

Pancreatitis aguda

J. Enrique Domínguez-Muñoz

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

RESUMEN

El concepto de pancreatitis aguda y sus complicaciones está cambiando, y la presencia de fallo orgánico persistente es esencial para clasificar a un paciente como grave. Por otra parte, la incidencia de la pancreatitis aguda está en aumento en el mundo occidental, tanto global como de pancreatitis de origen biliar. En los pacientes con pancreatitis aguda idiopática, el cáncer de páncreas es una causa importante de enfermedad, por lo que es esencial un estudio etiológico adecuado en los casos de enfermedad idiopática. En este sentido, cabe destacar el relevante papel de la ecografía endoscópica. Desde el punto de vista terapéutico cabe destacar el papel que pueden desempeñar en un futuro determinados fármacos inhibidores de elastasa leucocitaria y pancreática, que han mostrado resultados alentadores en modelos experimentales. Una vez superada la fase aguda, la alimentación oral puede reintroducirse con una comida sólida pobre en grasas, y no es necesaria una reintroducción más paulatina. Por último, se discuten en este artículo las últimas evidencias en la prevención de pancreatitis aguda post-CPRE.

Palabras clave: *Epidemiología. Etiología. Fisiopatología. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Ultrasonografía endoscópica. Nutrición. Complicaciones.*

ACUTE PANCREATITIS

The concept of acute pancreatitis and its complications is currently changing, and the presence of persistent organ failure is essential to classify patients as severe. In addition, the incidence of acute pancreatitis is increasing throughout the Western world, both that of pancreatitis of any etiology as well as that of biliary origin. In patients with acute idiopathic pancreatitis, cancer of the pancreas is an important cause of the disease, and consequently appropriate etiological study is essential in these patients. In this sense, the role of endoscopic ultrasonography should be highlighted. From

the therapeutic point of view, certain drugs that inhibit leucocyte and pancreatic elastase may play an important role in the future, as encouraging results have been found in experimental models. In the acute phase of the disease, oral feeding can be reintroduced with a solid low-fat diet; more gradual reintroduction is not required. Lastly, the present article discusses the latest data on the prevalence of acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

Key words: *Epidemiology. Etiology. Physiopathology. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Endoscopic ultrasonography. Nutrition. Complications.*

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una enfermedad de variada presentación clínica, desde casos muy leves y autolimitados hasta casos de fallo multiorgánico y muerte. Morfológicamente, la pancreatitis aguda leve habitualmente se caracteriza por edema de la glándula, congestión vascular e infiltración de leucocitos neutrófilos, con frecuencia junto con un grado mayor o menor de necrosis grasa peripancreática. La presencia de necrosis del parénquima pancreático se asocia con más frecuencia al desarrollo de complicaciones mayores de la enfermedad y, por tanto, de un curso clínico grave. El proceso inflamatorio puede limitarse al páncreas, puede extenderse a estructuras vecinas o puede afectar incluso a órganos a distancia. La completa recuperación morfológica y funcional del páncreas es la regla en la mayoría de los casos de pancreatitis aguda leve, básicamente en los de etiología no alcohólica, mientras que se alcanza en sólo la mitad de los pacientes tras pancreatitis aguda necrosante.

CONCEPTOS Y CLASIFICACIÓN

Desde la clasificación de Atlanta de 1992, publicada un año más tarde, la pancreatitis aguda se clasifica como leve o grave, según el desarrollo o no de complicaciones mayores de la enfermedad, locales o sistémicas (tabla I)¹.

Correspondencia: Dr. J.E. Domínguez-Muñoz.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario.
Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
Correo electrónico: enriquedominguezmunoz@fiendad.com

TABLA I. Complicaciones locales y sistémicas de la pancreatitis aguda. La clasificación de la pancreatitis aguda como grave requiere la presencia de, al menos, una de las complicaciones marcadas en cursiva

Complicaciones locales	Complicaciones sistémicas
Colecciones líquidas agudas	Insuficiencia respiratoria
Necrosis pancreática	Insuficiencia renal
Necrosis pancreática infectada	SOC
Abceso pancreático	Sepsis
Seudoquistes pancreáticos	Coagulopatía de consumo
	Alteraciones metabólicas graves

Complicaciones locales de la pancreatitis aguda son las colecciones líquidas agudas, que aparecen tempranamente en la evolución de la enfermedad y que carecen de una pared que las delimite, la necrosis pancreática, que se asocia típicamente a necrosis grasa peripancreática, la necrosis pancreática infectada, el pseudoquiste agudo, que a diferencia de las colecciones líquidas agudas presenta una pared bien definida, y el absceso pancreático¹. Como concepto, la presencia de pus con tejido pancreático necrótico escaso o nulo caracteriza al absceso frente a la necrosis pancreática infectada. De todas estas complicaciones locales, sólo el desarrollo de necrosis pancreática infectada y/o absceso pancreático definen una pancreatitis aguda como grave. Las colecciones líquidas agudas se reabsorben espontáneamente en la mayoría de los casos, sin conllevar un aumento de la morbilidad. Por otra parte, tanto el pseudoquiste como la necrosis pancreática estéril se presentan con frecuencia en pacientes que, por otra parte, siguen una evolución leve de la enfermedad y, por tanto, no pueden emplearse para definir, por sí mismas, una pancreatitis aguda como grave. Complicaciones mayores sistémicas de la pancreatitis aguda son aquellas que precisan una monitorización y un tratamiento intensivo (tabla I), fundamentalmente el fallo de uno o más órganos o sistemas¹.

En la actualidad, en el seno de la International Association of Pancreatology, se está llevando a cabo una revisión de esta clasificación, sobre la base de la evidencia científica más recientemente disponible. En este sentido, y aunque esta clasificación aún está en desarrollo y se prevé su presentación a finales de 2006, el desarrollo de fallo orgánico persistente (es decir el que no revierte tras 24 h de tratamiento adecuado) es el factor clave para definir una pancreatitis como grave, con independencia del desarrollo de complicaciones locales. Igualmente, la gravedad aumenta de manera proporcional al número de órganos afectados.

EPIDEMIOLOGÍA, ETIOPATOGENIA Y DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

La incidencia anual de pancreatitis aguda de cualquier etiología, así como de pancreatitis aguda de origen biliar, ha aumentado significativamente en las últimas 4 décadas². De esta forma, aunque en las últimas décadas la mortalidad porcentual ha disminuido de un 15-21 a un 5%, la mortalidad global en términos absolutos no se ha

reducido debido a este incremento en la incidencia².

Existen numerosas causas aceptadas de pancreatitis aguda (tabla II). Entre ellas, la litiasis biliar, que puede sospecharse por la elevación de los valores séricos de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y/o bilirrubina³, así como el consumo de alcohol, suponen más del 80% de los casos. Las causas restantes son mucho menos frecuentes, pero su correcta identificación es de suma importancia, con el fin de aplicar las medidas oportunas para prevenir recidivas de la enfermedad. Así, la aplicación de un protocolo adecuado para el diagnóstico etiológico de la pancreatitis aguda es uno de los aspectos más relevantes de la enfermedad (fig. 1). En este sentido, la ecografía endoscópica está demostrando tener una elevada utilidad. Aunque la mayoría de los casos de litiasis biliar pueden diagnosticarse fácilmente por los métodos de imagen convencionales, la ecografía endoscópica permite detectar microlitiasis o coledocolitiasis en hasta un 37% de los pacientes con ecografía abdominal, tomografía computarizada (TC) y colangiografía resonancia magnética (colangio-RM) normales⁴. Además, la ecografía endoscópica puede detectar con elevada sensibilidad estadios iniciales de pancreatitis crónica como causa de pancreatitis aguda⁴.

La historia natural de la pancreatitis aguda clasificada como idiopática es poco conocida. Un estudio presentado en el último congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología demuestra que, de los pacientes clasificados inicialmente como idiopáticos, sólo un 12,5% presenta recidiva de la enfermedad en el seguimiento, lo que ocurre, sobre todo, en sujetos fumadores y en aquellos con antecedentes familiares de enfermedad pancreática exo o endocrina⁵. Sin embargo, hasta un 2% de estos casos se deben a la presencia de cáncer de páncreas, por lo que una adecuada evaluación de estos pacientes, incluyendo la realización de una ecoendoscopia pancreática, está claramente indicada⁵.

DIAGNÓSTICO

Los avances producidos a lo largo del último año, en referencia al diagnóstico de la pancreatitis aguda, son prácticamente inexistentes. Ante un cuadro clínico de dolor abdominal agudo, localizado habitualmente en el epigastrio e irradiado a ambos hipocondrios o en cinturón hasta la espalda, asociado con frecuencia a náuseas y vómitos, para confirmar el diagnóstico es suficiente la demostración de elevación de los valores séricos de enzimas pan-

TABLA II. Causas de pancreatitis aguda

Toxicometabólicas	Mecánicas	Otras
Alcohol	Litiasis biliar	Isquemia
Hiperlipemia	Obstrucción periampular	Isquemia
Fármacos	Obstrucción pancreática	Infeción
Órgano-fosforados	Disfunción del Oddi	Hereditaria
Otros tóxicos	Páncreas <i>divisum</i>	Autoinmune
Traumatismo	Fibrosis quística	
Malformaciones	Tropical	

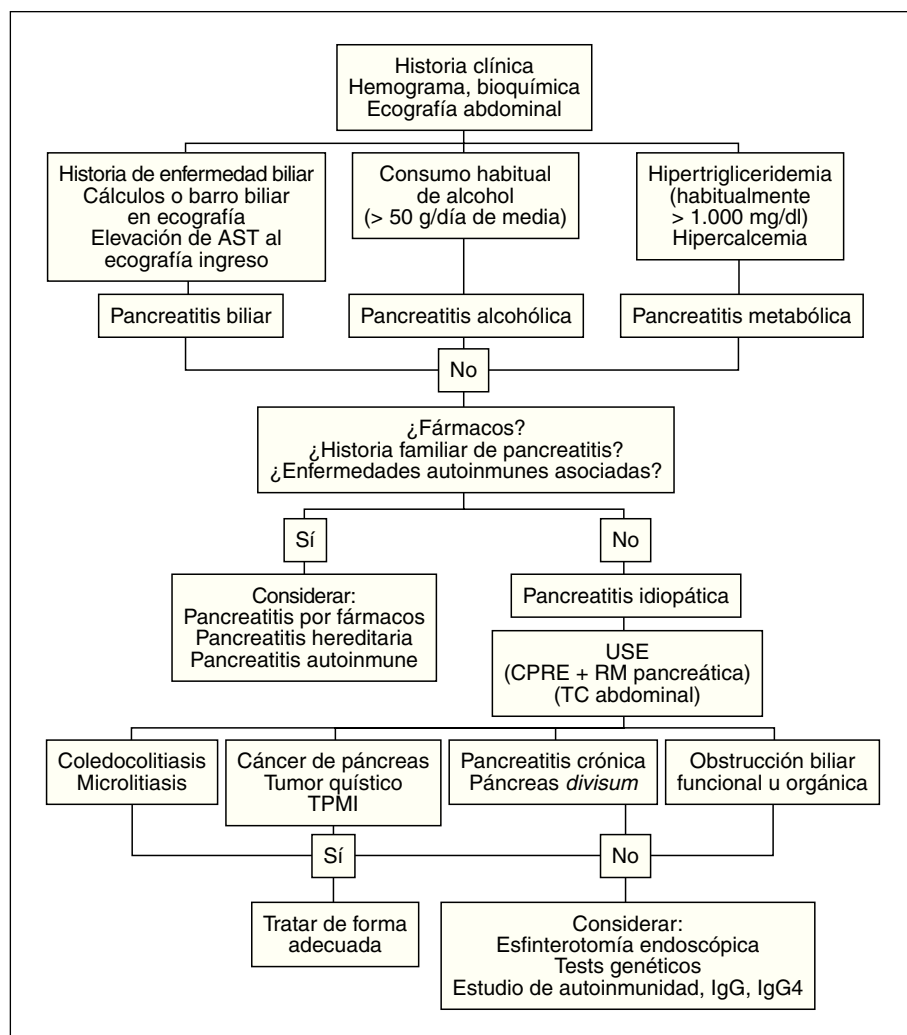


Fig. 1. Protocolo para el diagnóstico etiológico de la pancreatitis aguda. AST: aspartato aminotransferasa; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonografía endoscópica.

creáticas. La sensibilidad de las enzimas pancreáticas séricas en el diagnóstico de la pancreatitis aguda difiere básicamente según la velocidad con que cada una de ellas es aclarada de la circulación. Así, la sensibilidad de la amilasa total o pancreática cae a valores tan bajos como del 30% a partir de las 48 h del inicio del dolor abdominal, mientras que la lipasa mantiene en ese mismo momento cifras del 80%. Sobre la base de este aclaramiento de enzimas circulantes, el punto de corte de sus valores séricos para el diagnóstico de la pancreatitis aguda no puede ser fijo (habitualmente, de 2 a 3 veces por encima del límite superior de la normalidad), sino variable, según el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad⁶.

El papel de los métodos de imagen en el diagnóstico de la pancreatitis aguda es limitado, y el de la ecografía se limita prácticamente al diagnóstico etiológico mediante la evaluación de la vesícula y las vías biliares. El papel fundamental de la TC es la clasificación local de la gravedad de la pancreatitis aguda, más que el diagnóstico primario⁷. No obstante, en casos de diagnóstico dudoso por ligera o nula elevación enzimática en suero, o en los casos de gravedad clínica en ausencia de dolor abdominal, el

papel de este método de imagen es fundamental en el diagnóstico de la enfermedad. La realización de una TC antes de las 48 h de evolución desde el inicio de la enfermedad tiende a infravalorar la gravedad del cuadro local de pancreatitis y, por tanto, el momento idóneo de su realización es entre las 48 y las 72 h desde el inicio del cuadro clínico.

PRONÓSTICO Y EVALUACIÓN PRONÓSTICA

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

En el último congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología, se ha destacado el papel que en la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a pancreatitis aguda desempeñan las denominadas proteínas asociadas a pancreatitis (PAP). La expresión de PAP es mínima en el páncreas normal, mientras que se induce con fuerza en el contexto de la pancreatitis aguda. Esta expresión de PAP puede modular la gravedad de la enfermedad a través de la expresión de citocinas. De hecho, las PAP son

capaces de inducir cambios fenotípicos en macrófagos (adhesión/aglutinación, contenido de gránulos), incrementar marcadamente la expresión de interleucina (IL) 1 α , IL-1 β , factor de necrosis tumoral (TNF) α e IL-6 en dichas células inflamatorias y de potenciar la expresión de estas citocinas inducidas por lipopolisacáridos (LPS). En concentraciones elevadas, las PAP pueden reducir esta expresión de mediadores inflamatorios macrófagos inducida por LPS, lo que explica el papel inmunomodulador de PAP en pancreatitis aguda⁸.

Existe una clara relación entre el riesgo de fallecer por pancreatitis aguda y el número de órganos que fracasan en el contexto del fallo multiorgánico de la enfermedad grave⁹. En este sentido, existe una estrecha relación entre la gravedad de la pancreatitis aguda y la intensidad y duración del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Un SIRS que persiste por más de 48 h se asocia a un riesgo y una gravedad de fallo multiorgánico mayores, así como a un riesgo de muerte por pancreatitis aguda mayor¹⁰. En este mismo sentido, el desarrollo de fallo transitorio de un único órgano no tiene influencia significativa en la gravedad de la pancreatitis¹¹.

Estos estudios demuestran que los pacientes con necrosis inferior al 30% del parénquima pancreático y/o la presencia de fallo orgánico transitorio que cede tras reposición hidroelectrolítica y oxigenoterapia están sobrevalorados en la clasificación de Atlanta. Este nuevo concepto, junto con otros avances recientes en fisiopatología, la evaluación pronóstica y el tratamiento, ha obligado a la actualización de dicha clasificación, en desarrollo en la actualidad.

Avances en evaluación pronóstica

La necesidad de aplicar un tratamiento adecuado tempranamente obliga a la evaluación pronóstica inicial de los pacientes con pancreatitis aguda. En las primeras horas de evolución no es posible, salvo excepciones, diferenciar por la simple exploración física y de constantes vitales a los pacientes que posteriormente desarrollarán un curso clínico complicado de los que no presentarán ningún tipo de complicación mayor de la enfermedad. Por otra parte, estas primeras horas de evolución son claves en el abordaje terapéutico de la pancreatitis aguda.

Se han descrito diferentes procedimientos con el fin de predecir la evolución de los pacientes con pancreatitis aguda, entre ellos diferentes sistemas multifactoriales, marcadores de necrosis pancreática, marcadores de activación de enzimas pancreáticas y diferentes mediadores inflamatorios. Los avances producidos en este sentido durante el último año no han sido espectaculares. La presencia de hemoconcentración (hematocrito > 44%) en el momento del ingreso del paciente se ha confirmado como un factor de riesgo de gravedad independiente (*odds ratio* [OR] = 1,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-3,4)¹².

Clásicamente, la evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda se ha basado en la aplicación de diversos sistemas

multifactoriales, como los descritos por Ranson o las modificaciones introducidas por el grupo de Glasgow. Cualquiera de estos sistemas requiere 48 h desde el ingreso del paciente para su evaluación, lo que limita de forma muy importante su utilidad clínica. Por otra parte, estudios posteriores pusieron de manifiesto el bajo valor predictivo positivo de gravedad de estos sistemas¹³. Como consecuencia de ello, su aplicación en la práctica clínica diaria no se recomienda.

En la actualidad, se han impuesto los sistemas que evalúan la gravedad clínica del paciente, como el APACHE-II, el SOFA y el MOF Score. El reconocimiento de la obesidad como factor independiente de mal pronóstico en la pancreatitis aguda¹⁴ ha llevado a su inclusión en la denominada clasificación APACHE-O¹⁵. Tras una adecuada reposición hidroelectrolítica inicial del paciente, una puntuación APACHE-II > 8 (> 6 en pacientes obesos) es indicativa de riesgo de pancreatitis aguda grave y, por tanto, obliga a una monitorización intensiva del paciente y a la aplicación de las medidas terapéuticas específicas oportunas.

Son varios los estudios que recientemente han comparando la utilidad clínica de estos distintos sistemas pronósticos. El MOF Score ha demostrado una mayor capacidad que los sistemas APACHE-II y SOFA en la predicción de mortalidad por pancreatitis aguda, de forma que un MOF Score superior a 3 se asocia a fallecimiento del paciente, con una sensibilidad y una especificidad del 100 y el 85%, respectivamente¹⁶. Más recientemente, se ha comunicado la mayor utilidad del sistema SOFA en comparación con la clasificación de Ranson en la predicción de gravedad de la pancreatitis aguda, definida como la necesidad de ingreso en UCI¹⁷.

Entre las complicaciones locales, la hemorragia intraabdominal masiva por rotura arterial y la perforación gastrointestinal adquieren especial relevancia por su elevada mortalidad. Los estudios que han evaluado factores predictivos del desarrollo de estas complicaciones son prácticamente inexistentes. En este contexto, en el último congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología se presentó un estudio que demuestra que la persistencia de valores elevados de APACHE-II y proteína C reactiva (PCR) en el día 7 de evolución de la enfermedad se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de estas complicaciones potencialmente mortales¹⁸. Por otra parte, la persistencia de una intensa inflamación grasa peripancreática en la TC es igualmente indicativa de un mayor riesgo de estas complicaciones¹⁸.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO

Junto con la monitorización intensiva de constantes vitales y tratamiento intensivo de las complicaciones sistémicas, y el tratamiento de las complicaciones locales, el tratamiento de la pancreatitis aguda grave se sustenta en la profilaxis de la infección de la necrosis pancreática, un soporte nutricional adecuado y el tratamiento urgente del factor etiológico (pancreatitis aguda biliar).

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN DE LA NECROSIS PANCREÁTICA

La manifestación clínica de esta infección es un fenómeno tardío, que habitualmente ocurre en la segunda o la tercera semanas de evolución de la enfermedad. Sin embargo, la contaminación de la necrosis ocurre tempranamente, habitualmente en las primeras 72-96 h, por lo que cualquier medida destinada a prevenir esta contaminación debe aplicarse precozmente.

Todos los ensayos clínicos publicados hasta el momento han demostrado la eficacia de la profilaxis antibiótica sistémica en la prevención de las complicaciones sépticas en pacientes con pancreatitis aguda necrosante, además de asociarse a una tendencia a disminuir la mortalidad en estos casos. Un reciente metaanálisis confirma la reducción significativa de la mortalidad asociada a esta medida terapéutica¹⁹. La reducción tanto de la mortalidad como de la infección de la necrosis pancreática se obtiene tan sólo con la administración de betalactámicos y no con la de quinolona-imidazol, de forma que los primeros son los fármacos de elección en la profilaxis antibiótica en pacientes con pancreatitis aguda necrosante²⁰.

Así, hoy día, la presencia de necrosis pancreática en la TC es indicación de iniciar inmediatamente profilaxis antibiótica con un betalactámico (habitualmente imipenem por vía intravenosa, a dosis de 500 mg/6 h). Esta profilaxis debe mantenerse, al menos, durante 14 días y prolongarse más allá mientras el paciente presente complicaciones mayores de la pancreatitis aguda²¹.

Junto con la infección bacteriana, la presencia de hongos en la necrosis pancreática está adquiriendo una relevancia clínica importante. En este sentido, la presencia de infección fúngica, tanto en la necrosis pancreática como en el absceso o el pseudoquiste, se asocia con una mayor frecuencia de fallo multiorgánico y mayor requerimiento de tratamiento quirúrgico y de estancia en la UCI que el desarrollo de infección bacteriana²². Estos datos apoyan la necesidad de asociar profilaxis de la infección fúngica junto con la de la infección bacteriana en pacientes con pancreatitis aguda necrosante.

SOPORTE NUTRICIONAL

La nutrición enteral mediante sonda nasoyeyunal o nasogástrica se asocia a una disminución de la morbimortalidad secundaria a pancreatitis aguda en comparación con la nutrición parenteral^{23,24}, por lo que, hoy día, se considera estándar en el tratamiento de la pancreatitis aguda grave. A pesar del concepto de que la nutrición enteral es capaz de estimular la síntesis y la secreción de tripsina y de que ésta es el factor inicial en el desarrollo de la enfermedad, se ha impuesto la nutrición enteral sobre la parenteral, en pancreatitis aguda grave. Contradiendo este concepto ampliamente extendido, un reciente estudio ha mostrado por primera vez que el efecto de estimulación de la secreción pancreática inducido por nutrición enteral no se produce en pacientes con pancreatitis aguda necrosante²⁵.

Las líneas de investigación actuales en este aspecto de la enfermedad se dirigen hacia la optimización de la nutrición enteral administrada. En este sentido, estudios preliminares han sugerido la utilidad de la administración de probióticos (*Lactobacillus plantarum*) en la nutrición enteral de los pacientes con pancreatitis aguda grave²⁶. La administración enteral de probióticos se asocia a una disminución significativa de la frecuencia de infección de la necrosis pancreática, así como de la estancia media hospitalaria, en comparación con la nutrición enteral estándar con probióticos inactivos. Por otra parte, un estudio clínico, aleatorizado, comparativo, doble ciego, demostró la superioridad del tratamiento sinbiótico (prebióticos + probióticos) frente al prebiótico en la nutrición enteral de pacientes con pancreatitis aguda grave, en términos de disminución significativa del MOF Score, del número de pacientes con complicaciones y del desarrollo de fallo multiorgánico tardío, así como a una tendencia a una menor mortalidad, una menor frecuencia de fallo multiorgánico global y una menor incidencia de complicaciones sépticas²⁷.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

Partiendo de la base de la estrecha relación entre el SIRS y la gravedad de la pancreatitis aguda, en la última década se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos, con el fin de evaluar la eficacia de distintos fármacos con efecto inmunomodulador. Todos estos intentos han sido infructuosos, y este enfoque terapéutico, a pesar de ser el más lógico desde el punto de vista fisiopatológico, sigue sin poder aplicarse en pacientes con pancreatitis aguda.

El último intento en este sentido ha sido un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de la administración de antioxidantes intravenosos a dosis altas, en pacientes con pancreatitis aguda grave²⁸. Con los antecedentes de que el estrés oxidativo induce daño acinar en la pancreatitis aguda, de la existencia de una depleción de sustancias antioxidantes en este contexto y de los resultados prometedores obtenidos en algunos estudios preliminares con antioxidantes en la pancreatitis aguda grave, los autores de este ensayo clínico, presentado en el último congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología, en 44 pacientes con pancreatitis aguda grave (APACHE-II > 8) evaluaron la utilidad de la administración temprana intravenosa de altas dosis de n-acetil cisteína, selenio y ácido ascórbico, frente a placebo. La incidencia de fallo orgánico, complicaciones globales y mortalidad no fue inferior en el grupo tratado con antioxidantes que en el grupo placebo²⁸.

Una nueva vía de estudio en esta faceta del tratamiento de la pancreatitis aguda grave la representa el reciente desarrollo de un nuevo inhibidor de elastasa (con actividad frente a la elastasa tanto pancreática como leucocitaria), activo administrado por vía oral. Este fármaco, denominado actualmente ZD0892, ha demostrado ser capaz de reducir significativamente la gravedad de la pancreatitis

experimental inducida por ceruleína²⁹. La vía oral de administración y su capacidad de inhibir una enzima cuyos valores séricos están en estrecha relación con la gravedad de la pancreatitis hacen que este fármaco sea especialmente atractivo tanto en el tratamiento de la pancreatitis aguda como en su prevención en pacientes que se van a someter a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

TRATAMIENTO DE LA ETIOLOGÍA BILIAR

Diversos estudios clínicos aleatorizados y un metaanálisis de éstos han demostrado la utilidad de la CPRE y la esfinterotomía endoscópica temprana en pacientes con pancreatitis aguda grave de etiología biliar³⁰. Este tratamiento endoscópico, como el resto de medidas terapéuticas encaminadas a mejorar el pronóstico de la pancreatitis aguda grave, debe realizarse lo más pronto posible, y su efecto positivo disminuye drásticamente si se realiza pasadas 72 h desde el inicio de la enfermedad.

En el último congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología se presentaron diversos estudios comparativos de esfinterotomía frente a dilatación del esfínter de Oddi, para la extracción de cálculos biliares mediante CPRE. En este sentido, la dilatación del esfínter Oddi aislada o tras una pequeña esfinterotomía, con balón de entre 10 y 20 mm, se confirma como una alternativa a la esfinterotomía amplia para la extracción de cálculos biliares, de utilidad sobre todo en pacientes con defectos de coagulación, en aquellos con papila intra o peridiverticular o en caso de cálculos de gran tamaño, en los que la realización de una esfinterotomía endoscópica amplia conlleve un mayor riesgo³¹⁻³³. Comparado con la esfinterotomía, la dilatación del esfínter de Oddi con balón se asocia a un menor riesgo de hemorragia (el 0,1 frente al 4,3%) y de infecciones tras el procedimiento (el 2,5 frente al 5%), pero a un menor éxito de extracción de cálculos (el 90,1 frente al 95,3%) y un mayor riesgo de pancreatitis aguda (el 8,6 frente al 4,3%)³². Estos resultados confirman los de ensayos controlados previos³⁴.

REINTRODUCCIÓN DE LA ALIMENTACIÓN ORAL

De forma clásica, la alimentación oral tras pancreatitis aguda se reinicia una vez el paciente no presente dolor, leucocitosis, íleo paralítico ni elevación significativa de los valores séricos de enzimas pancreáticas, con dietas que incrementan progresivamente su contenido calórico y de grasas. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado la necesidad ni la utilidad de esta pauta de realimentación oral.

Nuestro grupo ha comunicado recientemente un ensayo clínico aleatorizado, abierto, comparativo, de 4 brazos, en el que se valoraron 2 pautas de reinicio de la alimentación oral (dieta progresiva estándar hasta 1.800 kcal frente a dieta no progresiva inicial de 1.800 kcal), así como 2 momentos de reintroducir dicha dieta (reinicio estándar frente a reinicio temprano tan sólo ante la ausencia de íleo pa-

ralítico, como único requisito)³⁵. Todos los pacientes toleraron la alimentación oral, sin recidiva de sintomatología dolorosa, salvo 2 pacientes en los que la alimentación se reinició con dieta progresiva en el momento estándar. El desarrollo de síntomas dispépticos posprandiales es frecuente (un 34% de los pacientes), sin diferencias entre pautas de realimentación.

Apoyando este concepto, en el último congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología, se presentó un ensayo clínico aleatorizado y controlado, que demostró que la realimentación oral tras la pancreatitis aguda puede realizarse mediante la administración de una dieta sólida con bajo contenido graso, que se tolera de forma similar que la dieta habitual con líquidos claros³⁶.

AVANCES EN LA PREVENCIÓN DE PANCREATITIS AGUDA POSCOLANGIOPANCREATOGRÁFICA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA

El desarrollo de pancreatitis aguda es la complicación más frecuente de la CPRE. Con la intención de reducir la incidencia y la gravedad de esta complicación se han llevado a cabo numerosos intentos, incluyendo la administración profiláctica de antiproteasas (camostato, gabexato-mesilato), somatostatina y, más recientemente, la colocación temporal de prótesis pancreáticas de polietileno. En este sentido, en el último congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología se han comunicado diversos estudios.

En un ensayo clínico, aleatorizado, controlado, de camostato frente a placebo, en 70 pacientes, la incidencia de pancreatitis aguda fue significativamente menor en el grupo tratado con el fármaco (5,7%) que en el tratado con placebo (28,6%) ($p = 0,02$)³⁷. Además, la pancreatitis aguda presentó una menor gravedad en los sujetos tratados con camostato. No obstante, la elevada incidencia de pancreatitis post-CPRE en el grupo placebo hace necesario confirmar estos resultados.

La incidencia de pancreatitis aguda post-CPRE fue de un 3,2% en otro ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo, en 660 pacientes³⁸. La incidencia de pancreatitis en el grupo placebo (2,7%) no se vio reducida con la administración profiláctica de somatostatina (3,8%) ni de gabexato-mesilato (3,1%)³⁸. Tampoco la asociación tanto de somatostatina como de gabexato-mesilato permitió, en otro ensayo clínico, reducir de forma significativa la incidencia de pancreatitis aguda, aunque sí se observó una tendencia a este efecto (incidencia de pancreatitis aguda del 9,5% en el grupo placebo frente al 4,2%, en el grupo de somatostatina, frente al 3,7%, en el grupo de somatostatina + gabexato-mesilato; no significativo)³⁹. Estos resultados confirman los publicados previamente en una actualización y una revisión crítica de estudios metaanalíticos, que demuestra que la evidencia científica actual no apoya el uso profiláctico de somatostatina o gabexato-mesilato, para la prevención de pancreatitis post-CPRE, ni siquiera en pacientes con un riesgo elevado de presentar esta complicación⁴⁰.

Recientemente se ha propuesto la colocación de prótesis pancreática de polietileno de 3 a 7 Fr, sin pestaña interna, tras la realización de CPRE en pacientes de riesgo (necesidad de esfinterotomía pancreática, realización de ampulectomía, necesidad de precorte, presencia de estenosis papilar o papila de difícil canulación), con el fin de asegurar el drenaje pancreático y así prevenir el desarrollo de pancreatitis aguda tras la exploración. La expulsión espontánea de la prótesis se produce en un 60 (7 Fr) a un 85% (5 Fr) de los pacientes tras 8-10 días de media⁴¹. Ensayos clínicos previos incluidos en un metaanálisis demostraron la eficacia de esta medida preventiva, que consigue reducir a un tercio el riesgo de pancreatitis aguda post-CPRE (el 15,5 frente al 5,8%; OR = 3,2; IC del 95%, 1,6-6,4)⁴².

CONCLUSIONES

- La incidencia de pancreatitis aguda, tanto global como específicamente la de etiología biliar, ha aumentado en las últimas décadas.
- Los avances terapéuticos han permitido disminuir la mortalidad porcentual por pancreatitis aguda pero, debido al aumento de incidencia de la enfermedad, no ha disminuido la mortalidad absoluta por ésta.
- El riesgo de recidiva tras pancreatitis aguda idiopática es bajo (12,5%) y, en caso de que se produzca, es improbable un cambio en el diagnóstico etiológico de ésta.
- Tras pancreatitis aguda idiopática, debe recomendarse abstinencia de tabaco y bebidas alcohólicas, además de descartarse la existencia de cáncer de páncreas (el 2% de los casos).
- La dilatación con balón del esfínter de Oddi (< 20 mm) se establece como alternativa a esfinterotomía amplia en la extracción de cálculos biliares de gran tamaño.
- En la pancreatitis aguda grave, la nutrición enteral no provoca estimulación de la secreción pancreática.
- La administración de antioxidantes, incluso en dosis altas, no ofrece ningún beneficio terapéutico en la pancreatitis aguda grave.
- Se han obtenido prometedores resultados terapéuticos con la administración oral de un inhibidor de la elastasa en modelos animales.
- La realimentación oral tras pancreatitis aguda puede realizarse mediante una dieta sólida baja en grasas, sin necesidad de probar la tolerancia previa a líquidos.
- La evidencia actual no apoya el empleo de antiseoretos ni anti-proteasas en la prevención de la pancreatitis aguda tras colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica. El método de elección, en este sentido, lo constituye la colocación de un *stent* pancreático en pacientes de riesgo; la migración espontánea de éste (mayor en *stents* de 5 Fr que de 7 Fr) no se produce en todos los casos, por lo que es necesario un seguimiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg*. 1993;128:586-90.
2. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of acute pancreatitis: A systematic review. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A221.
3. Braha J, Turok A, Li JJ, Tenner S. Laboratory parameters in the diagnosis of choledocholithiasis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A79.
4. Morris-Stiff GJ, Frost B, Lewis W, Webster P, Puntis MC, Roberts A. Does endoscopic ultrasound have anything to offer in the diagnosis of suspected common duct stones? *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A863.
5. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The natural course of acute idiopathic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A154.
6. Domínguez-Muñoz JE. Diagnosis of acute pancreatitis. Any new or still amylase? En: Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, editor. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 171-9.
7. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174:331-6.
8. Viterbo D, Lin YY, Mueller CM, Zenilman ME, Bluth M. Pancreatitis associated protein (PAP) modulates cytokine expression in rat macrophages. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A384.
9. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon AM, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. The relationship between pancreatic enzyme release and activation and the acute-phase protein response in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*. 1995;10:347-53.
10. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:738-44.
11. Gass M, Muggli B, Wagner M. Factors influencing occurrence, duration and severity of early organ dysfunction (OD) in severe acute pancreatitis (SAP). *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 2:A813.
12. Oh YS, Seo DH, Stone CD. Hemoconcentration is an independent risk factor for severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A222.
13. Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study. *Br J Surg*. 1991;78:1230-4.
14. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Suazo-Barahona J, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatol*. 2004;4:42-8.
15. Johnson CD, Toh FK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2004;4:1-6.
16. Rau BM, Kemppainen E, Bassi C, et al. Assessment of major complications and overall prognosis by the SOFA, APACHE II and MOF score in severe acute pancreatitis: results of an international multicentre study. *Pancreatol*. 2005;5 Suppl 1:76.
17. Wiesen A, Sideris K, Jalal P, Mishiev B, Bank S. Outcome of cases with acute pancreatitis in a single center and a comparison of Ranson's and SOFA scoring system in predicting the outcome. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A298.
18. Hagiwara A, Tarui T, Goto H, Matsuda T, Yamaguchi Y, Shimazaki S. Prognostic factors of life-threatening local complications in patients with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A222.
19. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*. 2001;22:28-31.
20. Villatoro EA, Hall R, Larvin M. Antibiotic prophylaxis for pancreatic necrosis: Does the choice of agent make a difference? *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 2:A815-6.
21. Maraví-Poma E, Gener J, Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Blanco A, Domínguez-Muñoz JE. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intensive Care Med*. 2003;29:1974-80.
22. Vege SS, Chari S, Bollineni S, et al. In severe acute pancreatitis, intra-abdominal fungal infection compared to intra-abdominal bacterial infection, is associated with higher morbidity but not higher mortality. *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 2:A175.
23. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg*. 1997;84:1665-9.
24. Eatock FC, Brombacher GD, Steven A, Imrie CW, McKay CJ, Carter R. Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe. *Int J Pancreatol*. 2000;28:23-9.
25. O'Keefe SJ, Pietraszewski M, Kaushik N. Does enteral feeding stimulate the pancreas in patients with severe acute pancreatitis? *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A612.
26. Oláh A, Belágyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002;89:1103-7.

27. Oláh A, Belágyi T, Issekutz A. Combination of early nasojejunal feeding with modern symbiotic therapy in the treatment of severe acute pancreatitis (prospective, randomized, double-blinded study). *Pancreatology*. 2005;5 Suppl 1:77.
28. Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, Bagul A, Galloway S, Formela L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of high dose intravenous anti-oxidant therapy in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2: A83.
29. Mayerle J, Ruthenburger M, Weiss FU, Halangk W, Lerch M. Oral administration of a pancreatic- and neutrophil-elastase inhibitor (ZD0892) ameliorates caerulein induced pancreatitis. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A708.
30. Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis of randomised controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3211-4.
31. Evans WB, Draganov P, Forsmark C. Large size balloon dilation of the ampulla after biliary sphincterotomy can facilitate endoscopic extraction of complicated bile duct stones. *Gastrointest Endosc*. 2006;AB283.
32. Weinberg BM, Shindy W, Lo SK. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) vs sphincterotomy for common bile duct stones: a Cochrane Collaboration meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2006;AB291.
33. Minami A, Nomoto T, Moriyama T. Small sphincterotomy combined with papillary dilation with large balloon permits retrieval of large stones without crushing third report. *Gastrointest Endosc*. 2006;AB303.
34. Baron TH, Harewood GC. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1455-60.
35. Lariño-Noia J, Iglesias-García J, Villanueva-Rodríguez A, et al. When and how should oral feeding be restarted in acute pancreatitis (AP)? A prospective, randomized, four-way, comparative study. *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 2:A173.
36. Jacobson BC, Vandervliet MB, Hughes M, Maurer R, McManus KD, Banks PA. A prospective, randomized, controlled trial of clear liquids vs low-fat solid diet as the initial meal after mild pancreatitis. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2: A82.
37. Yoo KS, Shin WG, Jung JO, Moon JH, Kim JP, Kim KO, et al. Oral camostat for prevention of post-ERCP pancreatitis: a pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2006;AB307.
38. Benvenuti S, Zancanella L, Piazzi L, Comberlato M, Chivoli F, Germana B, et al. Prevention of post-ERCP pancreatitis with somatostatin versus gabexate mesilate: a randomized placebo controlled multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2006; AB309.
39. Choi JY, Choi JH, Hwang JC, Lee KM, Yoo BM, Hahm KB, et al. The effectiveness of combination therapy of gabexate mesilate and somatostatin for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2006;AB310.
40. Andriulli A, Caruso N, Quitadamo M, Forlano R, Leandro G, Spirito F, et al. Antisecretory vs antiprotease drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: the evidence-based medicine derived from a meta-analysis study. *JOP*. 2003;4:41-8.
41. Chahal P, Baron TH, Petersen BT, Topazian MD, Gostout CJ, Levy MJ. Pancreatic stent prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: Spontaneous migration rates and clinical outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2006;AB311.
42. Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak MV Jr, Agrawal D, et al. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:544-50.