

## Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina tras pancreatitis aguda

J. Martínez Sempere y M. Pérez-Mateo

Sección de Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

### INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio que cursa con dolor abdominal como principal manifestación clínica inicial y con la posibilidad de aparición de diversas complicaciones que pueden afectar a la propia glándula pancreática. Entre estas complicaciones locales se agrupa una serie de alteraciones estructurales como son la presencia de necrosis, abscesos o pseudoquistes<sup>1</sup>. Sin embargo, al menos desde un punto de vista teórico, la actividad inflamatoria de la pancreatitis aguda podría también determinar una alteración en la función exocrina pancreática. De acuerdo con las iniciales definiciones de pancreatitis aguda la restitución *ad integrum* de la glándula pancreática debe ser la regla después de un brote inflamatorio<sup>2</sup>. Si esto fuera así, esta disfunción pancreática debería ser transitoria; sin embargo, como veremos, el deterioro de la función exocrina en algunos casos es duradero. Por ello, ya en la clasificación de Marsella-Roma de 1988 se aceptaba la posibilidad de una disfunción exocrina más o menos intensa y duradera tras un episodio de pancreatitis aguda<sup>3</sup>. De todas formas, éste es un aspecto poco estudiado en general, y habitualmente no se recoge en las guías de tratamiento de la pancreatitis aguda<sup>4,5</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA TRAS UNA PANCREATITIS AGUDA

Los mecanismos por los que puede aparecer una insuficiencia pancreática exocrina (IPE) tras un episodio de pancreatitis aguda son diversos (tabla I). Actualmente se piensa que, tras la lesión inicial, los primeros fenómenos fisiopatológicos ocurren en la célula acinar pancreática.

TABLA I. Mecanismos teóricos de insuficiencia pancreática en la pancreatitis aguda

Bloqueo intracelular de la secreción enzimática
Alteración estructural del páncreas
Edema
Necrosis
Necrosectomía quirúrgica
Etiología de la pancreatitis
Alcohol
Pancreatitis recidivante

Una de estas alteraciones iniciales intracelulares es el bloqueo en la secreción enzimática que favorece la colocación de las proenzimas digestivas con las hidrolasas lisosomales y la activación de aquellas, lo que determina finalmente la destrucción celular<sup>6</sup>. Todos estos hechos ocurren independientemente de cuál sea la etiología de la enfermedad. Este bloqueo en la secreción enzimática podría determinar cierto grado de disfunción pancreática ya desde el inicio de la pancreatitis aguda.

A este fenómeno se le suma el grado de alteración estructural en forma de edema y necrosis que se produce en la pancreatitis aguda. Así, sería lógico que el grado de deterioro de la función pancreática estuviera en relación directamente proporcional con la extensión de la necrosis pancreática. Por otra parte, el tratamiento de elección cuando en una pancreatitis necrosante se produce una infección de la necrosis pancreática y, aunque más discutido, cuando se desarrolla un fallo orgánico en ausencia de infección, es la necrosectomía quirúrgica<sup>7</sup>. Esta intervención consiste en la extracción del tejido necrótico. Al no ser una cirugía reglada, puede extirparse también parte del tejido todavía viable lo que contribuye a un daño estructural y también funcional añadido<sup>8,9</sup>. Así, diversos estudios experimentales muestran que es posible la regeneración tisular tras una pancreatitis necrosante<sup>9-11</sup>. Este hecho se ha comprobado también en humanos, ya que al estudiar anatomopatológicamente el tejido extirpado tras la necrosectomía se observó una elevada cantidad de células estrelladas con potencial capacidad regenerativa tisular<sup>12</sup>. Por tanto, desde el punto de vista teórico, el desarrollo de una insuficiencia pancreática después de la

Correspondencia: Dr. J. Martínez Sempere.  
Sección de Digestivo.  
Hospital General Universitario de Alicante  
Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante. España.  
Correo electrónico: martinez\_juasem@gva.es

TABLA II. Insuficiencia pancreática exocrina tras la pancreatitis aguda en diversos estudios

Autores	n	< 1 mes (%)	1 mes (%)	3 meses (%)	6 meses (%)	12 meses (%)	> 12 meses (%)
Arenas et al <sup>29</sup>	26	88	18	–	–	–	–
Garnacho et al <sup>30</sup>	19	100	100	53	53	42	–
Bozkurt et al <sup>31</sup>	53	–	–	100	87	84	87
Tsiotos et al <sup>32</sup>	44	–	–	–	–	–	82
Braunum et al <sup>33</sup>	50	48	–	–	–	–	37
Pareja et al <sup>34</sup>	63	–	3-12	–	2-3,5	1,5-3	–
Boreham et al <sup>35</sup>	23	35	–	11	–	–	–
Mitchell et al <sup>36</sup>	30	100	–	–	75	40	–
Glasbrenner et al <sup>37</sup>	29	69-79	3-10	–	–	–	–
Büchler et al <sup>38</sup>	79	–	–	–	–	70	50

necrosectomía dependerá del tejido pancreático potencialmente funcional preservado, y ello estará determinado por la función pancreática previa a la cirugía, la cantidad de necrosis y el tejido desbridado y, probablemente, por el factor causante de la pancreatitis como se comenta a continuación.

La etiología de la pancreatitis aguda también puede ser un factor determinante en el desarrollo de una IPE. La pancreatitis alcohólica es la causa más frecuente de pancreatitis crónica<sup>13</sup>. El alcohol es responsable de alteraciones estructurales distintas de las producidas por otros agentes etiológicos de la pancreatitis aguda. Estas alteraciones, consistentes en la aparición de fibrosis y otros cambios sugestivos de pancreatitis crónica, pueden estar presentes ya en el primer episodio de pancreatitis aguda<sup>14-18</sup>. Por tanto, aunque es una hipótesis controvertida, se dispone de algunas evidencias que apoyan que cuando un paciente sufre una pancreatitis aguda secundaria a un consumo elevado de alcohol ya padece una pancreatitis crónica subyacente y puede tener cierto grado de disfunción exocrina previa. De hecho, hasta el 64% de los pacientes con pancreatitis crónica etílica ha padecido alguna pancreatitis aguda anteriormente, en la mayoría de los casos en más de una ocasión<sup>19</sup>. Por último, la recurrencia en los episodios de pancreatitis aguda, aunque la etiología no sea etílica, se considera también actualmente causa de pancreatitis crónica<sup>13</sup>.

#### EVIDENCIA DE INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA EN LA PANCREATITIS AGUDA

Diversos estudios experimentales han demostrado la existencia de una disminución de la secreción pancreática tanto basal como estimulada tras inducir una pancreatitis aguda<sup>6,20-25</sup>. Sin embargo, los estudios realizados en humanos proporcionan resultados contradictorios. Domínguez-Muñoz et al<sup>26</sup> estudiaron en 8 pacientes (4 de ellos con necrosis) la función pancreática exocrina mediante la medición de enzimas y bicarbonato en el duodeno durante los primeros días tras una pancreatitis aguda, y encontraron una secreción normal en 7 de ellos. Además, el patrón cíclico interdigestivo de secreción era también normal<sup>26</sup>. Sin embargo, otros estudios iniciales sí comprobaron la existencia de una alteración en la función exocrina durante este período<sup>27,28</sup>. En 1962, Lundh<sup>27</sup> describió en 2 pacientes con pancreatitis aguda un deterioro de la

función exocrina durante los primeros días tras el inicio de los síntomas. Posteriormente, Airey y McMahon<sup>28</sup> trataron con enzimas pancreáticas o placebo de forma aleatorizada a pacientes con pancreatitis aguda en el momento de iniciar una dieta oral; 7 días después medían la función pancreática mediante la prueba del ácido paraaminobenzoico (PABA). Los pacientes tratados con enzimas tenían una significativa mejor función exocrina. A partir de estos hallazgos se han realizado múltiples estudios diseñados específicamente, tanto para evaluar la función pancreática exocrina inmediatamente tras el episodio de pancreatitis aguda como para conocer la duración de las alteraciones funcionales encontradas<sup>29-38</sup>. Sin embargo, como vemos en la tabla II, los hallazgos están lejos de ser homogéneos. Este hecho hace que, en general, las conclusiones de los diferentes estudios no puedan ser comparables. Las causas de esta heterogeneidad se pueden resumir en:

1. Se desconoce la función pancreática previa de los pacientes: en muchos estudios no se detalla si los pacientes han sufrido previamente otros episodios de pancreatitis aguda. Como se ha comentado previamente, existe la posibilidad de que los pacientes con varios episodios previos padezcan una pancreatitis crónica, sobre todo cuando la etiología es el alcohol.
2. Se desconoce cuánto tiempo después del episodio de pancreatitis aguda la existencia de una alteración de la función exocrina es secundaria a aquélla.
3. La definición de gravedad de la pancreatitis aguda es distinta. Además, no se tiene en cuenta la proporción de pancreatitis aguda graves o leves, así como la necesidad de necrosectomía quirúrgica.
4. No se evalúa la posible influencia de la etiología de la pancreatitis aguda.
5. Las pruebas utilizadas para evaluar la función pancreática son variadas, y son tanto directas como indirectas.
6. Los momentos elegidos para estudiar la función pancreática durante la evolución de la enfermedad son distintos en cada estudio.
7. Habitualmente el número de pacientes incluidos es bajo.

Por todo ello, es necesario una estratificación en distintas categorías con objetivos muy concretos para conocer con mayor grado de aproximación el estado de la función pancreática después de un episodio de pancreatitis aguda.

## **FUNCIÓN PANCREÁTICA EN EL PERÍODO INMEDIATO A LA PANCREATITIS AGUDA**

Solamente 6 estudios evalúan la función exocrina durante la fase de convalecencia tras una pancreatitis aguda<sup>26,29,30,35-37</sup>. Los 3 estudios iniciales utilizaron una prueba indirecta (PABA) para investigar la existencia de una disfunción pancreática. Incluidas las pancreatitis agudas, leves y graves, y de diversa etiología, los 3 trabajos concluyen que existe una IPE durante la fase inicial de la pancreatitis aguda en casi la totalidad de los casos<sup>29,30,36</sup>. Posteriormente, otro estudio en el que también se utilizaban pruebas indirectas (pancreolauril y quimotripsina fecal), pero en el que sólo se incluyeron pancreatitis edematosas, confirmó la aparición de una disfunción exocrina en aproximadamente 2 tercios de los pacientes<sup>37</sup>. Sin embargo, Boreham y Ammori<sup>35</sup> tan sólo encontraron que los pacientes con pancreatitis aguda leve presentaban una alteración de la función exocrina en un 13% (determinada mediante elastasa 1 fecal) frente al 86% en el caso de pacientes con pancreatitis aguda grave. Curiosamente, el único estudio en el que se mide directamente la actividad enzimática pancreática en el duodeno no encuentra diferencias entre pacientes con pancreatitis aguda en esta fase de la enfermedad y controles sanos<sup>26</sup>.

Por tanto, aunque los estudios son escasos y heterogéneos en su diseño, parece existir cierto grado de disfunción pancreática exocrina durante los primeros días después de una pancreatitis aguda, aunque probablemente ello esté en relación con la gravedad de la enfermedad. Esta reducción inicial en la secreción pancreática puede ser la causa de que exista una hipersecreción de colecistocinina y secretina por un efecto de retroalimentación negativa<sup>39</sup> y que la introducción demasiado temprana de la dieta oral suponga una hiperestimulación que pueda conducir a una reagudización de la pancreatitis. Además, podría ser un factor que contribuya al fracaso terapéutico de sustancias antisecretoras como la somatostatina<sup>40</sup>.

## **EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA TRAS LA PANCREATITIS AGUDA**

Múltiples estudios han investigado cómo se comporta la función exocrina del páncreas tras varias semanas desde el inicio de la pancreatitis aguda<sup>8,29-38,41-49</sup>. Una vez más, el diseño de los estudios es tan variado que impide obtener conclusiones válidas (tabla II); por ello parece aconsejable agruparlos para intentar conocer el papel que desempeñan distintas circunstancias que teóricamente pueden influir en la función pancreática tras una pancreatitis aguda.

### **Influencia de la gravedad de la pancreatitis aguda en la función pancreática**

La primera dificultad con la que nos encontramos al evaluar la gravedad de la pancreatitis en la función pancreática es la propia definición de gravedad que utilizan los dis-

tintos estudios: presencia o ausencia de necrosis<sup>8,31-33,41,43,47</sup>, escalas de Ranson<sup>44</sup> o criterios de Atlanta<sup>34,35,42,45,46,48</sup>. Aun así, podemos dividir los distintos trabajos en los que incluyen pancreatitis leves, los que estudian sólo a pacientes con pancreatitis graves y, por último, los que investigan la relación entre la gravedad y la evolución de la función pancreática.

Solamente un estudio evalúa la función pancreática en pancreatitis edematosa<sup>37</sup>. Un mes tras el inicio de la pancreatitis el 10% de los pacientes presentaba una alteración en la prueba de pancreolauril, mientras que sólo el 3% tenía unos valores fecales de quimotripsina por debajo del valor normal, sin que se observara una relación con la etiología de la enfermedad.

Con respecto a la pancreatitis grave, los resultados son contradictorios. Angelini et al<sup>48</sup> estudiaron la función exocrina pancreática mediante la prueba de la secretinaceruleína en 27 pacientes con pancreatitis necrosantes de distinta etiología. Los autores observaron que sólo el 36% presentaba una disfunción exocrina al año de la pancreatitis y que la función pancreática iba mejorando hasta recuperarse por completo al cabo de 4 años. Sin embargo, Bozkurt et al<sup>31</sup> comprobaron que en pacientes de similares características existía una alteración en la función exocrina pancreática medida mediante la prueba de Lundh en más de un 85% a los 18 meses de la pancreatitis, si bien la disfunción era grave sólo en el 6% de los casos. Posteriormente, otro trabajo realizado en pancreatitis graves, en el que se utilizó la evolución clinicobiológica y una prueba de aliento con trioleína para definir la disfunción pancreática, concluyó que durante el seguimiento de los pacientes (con edades comprendidas entre 2 y 12 años) el 27% tenía una insuficiencia exocrina moderada y el 35%, grave<sup>42</sup>.

Quizá sea más interesante revisar los estudios que comparan la evolución por separado de pacientes con pancreatitis graves y leves. En 1983, Mitchell estudió mediante la prueba del PABA la función exocrina de pacientes con pancreatitis leves y graves (definidas según criterios clínicos) durante 12 meses y no se encontraron diferencias entre ellos, con un 40% global de disfunción en este período<sup>36</sup>. Similar conclusión obtuvo otro trabajo posterior, aunque en este caso la gravedad se definía con los criterios de Ranson y la función exocrina se estudió mediante una prueba directa<sup>44</sup>. Posteriormente, 3 estudios investigan la influencia de la gravedad de la pancreatitis aguda en la función pancreática utilizando para definir la gravedad los criterios de Atlanta, si bien la evaluación de la función pancreática se realiza mediante pruebas distintas. Así, un estudio español, en el que se incluyen sólo pancreatitis biliares y que utiliza diversas pruebas indirectas de la función pancreática y la prueba de la secretinaceruleína, concluye que la función exocrina después de una pancreatitis aguda biliar es normal en más del 90% de los casos sin que exista relación con la gravedad del episodio<sup>34</sup>. Sin embargo, un estudio posterior que incluía pancreatitis de distintas etiologías y utilizaba la elastasa 1 fecal para medir la función pancreática a los 3 meses del inicio de los síntomas sí encuentra una relación significa-

tiva de la alteración de la función pancreática con la gravedad de ésta (el 86% en pancreatitis graves y el 6,5% en leves), así como con la extensión de la necrosis pancreática dentro de las pancreatitis necrosantes<sup>35</sup>. Más recientemente, en otro trabajo que evalúa la función exocrina mediante el consumo de aminoácidos en suero, se puede observar que entre 4 y 18 meses desde el inicio de la pancreatitis aguda todos los pacientes con pancreatitis grave alcohólica y 2 tercios de aquellos con pancreatitis leve de la misma etiología tienen una disfunción exocrina. Sin embargo, en este período sólo la mitad de las pancreatitis graves de origen biliar, y prácticamente ninguna de las leves atribuidas a esta causa, presentan una alteración exocrina. Un año más tarde ninguna pancreatitis grave biliar o etílica normaliza la función pancreática, mientras que en las pancreatitis leves se observa una alteración en la mitad de las pancreatitis alcohólicas y en ninguna de las biliares<sup>46</sup>.

Finalmente, una serie de trabajos ha encontrado entre un 5 y un 58% de pacientes con insuficiencia pancreática (diagnosticada por distintos métodos) después de realizar una necrosectomía quirúrgica<sup>8,33,38,41,49</sup>. Incluso algunos autores han encontrado una relación entre el deterioro de la función pancreática y la cantidad de tejido extraído<sup>32,43</sup>. Solamente hay un estudio que compara la evolución en pacientes con pancreatitis aguda necrosante sometidos a necrosectomía con otros manejados con tratamiento conservador<sup>46</sup>. En este trabajo, en el que sólo están incluidas pancreatitis biliares, se comprueba que los pacientes sometidos a necrosectomía quirúrgica desarrollan esteatorrea con frecuencia significativamente superior (el 25 frente al 0% en el grupo tratado de forma conservadora). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes sin esteatorrea no encuentran diferencias significativas en cuanto a las alteraciones de las pruebas de función exocrina (el 33 frente al 13%, respectivamente). De acuerdo con estos resultados, los autores sugieren un efecto deletéreo de la necrosectomía quirúrgica en la función exocrina pancreática. Sin embargo, la indicación de necrosectomía era la presencia de infección, que se relaciona con la extensión de la necrosis (el 67% de los pacientes operados tenía una necrosis superior al 50% de la glándula frente al 20% de los no operados), por lo que persiste la duda de si es realmente la gravedad local de la pancreatitis la causa de la disfunción pancreática.

#### **Influencia de la etiología de la pancreatitis aguda en la evolución de la función exocrina pancreática**

Aunque algunos estudios no han encontrado una relación entre la etiología de la pancreatitis aguda y la función pancreática<sup>29,35-37</sup>, la mayoría concluye que el alcohol influye notablemente en el desarrollo posterior de una disfunción exocrina<sup>30,42,44,45,48</sup>. Un estudio italiano concluyó que la IPE era más frecuente y más grave en pacientes con pancreatitis alcohólica, aunque se normalizaba al cabo de varios años<sup>48</sup>. Esta mayor prevalencia de IPE en pacientes con elevada ingesta etílica se ha confirmado por

**TABLA III. Función exocrina pancreática tras una pancreatitis aguda**

<p>En líneas generales, la disfunción pancreática exocrina es un hecho frecuente tras un episodio de pancreatitis aguda</p> <p>En pancreatitis agudas biliares la insuficiencia exocrina sólo aparece en mayor o menor medida tras un episodio grave, sobre todo cuando es preciso un tratamiento quirúrgico</p> <p>En el caso de una pancreatitis alcohólica, la insuficiencia pancreática es la norma habitual tras una pancreatitis grave (independientemente de la necesidad de cirugía) y puede desarrollarse también tras episodios leves</p> <p>Pese a la alta prevalencia de la insuficiencia exocrina tras una pancreatitis aguda, ésta es grave únicamente en menos de un tercio de los casos</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

trabajos posteriores<sup>42,44</sup>. En España, Garnacho et al<sup>30</sup> observaron que tras 1 año de seguimiento la disfunción exocrina permanecía en el 62,5% de las pancreatitis alcohólicas y sólo en el 28% de las biliares. Más recientemente, y como se ha comentado antes, otro estudio italiano concluye que la alteración de la función exocrina es más frecuente en pancreatitis alcohólicas que en pancreatitis biliares, independientemente de su gravedad, y que mientras en éstas la recuperación de la función pancreática ocurre en la mitad de los casos graves, ello no sucede en las pancreatitis alcohólicas graves y sólo en la mitad de las leves de esta etiología<sup>45</sup>.

Por último, 2 estudios llevados a cabo por el Hospital Clínico de Valencia, que incluyen únicamente pancreatitis biliares, proporcionan resultados contradictorios. Mientras que en el primero de ellos la prevalencia de IPE es mínima a lo largo de un año, independientemente de la gravedad<sup>34</sup>, otro estudio posterior observa una alteración en las pruebas de la función pancreática en el 33% en el mismo período<sup>46</sup>, si bien este último estudio incluye sólo pancreatitis necrosantes sometidas o no a necrosectomía quirúrgica, mientras que en el primer trabajo solamente el 28% de los casos eran graves y ninguno precisó tratamiento quirúrgico<sup>34</sup>.

#### **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA DESPUÉS DE UNA PANCREATITIS AGUDA**

Como ya se ha mencionado, aunque son numerosos los estudios que han investigado qué ocurre con la función exocrina después de una pancreatitis aguda, la gran heterogeneidad en el diseño de estos trabajos hace que sean difícilmente comparables. No obstante, se puede extraer una serie de conclusiones (tabla III).

Algunos autores<sup>35,50</sup> sugieren un tratamiento con enzimas pancreáticas al reiniciar una dieta oral en todo paciente con pancreatitis aguda grave, independientemente de su etiología y de la sintomatología del paciente. Sin embargo, basándonos en los hallazgos de los estudios previamente descritos, parece recomendable limitar dicho tratamiento de acuerdo con el siguiente esquema (fig. 1): tras una pancreatitis aguda biliar leve no es preciso evaluar la función exocrina puesto que ésta no suele estar alterada. Sin embargo, si la etiología es etílica el paciente podría

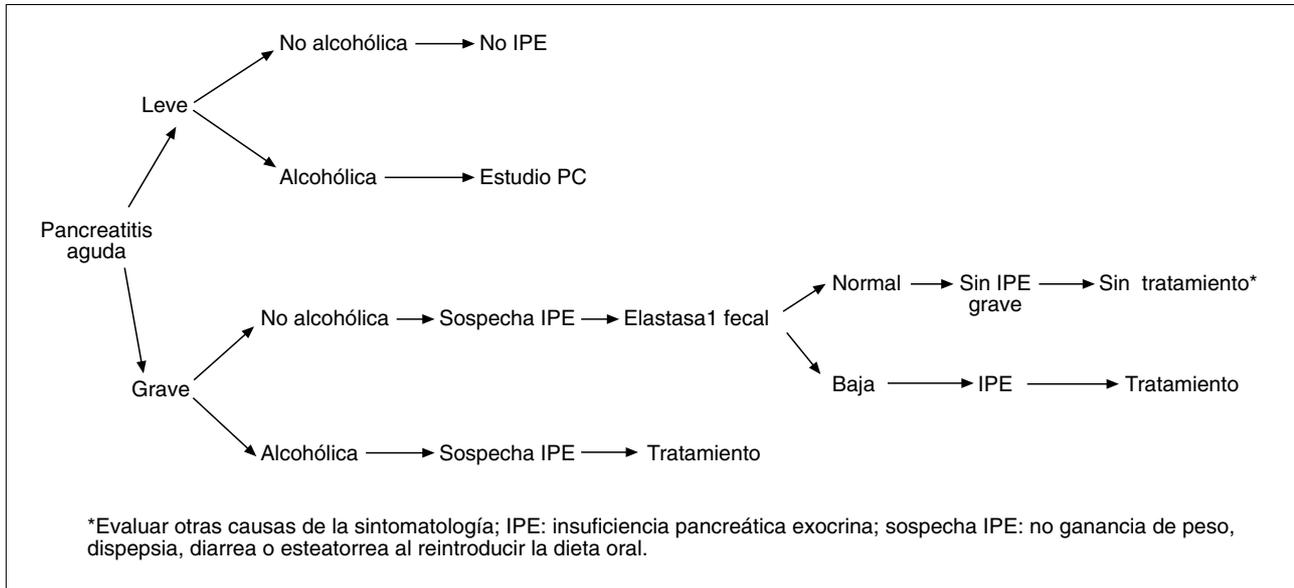


Fig. 1. Abordaje de la insuficiencia pancreática exocrina tras una pancreatitis aguda.

tener una disfunción exocrina previa. Por ello, es recomendable una investigación similar a la que se realiza en la pancreatitis crónica (habitualmente una prueba de función indirecta como la elastasa 1 fecal de forma diferida para la confirmación de la disfunción pancreática y la indicación y el ajuste del tratamiento, si es posible, mediante una determinación de grasa fecal o pruebas alternativas)<sup>51</sup>. También puede indicarse un tratamiento enzimático empírico al reiniciar la dieta oral en los pacientes que presenten dolor o diarrea en ese momento.

Por otra parte, pese a que la alteración de las pruebas funcionales es prácticamente segura tras una pancreatitis aguda alcohólica grave y casi la mitad de los pacientes con pancreatitis grave de origen biliar (sobre todo si el paciente precisa ser sometido a necrosectomía), solamente entre el 10 y el 34% de ellos presenta una insuficiencia grave<sup>31,32,34,41,42,45-47</sup>. Por ello, si la etiología es biliar y, muy especialmente, en pacientes sometidos a necrosectomía quirúrgica, el tratamiento enzimático está justificado si al iniciar una dieta oral presentan dispepsia, diarrea, esteatorrea o ausencia de ganancia de peso. En este caso debe confirmarse la disfunción exocrina mediante la determinación de elastasa 1 fecal. Por el contrario, si la pancreatitis grave es alcohólica puede omitirse la determinación de la elastasa 1 fecal e iniciar el tratamiento con enzimas si el paciente presenta esta sintomatología.

No están definidas la dosis ni la duración del tratamiento enzimático. Si es posible, la dosis debe ser ajustada según la respuesta clínica o, mejor aún, según la corrección objetiva de la esteatorrea. En cuanto a la duración, los estudios son discordantes. Algunos sugieren una mejoría, e incluso una desaparición, de la disfunción exocrina con el tiempo<sup>30,34,36,48</sup>, mientras que para otros autores la insuficiencia leve o grave es permanente<sup>31,32,38</sup>. Por ello, lo más lógico será evaluar la presencia de una disfunción mediante la determinación de la elastasa 1 fecal, cuyos valo-

res no se modifican con el tratamiento enzimático y suspenderlo si la elastasa 1 fecal retorna a la normalidad.

La investigación de la función pancreática tras un episodio de pancreatitis aguda no está cerrada. Aún quedan muchos puntos por definir. Son necesarios más estudios que evalúen la función pancreática tras una pancreatitis aguda en subgrupos muy seleccionados (p. ej., pancreatitis leves alcohólicas; pancreatitis graves alcohólicas tras una necrosectomía quirúrgica), que incluyan un mayor número de pacientes, que investiguen qué ocurre con la función exocrina tras pancreatitis de etiologías distintas de la biliar y la alcohólica, y que establezcan la dosis y la duración del tratamiento sustitutivo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bradley EL III. A clinical based classification system for acute pancreatitis Arch Surg. 1993;128:586-90.
- Sarles H, editor. Pancreatitis symposium in Marseille 1963. Basel, Karger, 1965.
- Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, et al. The classification of pancreatitis and definition of pancreatic disease. Digestion. 1989;43:234-6.
- Toouli J, Brooke-Smith M, Basi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17 Suppl:S15-S39.
- French consensus conference on acute pancreatitis: conclusions and recommendations. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;136 Suppl 4:S3-S13.
- Niederer C, Niederer M, Lüthen R, Strohmeyer G, Ferrell LD, Grendell JH. Pancreatic exocrine secretion in acute experimental pancreatitis. Gastroenterology. 1990;99:1120-7.
- Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. Pancreatol. 2002;2:565-73.
- Seligson U, Ihre T, Lundh G. Prognosis in acute haemorrhagic necrotizing pancreatitis. Acta Chir Scand. 1992;423-9.

9. Solomon T. Pancreatic growth workshop. *Dig Dis Sci*. 1984; 29:350-62.
10. Niederau C, Ferrell L, Liddle R, Grendell J. Biochemical, secretory and morphological effects of repetitive experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1986;90:1565.
11. Tiscornia O, Dreiling D. Does pancreatic gland regenerate? *Gastroenterology*. 1966;51:267-71.
12. Zimmerman A, Gloor B, Kappeler A, Uhl W, Friess H, Büchler MW. Pancreatic stellate cells contribute to regeneration early after acute necrotising pancreatitis in humans. *Gut*. 2002;51: 574-8.
13. Etemad B, Withcomb DC. Chronic pancreatitis. Diagnosis, classifications and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120:682-707.
14. Pitchumoni CS, Glasser M, Saran RM, Panchacharam P, Thelmo W. Pancreatic fibrosis in chronic alcoholics and nonalcoholics without clinical pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1984;79: 82-8.
15. Suda K, Shiotsu H, Nakamura T, Akai J, Nakamura T. Pancreatic fibrosis in patients with chronic alcohol abuse: correlation with alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1994;89: 2060-2.
16. Machado MCC, Monteiro JE, Bacchella T, De Barros C, Duarte I, Bettarello A. Acute pancreatic necrosis in chronic alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1984;29:709-13.
17. Sarles H, Sarles JC, Camatte R, Muratore R, Gaini M, Guien C, et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. *Gut*. 1965;6: 545-58.
18. Migliori M, Maca M, Santini D, Pezzilli R, Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is opposite true? A histological study. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:272-5.
19. Almela P, Aparisi L, Grau F, Sempere J, Rodrigo JM. El consumo de alcohol en la pancreatitis crónica. Influencia sobre su desarrollo inicial. *Rev Esp Enf Digest*. 1997;89:741-6.
20. Czacko L, Yamamoto M, Otsuki M. Exocrine pancreatic function in rats after acute pancreatitis. *Pancreas*. 1997;15:83-90.
21. Gilliland L, Steer ML. Effects of ethionine on digestive enzyme synthesis and discharge by mouse pancreas. *Am J Physiol*. 1980;239:418-307.
22. Koike K, Steer ML, Meldolesi J. Pancreatic effects of ethionine: blockade of exocytosis and appearance of crinophagy and autophagy precede cellular necrosis. *Am J Physiol*. 1982;242: 297-307.
23. Evander A, Hederström E, Hultberg B, Ishe I. Exocrine pancreatic secretion in acute experimental pancreatitis. *Digestion*. 1982;24:159-67.
24. Saluja A, Saito I, Saluja M, Houlihan MJ, Powers RE, Meldolesi J, et al. In vivo rat pancreatic cell function during supramaximal stimulation with caerulein. *Am J Physiol*. 1985;259:702-10.
25. Sata N, Kimura W, Muto T, Mineo C. Exocrine function of caerulein-induced pancreatitis in anesthetized rats. *J Gastroenterol*. 1996;31:94-9.
26. Domínguez-Muñoz JE, Pieramico O, Büchler M, Malfertheiner P. Exocrine pancreatic function in the early phase of human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:186-91.
27. Lundh G. Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: a simple and reliable test. *Gastroenterology*. 1962;42:275-80.
28. Airey MC, McMahon MJ. The influence of granular pancreatin upon endocrine and exocrine function during convalescence from acute pancreatitis. En: Lankisch PG, editor. *Pancreatic enzymes in health and disease*. Heidelberg: Springer; 1991. p. 131-8.
29. Arenas M, Pérez-Mateo M, Graells ML, Sillero C, Vázquez N. Valoración de la función pancreática exocrina mediante el test del PABA en pacientes con pancreatitis aguda. *Rev Esp Enf Ap Digest*. 1986;70:43-8.
30. Garnacho J, Aznar A, Corrochano M, González J, Aznar T, De la Vega JM, et al. Evolución de la función exocrina del páncreas tras la pancreatitis aguda. Factores pronósticos. *Rev Esp Enf Ap Digest*. 1989;76:19-24.
31. Bozkurt T, Maroske D, Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1995;42:55-8.
32. Tsiotos GG, Luque-de-León E, Sarr MG. Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *Br J Surg*. 1998;85:1650-3.
33. Braunum G, Galloway J, Hirschowitz W, Fendley M, Hunter J. Pancreatic necrosis. Results of necrosectomy, packing and ultimate closure over drains. *Ann Surg*. 1998;227:870-7.
34. Pareja E, Artigues E, Aparisi L, Fabra R, Martínez V, Trullenque R. Pancreatic function after acute pancreatitis: does it change? *World J Surg*. 2002;26:479-86.
35. Boreham B, Ammori BJ. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. *Pancreatol*. 2003;3:303-8.
36. Mitchell CJ, Playforth MJ, Kelleher J, McMahon MJ. Functional recovery of the exocrine pancreas after acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1983;18:5-8.
37. Glasbrenner B, Büchler M, Uhl W, Malfertheiner P. Exocrine pancreatic function in the early phase of acute oedematous pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1992;4:563-7.
38. Büchler M, Hauke A, Malfertheiner P. Follow up after acute pancreatitis: morphology and function. En: Beger HG, Büchler M, editors. *Acute pancreatitis*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1987. p. 367-74.
39. Owyang C, Louie DS, Tatum D. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion: suppression of cholecystokinin release by trypsin. *J Clin Invest*. 1986;77:2042-7.
40. Gjørup I, Roikjaer O, Andersen B, Burcharth F, Hovendal C, Pedersen SA, et al. A double-blinded multicenter trial of somatostatin in the treatment of acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175:397-400.
41. Van Goor H, Sluiter WJ, Bleichrodt R. Early and long term results of necrosectomy and planned re-exploration for infected pancreatic necrosis. *Eur J Surg*. 1997;163:611-8.
42. Appelros S, Lindgren S, Borgström A. Short and long term outcome of severe acute pancreatitis. *Eur J Surg*. 2001;167:281-6.
43. Nordback IH, Auvinen OA. Long term results after pancreas resection for acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 1985;72: 87-9.
44. Seidensticker F, Otto J, Lankisch PG. Recovery of the pancreas after acute pancreatitis is not necessarily complete. *Int J Pancreatol*. 1995;17:225-9.
45. Migliori M, Pezzilli R, Tomasetti P, Gullo L. Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. *Pancreas*. 2004;28:359-63.
46. Sabater L, Pareja E, Aparisi L, Calvete J, Camps B, Sastre J, et al. Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: the role of necrosectomy. *Pancreas*. 2004;28:65-8.
47. Angelini G, Cavallini G, Pederzoli P, Bovo P, Bassi C, Di Francesco V, et al. Long term outcome of acute pancreatitis: a prospective study with 118 patients. *Digestion*. 1993;54:143-7.
48. Angelini G, Pederzoli P, Caliri S, Fratton S, Brocco G, Marzoli G, et al. Long term outcome of acute necrohemorrhagic pancreatitis. A 4 years follow-up. *Digestion*. 1984;30:131-7.
49. Tzovaras G, Parks RW, Diamond T, Rowlands BJ. Early and long term results for severe necrotising pancreatitis. *Dig Surg*. 2004;21:41-6.
50. Mc Mahon HJ. Acute pancreatitis: when is enzyme treatment indicated? *Digestion*. 1993;54 Suppl 2:40-2.
51. Domínguez JE, Iglesias J. Valoración de la reserva funcional (técnicas e interpretación). En: Navarro S, Pérez-Mateo M, Guarner L, editores. *Tratado de páncreas exocrino*. Barcelona: J&C; 2002. p. 264-73.