

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Predicción de severidad de la Pancreatitis aguda de origen biliar: Validación externa de la escala BISAP en pacientes adultos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia**

**Yuber Fabián Alarcón Carvajal  
Óscar Alexander Guevara Cruz**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía  
Unidad de Cirugía General  
Bogotá, Colombia  
2020



# **Predicción de severidad de la pancreatitis aguda de origen biliar: validación externa de la escala BISAP en pacientes adultos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia**

**Yuber Fabián Alarcón Carvajal**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Cirujano General**

Director (a):  
MSc, Esp, Doctor Oscar Alexander Guevara Cruz

Línea de Investigación: Cirugía general  
Grupo de Investigación en Cirugía general Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía  
Unidad de Cirugía General  
Bogotá, Colombia  
2020



*El primer agradecimiento es para, como dirían los estoicos, el principio activo de la naturaleza, Dios.*

*A mis padres por mantener su fé y su incondicional apoyo.*

*A mis hermanos por su ilusión y su mirada alentadora.*



## **Agradecimientos**

Agradecimiento especial al Hospital universitario nacional de Colombia por ser la nueva cuna para el desarrollo de nuestro conocimiento y en donde se realizó la totalidad de este estudio. A sus pacientes quienes son el fin último de lo que hacemos y por quienes lo hacemos.

Agradezco al Doctor Oscar Alexander Guevara Cruz, director de este trabajo, quien entregó todo su conocimiento como cirujano hepatobiliar y como epidemiólogo para la estructura y el análisis de los resultados de nuestra investigación.

Finalizo agradeciendo al Doctor Juan Pablo Alzate Granados, epidemiólogo, por sus valiosos aportes técnicos que permitieron estructurar y condensar los resultados del estudio.





## Resumen

La pancreatitis aguda es una causa relativamente frecuente de dolor abdominal en urgencias.(1) En los casos severos la mortalidad es alta por lo que es de vital importancia tener herramientas que permitan clasificar adecuadamente los pacientes según su severidad y predecir complicaciones para lograr intervenciones oportunas que disminuyan dicho desenlace(2).

El objetivo primario del presente trabajo de investigación fue realizar la validación externa de la escala BISAP en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar en el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN).

Se desarrolló un estudio observacional, longitudinal, de tipo retrospectivo en el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN), para evaluar la validez diagnóstica de la escala BISAP de predicción de severidad de pancreatitis aguda de origen biliar. Se realizó la recolección de los datos de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de pancreatitis entre los años 2016 y 2019, en un formato tipo encuesta que incluye las variables clínicas y paraclínicas establecidas en las escalas de severidad a validar.

Se pudo concluir que la pancreatitis aguda es una entidad frecuentemente diagnosticada en nuestro hospital y que la etiología biliar es la primera causa con aproximadamente el 72% de los casos. De todos los casos evaluados el 10% tuvieron criterios de severidad y la mayoría de casos de pancreatitis aguda severa se presenta en mayores de 60 .

Con respecto al objetivo primario se determinó que la escala arroja buenos valores predictivos y una adecuada curva ROC para mortalidad, podemos sugerir que puede ser validada en nuestro medio

**Palabras clave:** pancreatitis aguda, coleditiasis, severidad, mortalidad, escalas, BISAP.

## Abstract

Acute pancreatitis is a relatively frequent cause of abdominal pain in emergencies. (1) In severe cases mortality is high, so it is vital to have tools that allow patients to be properly classified according to their severity and predict complications to achieve timely interventions. that reduce this outcome (2).

The primary objective of this research was to perform external validation of the BISAP scale in patients with acute biliary pancreatitis at the National University Hospital of Colombia (HUN).

An observational, longitudinal, retrospective study was carried out at the National University Hospital of Colombia (HUN) to evaluate the diagnostic validity of the BISAP scale for predicting the severity of acute biliary pancreatitis. Data were collected from hospitalized patients diagnosed with pancreatitis between 2016 and 2019, in a survey format that includes the clinical and paraclinical variables established in the severity scales to be validated.

It could be concluded that acute pancreatitis is an entity frequently diagnosed in our hospital and that biliary etiology is the first cause with approximately 72% of cases. Of all the cases evaluated, 10% had severity criteria and the majority of cases of severe acute pancreatitis occur in people over 60.

With respect to the primary objective it was determined that the scale yields good predictive values and an adequate ROC curve for mortality, we can suggest that it can be validated in our environment

**Keywords:** Acute pancreatitis, cholelithiasis, severity, mortality, scales, BISAP.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen</b> .....	<b>IXX</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>XII</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Capítulo 1: Materiales y métodos</b> .....	<b>5</b>
1.1 Recolección de datos .....	<b>5</b>
<b>2. Capítulo 2: Resultados</b> .....	<b>11</b>
<b>3. Capítulo 3: Análisis de los resultados</b> .....	<b>23</b>
<b>4. Capítulo 4: Monitorización del estudio y control de Calidad</b> .....	<b>27</b>
4.1 Calidad .....	<b>27</b>
4.2 Consentimiento informado .....	<b>27</b>
4.3 Factibilidad .....	<b>27</b>
4.4 Consideraciones éticas.....	<b>27</b>
4.5 Enmiendas al protocolo .....	<b>28</b>
4.6 Difusión .....	<b>28</b>
<b>5. Conclusiones y recomendaciones</b> .....	<b>29</b>
5.1 Conclusiones .....	<b>29</b>
5.2 Recomendaciones .....	<b>29</b>
<b>A. Anexo: Enmiendas al protocolo</b> .....	<b>33</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>39</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1:</b> Diagrama de selección de pacientes.....	11
<b>Figura 2:</b> Curva ROC mortalidad y BISAP.....	18
<b>Figura 3:</b> Curva ROC complicación local y BISAP.....	19
<b>Figura 4:</b> Falla orgánica.....	19
<b>Figura 5:</b> Procedimientos por radiología intervencionista.....	20
<b>Figura 6:</b> Procedimientos quirúrgicos.....	20

## Lista de tablas

	Pág.
<b>Tabla 1:</b> Clasificación por edad y sexo .....	12
<b>Tabla 2:</b> Clasificación final de pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar y mortalidad .....	12
<b>Tabla 3:</b> Número de pacientes y mortalidad por grado de BISAP.....	13
<b>Tabla 4:</b> Presencia de SIRS y clasificación de BISAP.....	14
<b>Tabla 5:</b> Criterios BISAP. ....	15
<b>Tabla 6:</b> Clasificación de Balthazar y BISAP.....	16
<b>Tabla 7:</b> Complicaciones locales, necesidad de intervenciones percutáneas-quirúrgicas y clasificación BISAP .....	17
<b>Tabla 8:</b> Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y curva ROC de la clasificación BISAP. ....	18
<b>Tabla 9:</b> Estancia hospitalaria y en UCI. ....	21
<b>Tabla 10:</b> Estancia hospitalaria y en UCI por cada grado de BISAP. ....	21



## Introducción

La pancreatitis aguda es una condición inflamatoria del páncreas caracterizada por dolor abdominal y elevación de sus enzimas en sangre (3). Es la principal causa gastrointestinal de hospitalización en los Estados Unidos (4). El reporte anual de incidencia de pancreatitis aguda en los Estados Unidos está alrededor de 35 casos por 100.000 habitantes (5) y sigue incrementándose en todo el mundo debido al aumento de la obesidad y la enfermedad litiásica biliar (6). En Colombia no hay datos precisos de incidencia pero se estima que el 80% de los casos son por enfermedad litiásica biliar (7).

La mortalidad general de la pancreatitis aguda es del 5%(8), sin embargo llega a ser del 17% para casos de pancreatitis necrosante, y es debida a falla orgánica multisistémica en las primeras semanas y a sepsis y sus complicaciones en periodos más tardíos de la enfermedad (9).

La enfermedad litiásica biliar es la causa más común de pancreatitis aguda estimándose en el 70% de los casos a nivel mundial (10). Se consideran dos factores como desencadenantes de la pancreatitis aguda secundaria a litiasis biliar: el primero es el reflujo de bilis al conducto pancreático debido a obstrucción transitoria de la ampolla y el segundo es obstrucción de la ampolla por edema secundaria al paso del cálculo (11). La colecistectomía y la extracción de cálculos de la vía biliar previenen la recurrencia de pancreatitis aguda confirmando la relación de estas dos entidades (12).

El sistema de clasificación de Atlanta divide la pancreatitis según su severidad en leve, moderada y severa. La leve está caracterizada por la ausencia de falla orgánica y ausencia de complicaciones locales o sistémicas. La pancreatitis moderada se define como aquella en la que la falla orgánica es transitoria (menor a 48 horas) aunque presente complicaciones locales o sistémicas. La pancreatitis severa cursa con falla persistente de uno o varios órganos (13).

Aproximadamente el 15 al 25% de todos los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan cuadros severos con tasas de mortalidad significativamente más altas (14). Encontrar una

herramienta práctica para predecir la severidad puede ayudar a identificar pacientes con riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad, permitiendo realizar manejo intensivo e intervenciones tempranas en este grupo de pacientes con el fin de disminuir la tasa de complicaciones y de mortalidad (15).

Las escalas de predicción de severidad en pancreatitis aguda permiten identificar variables clínicas de pacientes en riesgo de desarrollar pancreatitis severa, realizar una adecuada clasificación e implementar estrategias terapéuticas preventivas en aras de disminuir los desenlaces adversos (16). Durante décadas se han descrito varias escalas que posteriormente han caído en desuso por su falta de sensibilidad, costos y dificultades para su realización.

Actualmente contamos con escalas de fácil reproducción, aparentemente mejor sensibilidad y de fácil realización, que se han impuesto a nivel global en la clasificación de severidad de pacientes con pancreatitis aguda (17). En el 2008 se propuso la escala BISAP, por su siglas en inglés (Bedsite Index for Severity in Acute Pancreatitis), como una alternativa práctica que podría predecir mortalidad en una etapa temprana de la admisión, la cual cuenta con cinco variables: BUN (nitrógeno ureico) > 25 mg/dl; alteración del estado mental evidenciado por desorientación, letargia, somnolencia, coma o estupor; presencia de respuesta inflamatoria sistémica (2 o más de las siguientes variables: frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto, frecuencia respiratoria > 20 por minuto, o PaCo<sub>2</sub> < 32 mmHg, temperatura > 38 o < 36°C, y leucocitos > 12.000 o < 4.000 células por mm<sup>3</sup> o > 10% bandas); derrame pleural en radiografía de tórax o TAC; y edad > 60 años (18). En un estudio de validación publicado en 2009, esta escala demostró poder predecir desenlaces adversos (morbimortalidad) en las primeras 24 horas de la admisión hospitalaria (19).

Este modelo de predicción ha sido validado en poblaciones con características genotípicas diferentes a las nuestras, y en las pancreatitis de cualquier etiología, por lo que su aplicación en nuestros pacientes susceptibles de manejo quirúrgico (pancreatitis aguda de origen biliar) podría no predecir los desenlaces adecuadamente, y por tanto se requiere la validación externa en nuestro medio con el fin de conocer su capacidad predictiva y la posibilidad de implementar a futuro un uso rutinario en el HUN.

Al realizar una búsqueda exhaustiva en PUBMED y Google Scholar no se encontró ningún estudio de validación de la escala BISAP para predicción de severidad y/o mortalidad de



la pancreatitis aguda de origen biliar en nuestro país. Se propone el presente estudio como una herramienta para la evaluación y validación de esta escala en cuanto a predicción de severidad y pronóstico en pancreatitis aguda de origen biliar en la población colombiana.

El objetivo primario de este estudio fue realizar la validación externa de la escala BISAP de predicción de severidad y mortalidad de pancreatitis aguda en el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN). Como objetivos secundarios se contemplaron: Evaluar utilidad de la escala para predecir admisión a UCI y estancia hospitalaria en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar; realizar una descripción demográfica de la población a estudio y relacionarla con los desenlaces clínicos; comparar y determinar las diferencias en pronóstico entre los pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar severa y no severa; realizar el análisis de la curva ROC para el desenlace de severidad en pancreatitis aguda de origen biliar con los criterios de clasificación incluidos en las escalas; estimar las características operativas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) de la escala a estudio; y estimar el riesgo de pancreatitis severa de cada paciente.



# **1. Capítulo 1: Materiales y métodos**

Se desarrolló un estudio observacional, longitudinal, de tipo retrospectivo en el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN), para evaluar la validez diagnóstica de la escala BISAP de predicción de severidad de pancreatitis aguda de origen biliar. El Hospital Universitario Nacional de Colombia está ubicado en la ciudad de Bogotá, es una institución de cuarto (IV) nivel de atención y centro de formación de los programas de ciencias de la salud de la Universidad Nacional de Colombia. El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital mediante oficio CEI-HUN-acta-2019-08 expedida el 03 de septiembre de 2019.

## **1.1 Recolección de datos**

La recolección de datos se realizó de Agosto a Diciembre de 2019, a partir del sistema de información virtual de historias clínicas del HUN Hosvital, ingresando como criterio de búsqueda el diagnóstico de pancreatitis en el CIE-10.

En el estudio se incluyeron todos los pacientes que ingresaron al Hospital Universitario Nacional de Colombia entre mayo de 2016 hasta mayo de 2019 con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar. Se excluyeron los pacientes que no tenían dentro de su historia clínica la totalidad de los datos usados como variables en la escala BISAP.

## **1.2 Cálculo del tamaño de la muestra**

Dado que el estudio se planteó para validar una escala con la población de pacientes que se han atendido hasta la fecha en el HUN, se consideró una muestra a conveniencia consecutiva dependiente del intervalo de tiempo estudiado, es decir en la que se incluyeran todos los pacientes con diagnóstico de pancreatitis de origen biliar en tres (3) años.

### 1.3 Búsqueda de los datos

Se realizó una búsqueda en el sistema informático de historias clínicas del HUN (Hosvital), utilizando como criterio de búsqueda el diagnóstico de pancreatitis, y posteriormente se depuró la lista descartando aquellos en quienes la pancreatitis aguda no fuera de origen biliar. Una vez identificadas las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se llenó un formulario realizado en la plataforma "Formularios de Google," para recoger los datos de identificación, demográficos, clínicos y paraclínicos de cada paciente, incluyendo los criterios de la escala BISAP tomados en las primeras 24 horas desde el ingreso hospitalario. A través de la herramienta virtual "Formularios de Google" los autores realizaron la recolección de datos de una forma segura y confiable. Las respuestas de cada formulario se enviaron automáticamente a una base de datos protegida por contraseña, a la cual tuvieron acceso únicamente los autores del proyecto, a fin de realizar una recolección precisa y segura.

La identidad de los sujetos de investigación se protegió a lo largo de todo el proyecto, cada paciente fue identificado con su número de cédula en la base de datos privada; para efectos de publicaciones se presentarán las estadísticas de la muestra total, sin hacer referencia a nombres propios ni identidades particulares.

No se hicieron cambios sustanciales en el formato del instrumento, modo de aplicación, idioma o contenido, por lo que no se consideró necesario aplicar pasos para revalidar, pues no existieron nuevas condiciones, y no se tuvieron argumentos que apoyaran que era necesaria o posible una validación adicional.

El estudio trató de una VALIDACIÓN EXTERNA, por lo que no se aplicaron los pasos metodológicos que se refieren al desarrollo de un nuevo instrumento de medición o una modificación. Esta escala ya ha sido validada en otros escenarios, y se tuvieron en cuenta exactamente los mismos ítems a evaluar.

En este orden de ideas se consideró que no era necesaria la traducción-retro traducción, dado que el sentido conceptual que cada ítem persigue no se distorsionó de un idioma a otro, pues se trata de variables específicas clínicas y paraclínicas cuyo significado no da lugar a ambigüedades ni interpretaciones erróneas por parte de los participantes, así

mismo los autores del estudio recogieron por sí mismos los datos, eliminando el factor de interpretación que se pudiera adjudicar a los encuestados. Los datos fueron, por ejemplo: edad, PaFiO<sub>2</sub>, derrame pleural.

En cuanto a la validez de constructo, los diferentes ítems incluidos en la escala representaron adecuadamente los dominios o factores del concepto que se pretendía medir, pues ya se han desarrollado previamente análisis factoriales para este fin.

Esta escala ya se ha comparado previamente, en estudios anteriores, con un patrón de oro, por lo que tiene validez de criterio.

No se consideró pertinente medir la sensibilidad al cambio, puesto que esta escala en particular fue diseñada para pronosticar y predecir mortalidad aplicándose en las primeras 24 horas desde el ingreso hospitalario, y no tendría lugar aplicarla en otro momento, ya que no es buena para medir una condición a lo largo del tiempo.

A continuación se presentan las variables que se incluyeron en el formato de recolección de datos:

Formulario:

- Número consecutivo de paciente
- Teléfono (contacto)
- Sexo
- Edad
- ¿IMC mayor a 30?
- Temperatura corporal
- Frecuencia cardiaca
- Frecuencia respiratoria
- Conteo de leucocitos
- Creatinina sérica
- Nitrógeno ureico (BUN)
- Hematocrito
- Estado mental
- Escala de coma de Glasgow
- Antecedente de enfermedad crónica. ¿Cuál?
- Presencia de derrame pleural
- Puntaje Balthazar

- ¿Presencia de complicaciones locales? ¿Cuál?
- Colecciones pancreáticas
- Colecciones infectadas
- Falla de al menos un (1) órgano ¿Cuál?
- Días de estancia en UCI
- Días de estancia hospitalaria
- Procedimientos por radiología intervencionista para manejo de complicación local
- Procedimientos quirúrgicos para manejo de complicación local
- Muerte.

La severidad de la pancreatitis se estableció según las últimas guías internacionales para el manejo de la pancreatitis aguda definida como la persistencia de falla de al menos un órgano.

El presente estudio no influyó en las conductas clínicas de los médicos tratantes de los pacientes con pancreatitis aguda, quienes gozaron de total autonomía médica para usar la(s) escala(s) de riesgo y pronóstico preferidas y conocidas para tomar sus decisiones.

## **1.4 Análisis de los datos**

Se utilizó el programa Microsoft Excel para la elaboración de la base de datos y el programa STATA 14.0 para el análisis estadístico de los mismos.

Inicialmente, se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas y de las variables numéricas empleando medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos según la distribución de la variable. Dicha distribución se evaluará mediante una prueba de Shapiro-Wilks.

Se aclara que fue un estudio basado en registros y se aplicó la escala BISAP de predicción de severidad de pancreatitis aguda de origen biliar al registro de cada paciente según los datos clínicos consignados en cada historia, obteniendo un puntaje de 1 a 5, tratándose así de un estudio retrospectivo sin participación activa de los pacientes, sino de los datos contenidos en sus historias clínicas.

Se dividió la muestra en cinco grupos de acuerdo al puntaje obtenido, y para cada grupo se calculó la incidencia de desenlaces y complicaciones descritos como: mortalidad, falla orgánica, estancia en UCI, estancia hospitalaria, necesidad de intervenciones percutáneas o quirúrgicas.

Finalmente, se comparó la incidencia de desenlaces y complicaciones de cada grupo con los reportes de la literatura mundial y entre sí a fin de establecer diferencias entre la capacidad discriminativa de cada escala y su utilidad en nuestro contexto para la predicción acertada de severidad de pancreatitis aguda de origen biliar.

Se compararon los valores de las variables de tipo continuo mediante el empleo de la prueba paramétrica T-student, según la distribución estadística. Las variables categóricas se compararon con las pruebas de chi cuadrado.

Se valoraron mediante regresión logística la asociación de los factores con la severidad de pancreatitis, expresada como OR, para cada uno de los parámetros. Mediante la curva de eficacia diagnóstica receiver operating characteristics (ROC), se estableció el punto de corte de máxima discriminación diagnóstica de las escalas. Se evaluaron las características diagnósticas de las escalas mediante el cálculo de la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos negativo y positivo y el cociente de probabilidad. Se obtuvo el área comprendida bajo la curva para determinar la discriminación, y para valorar la calibración del ajuste se utilizó el test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow

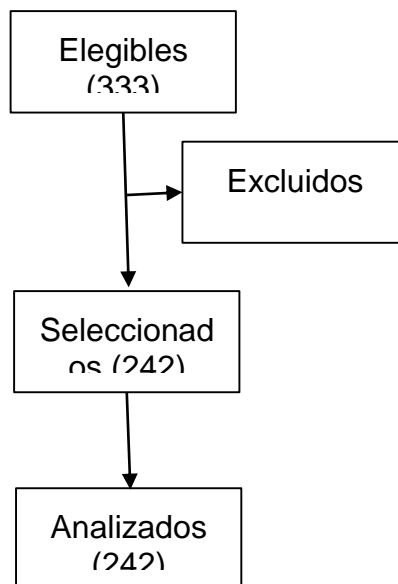




## 2. Capítulo 2: Resultados

Entre agosto y diciembre de 2019 se revisaron 333 historias clínicas de pacientes que ingresaron con diagnóstico de pancreatitis aguda al hospital Universitario Nacional de Colombia desde su apertura hasta el 30 de mayo de 2019. (Figura 1) Para nuestro análisis se tuvieron en cuenta 242 historias clínicas de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El promedio de la edad fue de 53 años, siendo el 39% una población mayor de 60 años. El 58% correspondía a mujeres. (Tabla 1)

**Figura 1:** Diagrama de Selección de pacientes (Construcción propia)



**Tabla 1: Clasificación por Sexo y Edad** (Construcción propia)

<b>PANCREATITIS GRAVE POR BISAP</b>		
VARIABLES	NO	SI
SEXO n (%)		
HOMBRE	89 (39.73)	11 (61.11)
MUJER	135 (60.27)	7 (38.89)
EDAD MAYOR A 60* n (%)		
NO	145 (64.73)	2 (11.11)
SI	79 (35.27)	16 (88.89)

Se organizaron los resultados en 2 grupos de pacientes clasificados según la escala BISAP, pacientes con pancreatitis leve hasta 2 criterios y pancreatitis grave con 3 o más criterios. 18 Pacientes cumplieron criterios para pancreatitis grave y 224 con pancreatitis leve. De los 18 pacientes con pancreatitis grave 16 desarrollaron falla de al menos un órgano y dos murieron. (Tabla 2) Un paciente clasificado inicialmente como pancreatitis leve murió.

**Tabla 2:** Clasificación final de pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar y mortalidad (Construcción propia)

<b>PANCREATITIS GRAVE POR BISAP</b>			<b>TOTAL</b>
<b>3 o Más criterios</b>			
	<b>NO</b>	<b>SI</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>224</b>	<b>18</b>	<b>242</b>
<b>MUERTES</b>	<b>1 (0.45%)</b>	<b>2 (11%)</b>	<b>3 (1,23)</b>

Al clasificar los pacientes por grado de severidad, los hallazgos son congruentes con la literatura mundial, la mayor parte de los pacientes cursan con pancreatitis leves y la minoría con pancreatitis grave son quienes presentan mayores complicaciones y como es de esperarse mayor porcentaje de mortalidad. De los cuatro pacientes clasificados inicialmente con BISAP 5 dos fallecieron, y de los tres pacientes que fallecieron el 66% (2) fueron los clasificados como BISAP 5. (Tabla 3)

**Tabla 3:** Número de pacientes y Mortalidad por cada grado de BISAP (Construcción propia)

	BISAP						
Muerte*	0	1	2	3	4	5	Total
No	109	60	54	12	2	2	239
%	100	98.36	100	100	100	50	98.76
Sí	0	1	0	0	0	2	3
%	0	1.64	0	0	0	50	1.24

Se evaluaron los factores de riesgo para padecer pancreatitis aguda de origen biliar grave, encontrando diferencias estadísticamente significativas en la edad ya que el 88% (16) de los pacientes con pancreatitis grave por BISAP eran mayores de 60 años; La presencia signos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) fiebre, taquicardia, taquipnea o leucocitosis, aquellos con dos o más de estos criterios contaban el 83.3% (15) de los pacientes con pancreatitis grave. (Tabla 4) Significativamente el nitrógeno ureico en sangre (BUN) también predice pancreatitis grave, ya que este no se altera en el 91% (204) de los pacientes con pancreatitis leve. El estado mental alterado estaba presente en el 38% de los pacientes con pancreatitis grave y solamente 2 pacientes

tenían alteración del estado de conciencia con pancreatitis leve. Otro criterio estadísticamente significativo fue la presencia de derrame pleural, ya que el 94% de los pacientes con pancreatitis grave es decir 17 de los 18, presentaban esta condición. (Tabla 5)

**Tabla 4:** Presencia de SIRS y Clasificación de BISAP (Construcción propia)

<b>PANCREATITIS GRAVE POR BISAP</b>		
VARIABLES	NO	SI
TEMPERATURA < 36 O > 38* n (%)		
NO	221 (98.66)	15 (83.33)
SI	3 (1.34)	3 (16.67)
FRECUENCIA CARDIACA > 90* n (%)		
NO	191 (85.27)	3 (16.67)
SI	33 (14.73)	15 (83.33)
FRECUENCIA RESPIRATORIA > 20* n (%)		
NO	200 (89.29)	12 (66.67)
SI	24 (10.71)	6 (33.33)
Conteo leucocitos < 4.000 ó > 12.000/mm <sup>3</sup> * n (%)		
NO	116 (51.79)	2 (11.11)
SI	108 (48.21)	16 (88.89)

**Tabla 5: Criterios BISAP (13)**

<b>PANCREATITIS GRAVE POR BISAP</b>		
VARIABLES	NO	SI
<b>2 O MÁS CRITERIOS DE SIRS* n (%)</b>		
NO	189 (84.38)	3 (16.67)
SI	35 (15.63)	15 (83.33)
<b>BUN MAYOR A 25* n (%)</b>		
NO	204 (91.07)	8 (44.44)
SI	20 (8.93)	10 (55.56)
<b>ESTADO MENTAL ALTERADO* n (%)</b>		
NO	222 (91.11)	11 (61.11)
SI	2 (0.89)	7 (38.89)
<b>DERRAME PLEURAL* n (%)</b>		
NO	190 (84.82)	1 (5.56)
SI	34 (15.18)	17 (94.44)
EDAD EN AÑOS*	52.48 +/- 18.88	69.66+/-10.13
E. GLASGOW	14.96+/-0.53	14.55+/-0.70

La clasificación radiológica de Balthazar también se relaciona con la gravedad de la pancreatitis clasificada por BISAP. Casi la mitad de los pacientes 47% con pancreatitis leve son clasificados con Balthazar A. En cambio el 62% de los pacientes con pancreatitis grave están en Balthazar C,D Y E. (Tabla 6).

**Tabla 6:** Clasificación de Balthazar y BISAP (Construcción propia)

<b>PANCREATITIS GRAVE POR BISAP</b>		
VARIABLES	NO	SI
PUNTAJE ESCALA BALTHAZAR* n (%)		
A	75 (47.47)	1 (6.25)
B	30 (18.99)	5 (31.25)
C	31 (19.62)	7 (43.75)
D	13 (8.23)	2 (12.5)
E	9 (5.7)	1 (6.25)

Se encontró que sufrir de una complicación local secundaria a pancreatitis aguda es más frecuente en pacientes clasificados con un BISAP alto, en nuestro caso 7 de los 18 pacientes con pancreatitis grave presentaron complicaciones locales, es decir el 38% Versus el 14%.de los pacientes con pancreatitis leve que presentaron complicaciones locales.

Un paciente con pancreatitis grave fue llevado a drenaje percutáneo de colección peripancreática y cinco requirieron procedimientos quirúrgicos abiertos para el manejo de complicaciones peripancreáticas. (Tabla 7)

**Tabla 7:** Complicaciones locales, Necesidad de intervenciones percutáneas - quirúrgicas y clasificación BISAP (Construcción propia)

<b>PANCREATITIS GRAVE POR BISAP</b>		
VARIABLES	NO	SI
<b>COMPLICACIÓN LOCAL* n (%)</b>		
NO	191 (85.27)	11 (61.11)
SI	33 (14.73)	7 (38.89)
<b>PROCEDIMIENTOS POR RX INTERVENCIONISTA n (%)</b>		
NO	215 (95.98)	17 (94.44)
SI	9 (4.02)	1 (5.56)
<b>PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS* n (%)</b>		
NO	211 (94.2)	13 (72.22)
SI	13 (5.8)	5 (27.79)

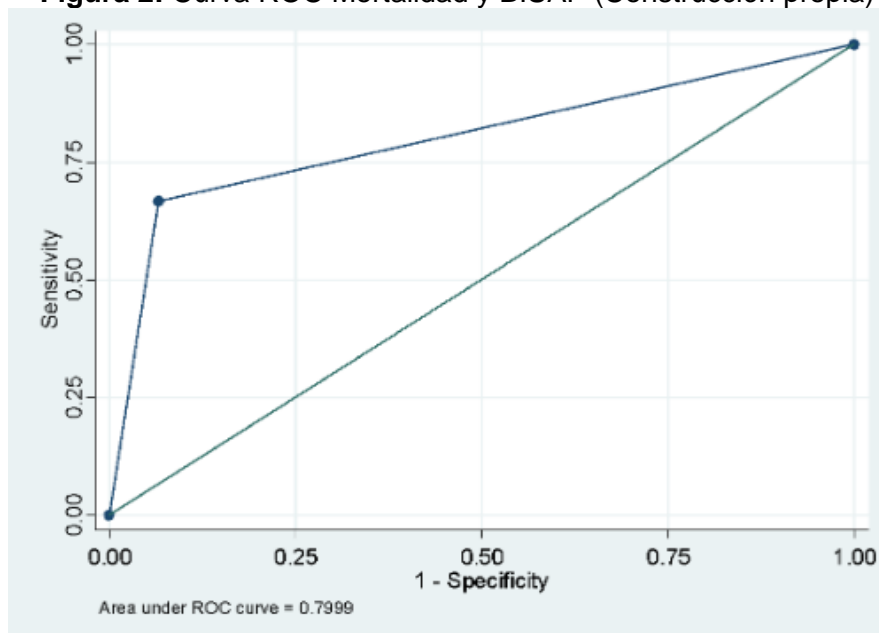
Al medir la sensibilidad y especificidad encontramos valores muy bajos para la sensibilidad en todos los grandes desenlaces, por ejemplo mortalidad con una sensibilidad apenas de 66.6%, la necesidad de cirugía y la presencia de complicación local con valores de sensibilidad de 27,7% y 17% respectivamente; sin embargo los valores de especificidad si tienen mayor peso estadístico, por ejemplo mortalidad con el 93,3%, falla de al menos un órgano 98,4%, complicación local 94.5%, necesidad de procedimientos percutáneos y de cirugía con 95,9 y 94,2 respectivamente. (Tabla 8) Si bien herramientas como estas escalas requieren tener buenos valores de sensibilidad para captar todos los pacientes que puedan progresar a complicaciones y riesgo de muerte, la especificidad tan alta de la escala nos alerta desde el primer momento por aquellos pacientes que queden clasificados con un BISAP alto, para lograr intervenciones tempranas que permitan mejorar los desenlaces clínicos.

**Tabla 8:** Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y curva ROC de la clasificación BISAP. (Construcción propia)

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	CURVA ROC
MUERTE	66.67	93.31	11.11	99.55	0.79
COMPLICACIÓN LOCAL	17.5	94.55	38.89	85.27	0.56
FALLA ORGÁNICA	14.04	98.44	88.89	56.25	0.56
PROCEDIMIENTOS POR RADIOLOGÍA	5.56	95.98	10	92.67	0.51
CIRUGÍA	27.78	94.2	27.78	94.2	0.62

A continuación se ilustra la curva ROC para mortalidad de la clasificación BISAP en los pacientes del hospital universitario nacional de Colombia, con un valor de 0,72 comparado con 0,82 que fué el valor obtenido en el estudio original del 2008. (Figura 2)

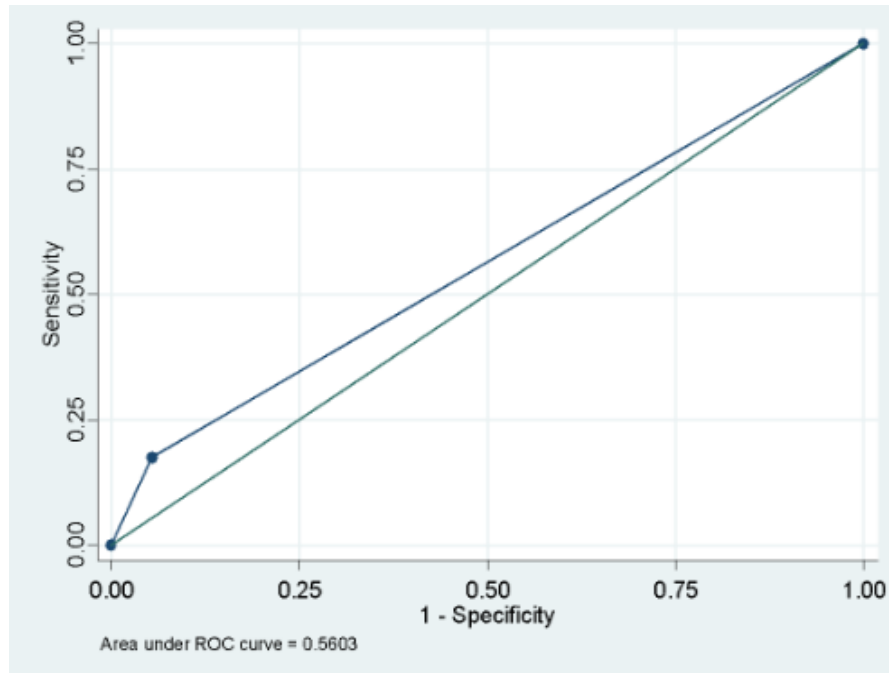
**Figura 2:** Curva ROC Mortalidad y BISAP (Construcción propia)



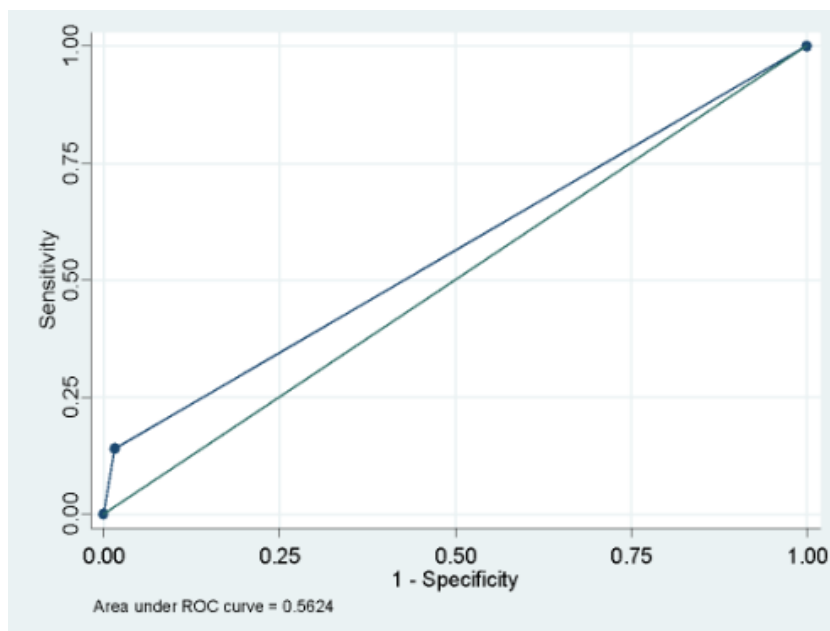


Se ilustran las curvas ROC para complicación local y falla de al menos un órgano, los resultados obtenidos no tienen peso estadístico. (Figura 3 y 4)

**Figura 3:** Curva ROC Complicación local y Bisap (Construcción propia)

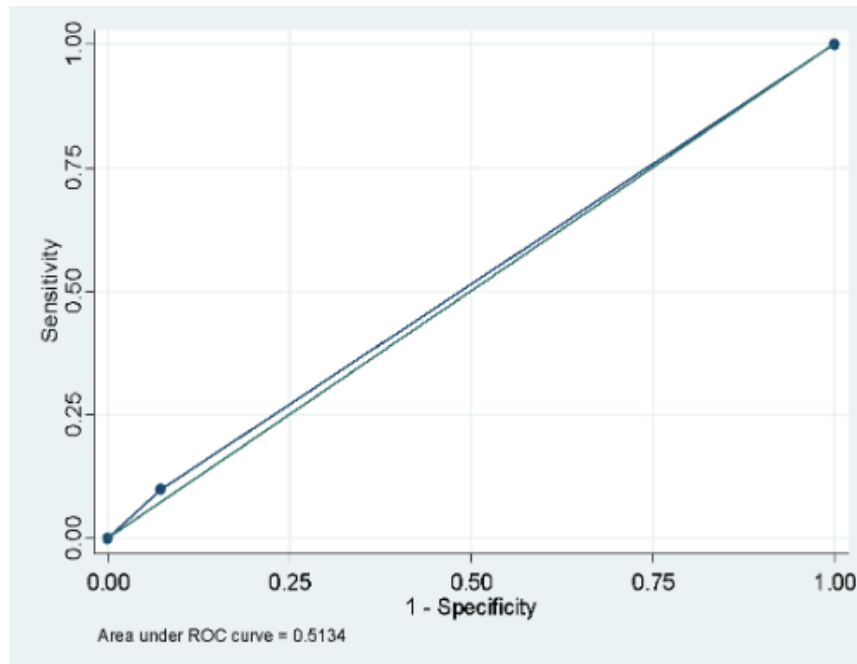


**Figura 4:** Falla orgánica (Construcción propia)

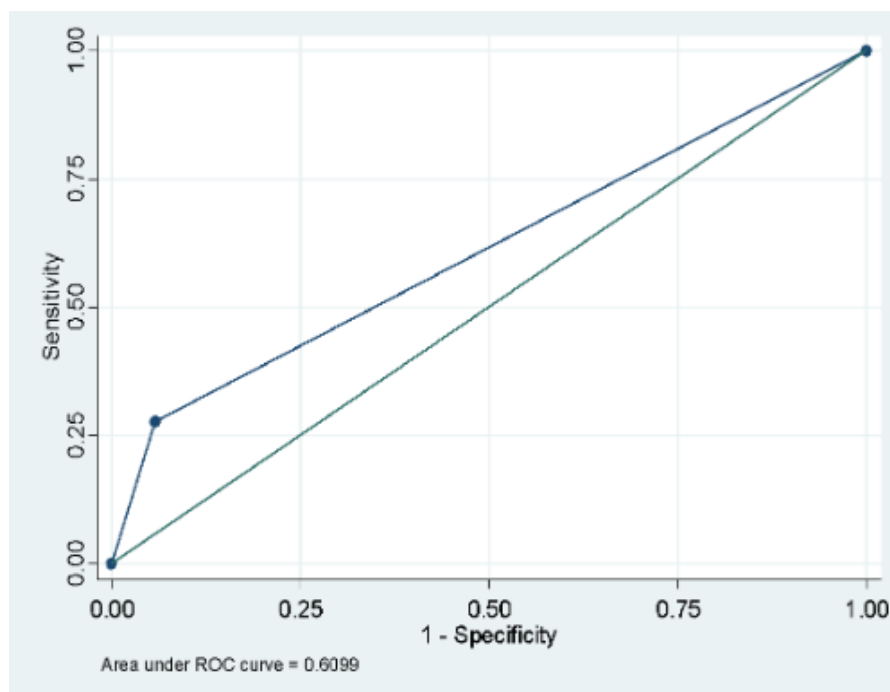


Se ilustran las curvas ROC para necesidad de procedimientos por radiología intervencionista y procedimientos quirúrgicos, su valor inferior a 0,75 así que su peso estadístico es bajo. (Figuras 5 y 6)

**Figura 5:** Procedimientos por radiología intervencionista (Construcción propia)



**Figura 6:** Procedimientos quirúrgicos. (Construcción propia)



Otros factores de importancia en el medio clínico como los días de estancia hospitalaria y en unidad de cuidado intensivo también arrojaron valores con significancia estadística. Los pacientes con pancreatitis grave por BISAP tuvieron una estancia hospitalaria de 24,3 días (+/- 30,52 días) Versus pacientes con pancreatitis leve con estancia hospitalaria de 10,25 días (+/- 12). Para la estancia en cuidado intensivo los resultados mantienen su tendencia, pacientes con pancreatitis grave estancia promedio en UCI de 6,94 días (+/- 10,75 días) versus pacientes con pancreatitis leve con estancia promedio de 1,26 días (+/- 3,1 días) (Tablas 9 y 10)

**Tabla 9:** Estancia Hospitalaria y en UCI (Construcción propia)

PANCREATITIS GRAVE POR BISAP		
VARIABLES	NO	SI
DÍAS DE ESTANCIA EN UCI*	1.26+/-3.15	6.94+/-10.75
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA*	10.25+/-12.0	24.33+/-30.52

**Tabla 10:** Estancia hospitalaria y en UCI por cada grado BISAP (Construcción propia)

BISAP		MEDIANA	RANGO INTERCUARTÍLICO	
0	Días de estancia en UCI*	0	0	0
	Estancia hospitalaria*	6	4	9
1	Días de estancia en UCI	0	0	2
	Estancia hospitalaria	7	5	10
2	Días de estancia en UCI	1	0	3
	Estancia hospitalaria	11	7	17
3	Días de estancia en UCI	2	1	6
	Estancia hospitalaria	13	8	22.5
4	Días de estancia en UCI	8.5	6	11
	Estancia hospitalaria	29.5	21	38

5	Días de estancia en UCI	3.5	3	24.5
	Estancia hospitalaria	15.5	5.5	77.5

### 3. Capítulo 3: Análisis de los resultados

La pancreatitis aguda es una condición con relativa cierta frecuencia diagnosticada en el hospital universitario nacional de Colombia, se documentaron durante el periodo del estudio 333 casos, 242 casos es decir el 80% fueron de etiología biliar, hallazgos que se correlacionan con la literatura mundial. De estos un poco más del 7% fueron clasificados como severos utilizando la escala BISAP, valor que ronda el reportado en la literatura mundial que es del 5%.

La mortalidad por pancreatitis aguda en el Hospital Universitario Nacional de Colombia alcanza cifras similares a las del resto del mundo, para casos de pancreatitis aguda no severa es menor al 1%, pero en los casos de mayor severidad llegó a ser del 11%, valor un poco inferior al 17% reportado por la literatura médica mundial.

La clasificación BISAP fué una herramienta que logró predecir severidad y mortalidad, ubica a los pacientes con más alto riesgo de presentar complicaciones y muerte en el grupo de pancreatitis severa.

El análisis de los datos demográficos muestra que en el Hospital Universitario Nacional de Colombia ingresan más mujeres con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar sin embargo son los hombres quienes con más frecuencia presentan cuadros severos. Así mismo la edad es un factor importante para desarrollar cuadros severos, en nuestro estudio el 88% de los pacientes con pancreatitis severa eran mayores de 60 años.

En concordancia con la literatura universal, la mayor parte de los casos de pancreatitis aguda de origen biliar transcurren como cuadros leves, es así que la clasificación BISAP 0,1 y 2 contaron con casi el 90% de todos los casos, y como característica esperada el volumen de casos disminuye progresivamente con cada nivel de severidad, es así que en la clasificación BISAP 5 tan solo se contaban el 1,7% de todos los pacientes.

Al fragmentar la escala y analizar condiciones específicas como por ejemplo la presencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica, encontramos que en general todos los que se evalúan, que son distermias, taquicardia, taquipnea y leucocitosis, consistentemente se encuentran en los pacientes a quien la escala al final clasifica como pancreatitis severa, resultados con mayor significancia estadística, la fiebre y la taquicardia. Aunque la leucocitosis se presenta en la mayoría de pacientes clasificados con pancreatitis severa, casi el 50% de pacientes clasificados con pancreatitis no severa también la tienen.

En general todos los predictores que evalúa la escala se encontraron con diferencias significativas entre pacientes con pancreatitis aguda severa y no severa, para resaltar la presencia del derrame pleural, casi el 94% de los pacientes con cuadros severos tenían derrame pleural, versus el 15% de los pacientes con cuadros leves en quienes se documentó esta condición. La alteración del estado de conciencia también es una condición encontrada casi exclusivamente en los pacientes con cuadros severos.

La escala también tiene una buena correlación con la presencia de complicaciones locales de la pancreatitis aguda, al compararla con la clasificación imagenológica de BALTHAZAR, consistentemente se encuentra que mayores casos con pancreatitis leve tienen clasificación imagenológica con menor severidad, y más de la mitad de los pacientes con pancreatitis clasificada como severa por BISAP se encuentran en clasificaciones de BALTHAZAR C,D Y E. Así pues el 38,8% de los pacientes con pancreatitis severa desarrollaron alguna complicación local contra el 14% de los pacientes clasificados inicialmente como cuadros no severos. De estos pacientes con complicaciones locales la escala BISAP también se correlaciona, prediciendo a mayor calificación mayor posibilidad de requerir procedimientos quirúrgicos para su manejo.

Los valores de sensibilidad para los desenlaces evaluados no son tan buenos, el mejor de 66% es para la mortalidad, lo que traduce que la herramienta no va a poder captar a todos los pacientes que vayan a desarrollar un episodio de pancreatitis severa con complicaciones asociadas, esa es una limitante para la escala. Por otra parte los valores de especificidad si son muy altos en los grandes desenlaces evaluados, significa que tendrá buen rendimiento en encontrar pacientes que no van a complicarse una vez la clasificación del BISAP sea baja. Con respecto a los valores predictivos positivos y negativos de la escala se puede concluir que con alta probabilidad puede detectar pacientes que puedan presentar falla orgánica, y en concordancia con la especificidad,

tiene valores predictivos negativos muy buenos para muerte, y necesidad de procedimientos por radiología intervencionista y cirugía en mejorar los desenlaces clínicos.





## **4. Capítulo 4: Monitorización del estudio y control de calidad**

### **4.1 Calidad**

Se tomó en cuenta y se aplicó los ítems de calidad de la declaración TRIPOD (20) para la elaboración del documento final

### **4.2 Consentimiento informado**

Según la normatividad actual dada por la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, este estudio se clasificó como investigación de riesgo mínimo. Por lo cual el consentimiento fué únicamente verbal sin dejar registro escrito

### **4.3 Factibilidad**

El estudio se realizó con un tamaño de muestra estimado limitado por el tiempo determinado para la recolección de datos, una vez se contó con el aval del comité de ética se procedió a la recolección de datos en el Hospital Universitario Nacional e inmediatamente al análisis de los mismos.

### **4.4 Consideraciones éticas**

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio se clasificó como investigación de riesgo mínimo. Este estudio se realizó de acuerdo con el protocolo de

buenas prácticas clínicas y otras regulaciones de privacidad pertinentes y los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki. Es de riesgo mínimo dado que no se realizaron procedimientos que pudieran afectar la salud y/o pronóstico de los sujetos de investigación. Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida y protección de las identidades de los pacientes. Durante la preparación de la presentación oral, póster o manuscrito únicamente se puede acceder a los datos sin identificación. No se compartió información identificable en ninguna publicación. El trabajo de investigación no presentó dilemas éticos ni ningún tipo de impacto ambiental. Los investigadores declaran que no se tuvo ningún conflicto de interés derivados de la investigación.

Se solicitó comedidamente al Comité de Ética, exonerar a los autores de pedir consentimiento informado, ya que se trató de una estudio basado en registros de historias clínicas.

## **4.5 Enmiendas al protocolo**

No se realizaron modificaciones al protocolo que pudieran alterar los resultados del estudio, y el bienestar o la seguridad del paciente, por lo que no se realizó ninguna enmienda formal del protocolo.

## **4.6 Difusión**

Los resultados de la presente investigación se expusieron durante la sustentación de trabajo de grado y se planea realizar un artículo científico que se enviará al comité editorial de una revista médica local o extranjera para su evaluación y de ser posible su publicación y divulgación a la comunidad médico científica.

## **5. Conclusiones y recomendaciones**

### **5.1 Conclusiones**

El valor de la curva ROC para mortalidad es superior a 0,75 y muy próximo al valor obtenido en el estudio original en el que se creó la escala que fué de 0,82. Podemos concluir que la clasificación BISAP en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar tiene un rendimiento adecuado para la clasificación temprana e inicio de terapia invasiva y se correlaciona con los desenlaces como mortalidad, presencia de complicaciones locales, presencia de falla orgánica, estancia hospitalaria y estancia en cuidado intensivo. Al finalizar este estudio, teniendo como limitante el tamaño de la muestra podemos decir que la tendencia es que los resultados son validables en nuestra población del Hospital Universitario Nacional de Colombia, para esto deben realizarse nuevos estudios incluyendo los nuevos casos para tener un número suficiente de muestra que le otorgue a estas conclusiones mayor peso estadístico.

### **5.2 Recomendaciones**

Recomendamos el uso de la escala BISAP para la clasificación de la severidad en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar en el hospital universitario nacional de Colombia.







## A. Anexo: Enmiendas al protocolo

Título del protocolo:	
Número de protocolo:	

### Información de la enmienda.

**Enmienda a protocolo:** Aquellas modificaciones al protocolo que supongan un cambio de diseño del estudio, con aumento del riesgo, o no, para los sujetos participantes.

La enmienda incluye:	
Cambios en la interpretación de documentos científicos que afecta la validez del estudio;	<input type="checkbox"/>
Cambios en la calidad del producto en investigación (contaminación, potencia, caducidad u otro);	<input type="checkbox"/>
Cambios en la metodología para la conducción del ensayo clínico;	<input type="checkbox"/>
Modificación al tamaño de muestra;	<input type="checkbox"/>
Modificación a los criterios de elegibilidad;	<input type="checkbox"/>
Adición de pruebas bioquímicas y/o estudios de laboratorio adicionales;	<input type="checkbox"/>
Adición de tratamientos;	<input type="checkbox"/>
Análisis interinos;	<input type="checkbox"/>
Cambios en los criterios de evaluación primarios (seguridad y eficacia).	<input type="checkbox"/>
Otra	<input type="checkbox"/>
Especifique:	

### Requisitos documentales (específicos).

Documento	Observaciones	Incluye	
		SI	NO

1) Dictamen favorable del Comité de Ética en Investigación (CEI)	Incluye descripción detallada de documentos aprobados en español, versión y fecha.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Características que debe contener la carta de dictamen:</b>		
	Papel membretado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Especifica dirección del comité.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Especifica fecha de expedición del dictamen (día, mes y año).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Especifica nombre completo del investigador principal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Especifica la razón social del centro de investigación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Especifica la dirección del centro de investigación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Especifica el título completo del protocolo de investigación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Especifica el número de protocolo de investigación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Especifica el dictamen de la evaluación (aprobado, condicionado, rechazado).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Especifica documentos aprobados.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Protocolo enmendado o nueva versión.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Carta de Consentimiento Informado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Información clínica y preclínica (manual del investigador o información para prescribir), si la enmienda lo involucra.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Otros.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Especifica nombre, cargo y firma de quien avala el dictamen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Presidente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vice-Presidente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Coordinador.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2.11.4) Secretario técnico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2) Documentos enmendados	2.1) Incluyen descripción de los cambios realizados previa aprobación del CEI.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Resumen de la enmienda:** En lo posible máximo 10 renglones

**RESOLUCIÓN**

Favorable

No idóneo





Rechazado

**Observaciones:** \_\_\_\_\_







## Bibliografía

1. Navarro S. Historical review of our knowledge of acute pancreatitis [Internet]. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2018;41(2):143.e1–143.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastre.2017.11.004>
2. Biberici Keskin E, Taşlıdere B, Koçhan K, Gülen B, İnce AT, Şentürk H. Comparison of scoring systems used in acute pancreatitis for predicting major adverse events. *Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.10.008>
3. Colvin SD, Smith EN, Morgan DE, Porter KK. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. *Abdom Radiol (NY)* [Internet] 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-019-02214-w>
5. Yadav D, Vege SS, Chari ST. Epidemiology of Pancreatitis. In: *GI Epidemiology*. 2014. p. 306–12.
6. Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017;16(2):155–9.
7. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl:S15–39.
8. Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, Capurso G, Golfieri R, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2015;47(7):532–43.

9. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88(7):975–9.
10. Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132(5):2022–44.
11. Gurusamy KS, Davidson BR. Gallstones. *BMJ* 2014;348:g2669.
12. Contents of volume 100. *Gastroenterology* 1991;100(6):iii – xiii.
13. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102–11.
14. Ibadov RA, Arifjanov AS, Ibragimov SK, Abdullajanov BR. Acute respiratory distress-syndrome in the general complications of severe acute pancreatitis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2019;23(4):359–64.
15. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007;17(7):491–7.
16. Waller A, Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians. *J Emerg Med* 2018;55(6):769–79.
17. Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet*. 2000;355(9219):1924–5.
18. 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(12):1698–703.
19. 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(4):966–71.

20. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med* 2015;162(1):W1.