003): 729-30.
- Mayumi T, Inui K, Maetani I, Yokoe M, Sakamoto T, Yoshida M, et al. Urinary Trypsinogen-2 Dipstick for Acute Pancreatitis Study Group of Japanese Society of Abdominal Emergency Medicine (UtrAP Study Group) Validity of the urinary trypsinogen-2 test in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012 Aug; 41(6): 869-75.
- Andersen AM, Novovic S, Ersbøll AK, Jorgensen LN, Hansen MB. Urinary trypsinogen-2 dipstick in acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39(1): 26-30.
- 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(25): 1788-1793.
- Chang K, Lu W, Zhang K, Jia S, Li F, Wang F, et al. Rapid urinary trypsinogen-2 test in the early diagnosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2012; 45(13-14): 1051-1056.
- Huang QL, Qian ZX, Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57(102-103): 1295-1299.
- 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(12): 2103-2107.
- González-González JA, Castañeda-Sepúlveda R, Martínez-Vázquez MA, García-Compeán D, Flores-Rendón AR, Maldonado-Garza HJ, et al. Características clínicas de la pancreatitis aguda en México. *Revista de Gastroenterología de México* 2012; 77(4): 167-173.
- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144(6): 1252-61.
- Carroll JK, Herlick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: Diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1513-1520.