

# Pancreatitis aguda

## VALORACIÓN GRAVEDAD

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL *pág. 211* DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO *pág. 216* TRATAMIENTO *pág. 226*

MIGUEL PÉREZ-MATEO

Jefe Servicio Medicina Interna.  
Hospital General Universitario  
de Alicante.

### Puntos clave

La evaluación clínica sigue teniendo utilidad para el pronóstico. Aunque en el momento de ingreso su sensibilidad es baja, a las 48 h compete con éxito con los sistemas multifactoriales.

En la actualidad, si se decide utilizar un sistema multifactorial como indicador pronóstico, el APACHE-II (solo o con el factor de obesidad) calculado a las 24 h es la mejor elección.

La TC aporta información muy valiosa en la PA. No obstante, aunque no hay estudios en las primeras horas de evolución, se intuye que su sensibilidad para el pronóstico temprano sería escaso.

Algunos marcadores inmunológicos (IL-6 y elastasa PMN) se elevan significativamente en las primeras 24 h de una PA grave. Podrían incorporarse a la práctica clínica si se resuelven los problemas técnicos de determinación.

La determinación urinaria de los péptidos de activación de las proenzimas (TAP y CAPAP) es el método más novedoso para el establecimiento de pronóstico temprano, pero deben confirmarse los resultados.

## Valoración de la gravedad

El espectro clínico de la pancreatitis aguda (PA) varía desde una enfermedad leve, que cede en poco días con medidas terapéuticas sencillas, hasta un cuadro rápidamente fatal, aparentemente refractario a todo tipo de tratamientos. De forma práctica, el simposio de Atlanta (1992) logró estandarizar la terminología y proporcionó una clasificación especialmente útil para los clínicos<sup>1</sup>. De acuerdo con los resultados de este simposio, se definió PA leve como aquella con mínima disfunción de órganos cuya recuperación se da sin incidentes. Por el contrario, la PA grave se asocia a fallo orgánico o complicaciones locales (necrosis, absceso o seudoquistes). En la actualidad está claramente establecido que la evolución se relaciona de forma más íntima con el desarrollo de fallo orgánico que con el de necrosis pancreática<sup>2,3</sup>.

## Necesidad de una valoración objetiva y temprana de la gravedad

A diferencia de otras causas de abdomen agudo, un rasgo característico de la PA es su evolución imprevisible. Existen, sin embargo, varias razones por las que se necesita disponer de un sistema de valoración pronóstica objetiva y temprana:

1. La identificación precoz de las complicaciones potencialmente letales permite la aplicación de las adecuadas medidas de monitorización y tratamiento general del fallo orgánico. Por otra parte, recientemente se han introducido en la práctica clínica algunas medidas terapéuticas específicas, como la CPRE y papilotomía en casos de PA biliar grave o la antibioterapia profiláctica en PA necrótica. Es lógico pensar que cuanto más tempranamente se inicien, mayor será el beneficio.

2. Para realizar comparaciones de diferentes series y tratamientos es importante clarificar el número de pacientes con una probable forma grave, basados en índices o factores pronósticos.

El marcador pronóstico ideal sería aquel que tuviera las características enumeradas en la tabla 1<sup>4</sup>. Ninguno de los medios de valoración pronóstica actualmente disponibles cumple todas estas condiciones.

## Factores clínicos con influencia en el pronóstico

La edad avanzada, las enfermedades asociadas en el momento del brote agudo y la etiología postoperatoria y post-CPRE son factores asociados con una mayor gravedad. La obesidad,

**Tabla 1.** Características ideales del marcador pronóstico en pancreatitis aguda

<b>Exactitud</b>	Alta sensibilidad y valor predictivo positivo. Cociente de verosimilitud positivo superior a 10 y negativo inferior a 0,1
<b>Precocidad</b>	Eficaz en las primeras 24-48 h
<b>Disponibilidad</b>	Rapidez determinación (< 4 h). Disponible en todos los hospitales
<b>Fiabilidad</b>	No observador-dependiente
<b>Coste</b>	Bajo

## Lectura rápida



Desde el simposio de Atlanta (1992) se reconocen 2 tipos de PA: leve y grave, caracterizada esta última por la presencia de fallo orgánico o complicaciones locales (necrosis, absceso o pseudoquiste).

La evolución de la PA está íntimamente ligada al desarrollo de fallo orgánico.

Se necesita un sistema de valoración temprana de la gravedad con el fin de identificar los casos que podrían beneficiarse de medidas específicas (antibioterapia, esfinterotomía endoscópica) y para la comparación de series o nuevas modalidades terapéuticas.

El marcador pronóstico ideal, del que todavía no se dispone, debería ser exacto, eficaz en fase temprana, de fácil disposición, fiable y con bajo coste.



caracterizada objetivamente por un índice de masa corporal (IMC) > 30 (peso en kg/superficie en m<sup>2</sup>), es un factor pronóstico fiable de evolución complicada<sup>5</sup>.

## Criterios pronósticos clínicos

La valoración clínica a pie de cama es rápida y sencilla, pero está sometida a la subjetividad del explorador y no es útil para los estudios de investigación. Se ha adjudicado valor pronós-

tico a algunos hechos clínicos aislados como la existencia de fiebre, taquipnea, tetania, alteraciones en la radiografía de tórax (derrame pleural o infiltrados), intensidad del dolor abdominal a la palpación, masa abdominal, ascitis y signos de Grey-Turner o Cullen (equimosis en flancos o periumbilical). La mayoría de estos signos se presentan en un tanto por ciento reducido de enfermos o tardan en aparecer. La aplicación en el momento del ingreso de un índice elaborado con datos clínicos predice adecuadamente la evolución en la PA leve y es mejor que los índices multifactoriales (Ranson

**Tabla 2.** Valoración pronóstica: resultados conjuntos de 8 estudios publicados\*

Sistema	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Evaluación clínica al ingreso	39	93	66	82
Evaluación clínica a las 48 h	68	97	89	90
Lavado peritoneal	53	89	74	77
Ranson	75	77	49	91
IMRIE	68	84	58	89
APACHE-II al ingreso	65	76	43	89
APACHE-II a las 48 h	76	84	54	93

\*Larvin M<sup>7</sup>. VPP: valor pronóstico positivo; VPN: valor pronóstico negativo.

**Tabla 3.** Criterios pronósticos de Ranson

	PA alcohólica <sup>1</sup>	PA biliar <sup>2</sup>
<b>Al ingreso</b>		
Edad	> 55 años	> 70 años
Leucocitos	> 16.000/mm <sup>3</sup>	> 18.000/mm <sup>3</sup>
Glucemia	> 200 mg/dl	> 220 mg/dl
LDH	> 350 U/l	> 400 U/l
AST	> 250 U/l	> 250 U/l
<b>A las 48 h</b>		
Descenso de hematocrito	> 10%	> 10%
Aumento del BUN	> 5 mg/dl	> 2 mg/dl
Calcemia	< 8 mg/dl	< 8 mg/dl
pO <sub>2</sub>	< 60 mmHg	-
Déficit de bases	> 4 mEq/l	> 5 mEq/l
Secuestro estimado de líquidos	> 6 l	> 4 l

0-2 criterios: predice enfermedad leve; ≥ 3 criterios: predice enfermedad grave.  
<sup>1</sup>Ranson JHC et al<sup>10</sup>.  
<sup>2</sup>Ranson JHC<sup>11</sup>.

o Glasgow). En la PA grave, los resultados son menos brillantes pero mejoran a las 24 h; a las 48 h son similares a los criterios multifactoriales<sup>6</sup>. Teniendo en cuenta los resultados de 8 estudios publicados en la bibliografía, la valoración clínica sólo tiene un 39% de sensibilidad al ingreso, pero exhibe una excelente especificidad (93%) (tabla 2)<sup>7</sup>.

## Criterios biológicos únicos

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda. Su determinación es sencilla y está disponible en todos los laboratorios. Varios estudios han comprobado su valor en la predicción de gravedad<sup>8,9</sup>. Agrupando 584 brotes de PA descritos en 9 trabajos, la PCR ofrece un 80% de sensibilidad, un 75% de especificidad, un 67% de valor predictivo positivo (VPP) y un 86% de valor predictivo negativo (VPN)<sup>7</sup>. El principal problema radica en que el pico aparece sobre las 48-72 h de evolución y los valores de corte sugeridos por los autores varían desde los 80 mg/l a los 210 mg/l.

## Sistemas multifactoriales

Los más utilizados en la práctica son los criterios de Ranson<sup>10,11</sup> y Glasgow<sup>12-14</sup> (tablas 3 y 4). En estos índices, la presencia de 3 o más signos predice una forma grave. La sensibilidad de los índices de Ranson o Glasgow para la identificación de PA grave varía del 57 al

85% y la especificidad del 68 al 85%, según las series consideradas. Teniendo en cuenta que la prevalencia de la PA grave es del 20%, la probabilidad de que un paciente clasificado como grave realmente lo sea varía de un 40 a un 59%. Por el contrario, la misma consideración con PA leve es de 92-95%. Por tanto, la aplicación clínica más útil de los 2 índices es para la identificación de formas que sólo requieran medidas terapéuticas sencillas. La capacidad para catalogar los casos graves es inadecuada. Con posterioridad, los sistemas generales de cuantificación de gravedad en enfermedades agudas (APACHE-II, SAPS) se aplicaron también a la PA<sup>15-17</sup>. A las 24 h del ingreso, un índice > 10 tiene una sensibilidad de aproximadamente un 70% en la detección de PA grave, con especificidad del 90%, al menos tan eficaz como los criterios de Glasgow (a las 48 h), lo que supone una cierta ventaja (tabla 2). Además, puede utilizarse como medida de monitorización de gravedad. Por todo esto, se convierte en el sistema multifactorial más utilizado en los estudios terapéuticos recientes. La combinación de APACHE-II con un índice de obesidad (1 punto, si el IMC es 25-30, y 2 puntos, si es > 30) mejora la precisión para establecer el pronóstico<sup>18</sup>.

## Marcadores de infección de la necrosis pancreática

La técnica estándar para el diagnóstico de necrosis infectada es la punción dirigida para exa-

**Tabla 4.** Criterios pronósticos de Glasgow

Factor pronóstico	Imrie (1978) <sup>1</sup>	Osborne (1981) <sup>2</sup>	Blamey (1984) <sup>3</sup>
Edad	> 55	-	> 55
GPT	> 100 U/l	> 200 U/l	-
Leucocitos	> 15.000/mm <sup>3</sup>	> 15.000/mm <sup>3</sup>	> 15.000/mm <sup>3</sup>
Glucemia	> 10 mmol/l	> 10 mmol/l	> 10 mmol/l
Urea	> 16 mmol/l	> 16 mmol/l	> 16 mmol/l
pO <sub>2</sub>	< 60 mmHg	< 60 mmHg	< 60 mmHg
Calcemia	< 2 mmol/l	< 2 mmol/l	< 2 mmol/l
Albuminemia	< 32 g/l	< 32 g/l	< 32 g/l
LDH	> 600 U/l	> 600 U/l	> 600 U/l

A las 48 h del ingreso.

0-2 Criterios: predice enfermedad leve; ≥ 3 Criterios: predice enfermedad grave.

<sup>1</sup>Imrie CW et al<sup>12</sup>.

<sup>2</sup>Osborne DH et al<sup>13</sup>.

<sup>3</sup>Blamey SL et al<sup>14</sup>.

### Lectura rápida



La valoración clínica tiene el inconveniente de ser subjetiva. En el momento de ingreso tiene una baja sensibilidad para identificar formas graves, pero mejora llamativamente a las 48 h.

La proteína C reactiva (PCR) es un buen marcador de gravedad, pero no alcanza el pico plasmático hasta 48-72 h de inicio de la enfermedad y el nivel de corte óptimo no está bien establecido.

A las 48 h de hospitalización, los sistemas multifactoriales clásicos (Ranson y Glasgow) no ofrecen ventajas destacables sobre la simple evaluación clínica para la identificación de la PA grave.

El APACHE-II (solo o con el factor de obesidad) tiene una eficacia semejante a los sistemas multifactoriales clásicos pero a las 24 h, lo cual supone una cierta ventaja.



## Lectura rápida



Si se opta por aplicar un sistema multifactorial para la predicción del pronóstico, el APACHE-II es hoy día el método de elección.

Los marcadores de respuesta inmune (interleucinas, elastasa-polimorfonuclear) discriminan adecuadamente las formas graves de las leves en fase temprana. Sin embargo, no están resueltos los problemas técnicos para su aplicación a la práctica clínica.

La TC es el método de elección para identificar la necrosis pancreática. Sin embargo, su eficacia como indicador pronóstico precoz no está adecuadamente estudiada, pero se intuye que sería escasa.

La determinación urinaria de péptidos de activación del tripsinógeno (TAP) y de la carboxipeptidasa B (CAPAP) han mostrado resultados iniciales alentadores en la predicción de gravedad, pero necesitan ser confirmados.



**Figura 1.** Varias colecciones líquidas intraabdominales en la fase aguda de una pancreatitis. Resolución espontánea.

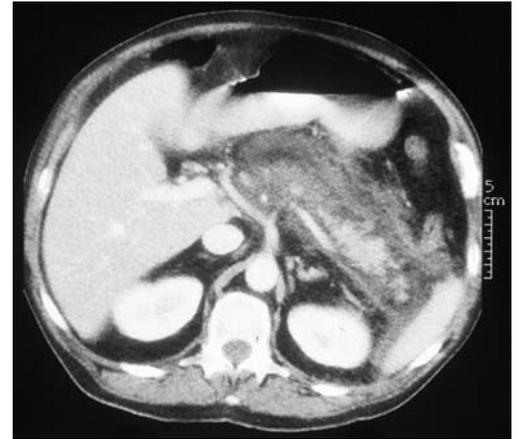


**Figura 2.** TC con contraste. Necrosis pancreática parcial.

men bacteriológico. Sin embargo, la sugerencia del valor de la procalcitonina con este objetivo diagnóstico fue muy bien acogida<sup>19</sup>, aunque hay estudios que discrepan de esta sugerencia<sup>20</sup>.

## Marcadores de activación inmune

Las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 presentan su máxima elevación dentro de las primeras 24 h de evolución de la enferme-



**Figura 3.** Ausencia casi completa de realce del páncreas en TC con contraste. Necrosis pancreática masiva.

dad y discriminan adecuadamente las formas leves de las graves<sup>21,22</sup>. Por el contrario, los resultados con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) han sido discrepantes<sup>23-25</sup>. También la elastasa polimorfonuclear (PMN) (indicador de la activación de los neutrófilos) es un buen marcador temprano de gravedad<sup>8,26</sup>. En cualquier caso, las dificultades técnicas condicionan que estas determinaciones no sean de aplicación para uso rutinario.

## Tomografía computarizada (TC)

La TC con contraste es el método de elección para identificar las zonas de necrosis pancreática. El simposio de Atlanta estableció que las áreas sin realce por contraste superiores al 30% del páncreas o mayores de 3 cm de diámetro son diagnósticas de necrosis (figs. 1-3). Por tanto, este signo radiológico se correlaciona con otras complicaciones de PA. Asimismo, se acepta que la puntuación obtenida tras la aplicación de la escala de Balthazar se correlaciona

**Tabla 5.** Estadios de gravedad según las alteraciones en la TC

Grado	Descripción	Puntos	Necrosis	Puntos
A	Normal	0	0	0
B	Aumento de tamaño focal o difuso	1	< 30%	2
C	B + inflamación peripancreática	2	30-50%	4
D	Colección líquida única	3	> 50%	6
E	$\geq 2$ colecciones líquidas	4		

Índice de gravedad de acuerdo a la TC. Máxima puntuación: 10.



con el pronóstico<sup>27</sup> (tabla 5). Por otra parte, hoy día se considera que las áreas de necrosis pueden tardar hasta 4 días en ponerse claramente de manifiesto. Por esto, aunque no hay datos publicados sobre la utilidad de una TC en las primeras 24 h de evolución para diagnosticar la necrosis o predecir la gravedad, parece probable que su sensibilidad fuera baja.

## Péptidos de activación

Recientemente se ha prestado una atención especial al valor pronóstico de los valores urinarios del péptido de activación del tripsinógeno (TAP)<sup>28</sup> y de la carboxipeptidasa B (CAPAP)<sup>29</sup>. Ambas sustancias reflejan el grado de activación de proenzimas, que se considera el fenómeno más temprano en el desarrollo de la PA. Si bien el VPN de ambas determinaciones es muy elevado, el VPP es más discreto<sup>30</sup> aunque apreciablemente mejor con CAPAP. Este hecho, junto a una técnica de determinación más sencilla, hace que el CAPAP se deba tener en cuenta como un marcador de gravedad potencialmente útil.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, Sept 11-13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
- Tenner S, Sica, G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:899-903.
- Lankisch PG, Pflichthofer D, Lehnik D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:319-22.
- Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999;25:195-210.
- Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Aparicio JR, Picó A, Pérez-Mateo M. Obesity. A prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1999;19:15-20.
- McMahon MJ, Playforth MJ, Pickford IR. A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1980;67:22-5.
- Larvin M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *Eur J Gastroen Hepat* 1997;9:122-30.
- Viedma JA, Pérez-Mateo M, Agulló J, Domínguez JE, Carballo F. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut* 1994;35:822-7.
- Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:177-81.
- Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81.
- Ranson JHC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979;189:654-63.
- Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, Mc Kay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978;65:337-41.
- Osborne DH, Imrie CW, Carter DC. Biliary surgery in the same admission for gallstones-associated acute pancreatitis. *Br J Surg* 1981;68:758-61.
- Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25:1340-6.
- Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2:201-5.
- Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE-II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990;77:1260-4.
- Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, De Diego JM, Campos R, Yangüela J, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE-II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas* 1993;24:263-6.
- Toh SKC, Walters J, Johnson CD. APACHE-O. A new predictor of severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996;110:A437.
- Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Berger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832-40.
- Müller CA, Uhl W, Printzen G, Gloor B, Bischofberger H, Tcholakov O, et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut* 2000;46:233-8.
- Viedma JA, Pérez-Mateo M, Domínguez JE, Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut* 1992;33:1264-7.
- Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. *Crit Care Med* 1999;27:749-55.
- De Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, Carter DC, Fearon KCH. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996;83:349-53.
- Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:213-8.
- Kaufmann P, Titz GP, Lueger A, Demel U. Elevated plasma levels of soluble tumour necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 1997;23:841-8.
- Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, De Diego JM, Rábago I, Simón A, et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study. *Br J Surg* 1991;78:1230-4.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-6.
- Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick MG, Slavin J, Beger HG, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000;355:1955-60.
- Appellos S, Peterson U, Toh S, Johnson C, Borgström A. Activation peptide of carboxypeptidase B and anionic trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:216-21.
- Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet* 2000;355:1924-5.

## Bibliografía recomendada

Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999;340:1412-7.

Resumen de los conocimientos actuales sobre la necrosis pancreática, clasificación, presentación, diagnóstico, tratamiento y secuelas a largo plazo.

Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999;25:195-210.

Documento de la Reunión de Consenso celebrada en Santorini en 1999, en el que se concreta la opinión de los expertos sobre el diagnóstico, valoración de la gravedad y tratamiento de la PA. Aporta la visión más actualizada sobre los temas citados.

Dervenis CG on the behalf of the pancreatic team. Staging acute pancreatitis. Where are we now? *Pancreatology* 2001;1:201-8.

Con la base del Consenso de Santorini, se realiza un repaso con mayor profundidad de los sistemas disponibles sobre valoración de gravedad en PA y establece tanto las insuficiencias como las necesidades en este campo.

Chari ST, DiMaggio EP. Predicting the severity and treating acute pancreatitis. *Up to date* 2000; 8(1).

En la línea de esta publicación se sintetizan los conceptos básicos acerca de la predicción de gravedad y tratamiento de la PA. Por su sencillez y concisión, es la lectura recomendada para iniciarse en ambos aspectos.