



## VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

# Últimos avances en pancreatitis aguda

Enrique de-Madaria

Unidad de Patología Pancreática, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

### PALABRAS CLAVE

Pancreatitis aguda;  
Etiología;  
Pronóstico;  
Tratamiento;  
Diagnóstico

**Resumen** Las enfermedades cardiovasculares podrían ser un factor de riesgo para la pancreatitis aguda (PA), en concreto la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica. El tabaquismo se asocia a PA (*odds ratio*, 2,34), siendo la asociación menos marcada que con pancreatitis crónica. Además puede asociarse a peor pronóstico en la PA. El sistema pronóstico BISAP tiene una capacidad de predicción de mortalidad similar a APACHE II, siendo su cálculo mucho más sencillo. La resonancia magnética es una técnica de imagen segura (no se produce irradiación del paciente) y útil en el diagnóstico de complicaciones, en la predicción de gravedad y en la toma de decisiones clínicas. La trombosis venosa peripancreática es frecuente en la PA, y raramente se asocia a sangrado por varices gástricas o a isquemia mesentérica. El tratamiento de la necrosis pancreática organizada por drenaje endoscópico y percutáneo combinados es seguro y efectivo, permitiendo ahorrar la cirugía. La administración de fluidoterapia agresiva no parece mejorar la evolución de los pacientes con PA. La administración de nutrición enteral precoz en PA leve-moderada disminuye el dolor abdominal y el riesgo de intolerancia a realimentación oral. © 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Acute pancreatitis;  
Etiology;  
Prognosis;  
Treatment;  
Diagnosis

### Latest advances in acute pancreatitis

**Abstract** Cardiovascular diseases could be a risk factor for acute pancreatitis (AP), specifically hypertension and ischemic heart disease. Smoking is associated with AP (OR 2.34), with the association being less marked than with chronic pancreatitis. Moreover, smoking may worsen the prognosis of AP. The bedside index for severity in AP (BISAP) prognostic system has a similar ability to predict mortality to the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) index and is much simpler to calculate. Magnetic resonance imaging is a safe technique (it does not radiate the patient) and is useful in the diagnosis of complications, severity prediction and clinical decision making. Peripancreatic venous thrombosis is frequent in AP and is rarely associated with gastric variceal bleeding or mesenteric ischemia. The treatment of organized pancreatic necrosis

by combined endoscopic and percutaneous drainage is safe and effective, avoiding the need for surgery. Aggressive fluid therapy does not seem to improve the outcome of patients with AP. The administration of early enteral nutrition in mild-moderate AP reduces abdominal pain and the risk of intolerance of oral refeeding.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La visión que tenemos sobre la pancreatitis aguda (PA) está viviendo cambios en los últimos años. Se empiezan a definir claramente nuevos factores de riesgo, fundamentalmente el papel del tabaco. Se comienza a criticar el uso indiscriminado de tomografía computarizada (TC) en esta enfermedad por el riesgo que supone la irradiación, sin que en muchos casos se asocie a un beneficio clínico claro. Así se está explorando el papel de pruebas más seguras como la resonancia magnética (RM). Se está profundizando en el conocimiento de las complicaciones locales de la PA y su tratamiento. Por último se están cuestionando axiomas muy arraigados, como el papel de la fluidoterapia agresiva precoz o la cirugía en la infección de la necrosis. En cuanto a un tema de estudio clásico en la PA, el pronóstico, empieza a haber una corriente de opinión sobre la futilidad de describir sistemas pronósticos precoces nuevos y sus limitaciones. Por último se acaba de publicar la nueva propuesta de clasificación de la PA, que supone un cambio en las definiciones de gravedad y complicaciones de esta enfermedad<sup>1</sup>.

## Etiología

La relación entre enfermedad cardiovascular y riesgo de PA se exploró en un estudio poblacional sueco<sup>2</sup>. Se compararon los casos de primer episodio de PA ocurridos entre 2006 y 2008 identificados mediante un registro nacional de pacientes con controles de la población general. Se controlaron posibles factores de confusión. Las enfermedades cardiovasculares se asociaron a PA (*odds ratio* [OR]: 1,34; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,25-1,44). En concreto mostraron asociación significativa la hipertensión arterial (OR: 1,38) y la cardiopatía isquémica (OR: 1,14), no siendo así para el fallo cardíaco congestivo o ictus.

El patrón de consumo de alcohol que conduce al desarrollo de pancreatitis fue estudiado en un estudio de casos y controles<sup>3</sup>. Se comparó a pacientes con pancreatitis inducida por alcohol con alcohólicos en tratamiento por su dependencia. No se encontraron diferencias significativas que sugieran que hay un patrón de consumo de alcohol específico de la pancreatitis, aunque el tamaño muestral fue pequeño (37 pacientes en cada grupo).

El tabaco se ha perfilado claramente en los últimos años como una etiología importante de PA. El riesgo global que tiene el tabaco de producir PA y pancreatitis crónica se abordó en un metaanálisis de 5 estudios<sup>4</sup>. El tabaco tiene un riesgo relativo de 2,34 (IC del 95%, 1,65-3,31) para PA y 6,64 (IC del 95%, 3,79-12,67) para pancreatitis crónica. Por lo tanto, la asociación entre tabaco y pancreatitis crónica es

más fuerte que con PA; un sujeto que fuma tiene el doble de posibilidades de padecer una PA que uno no fumador. Sin embargo, en un estudio poblacional de Taiwán, que analizó datos de casi 30.000 participantes seguidos durante 3 años, no encontró relación entre tabaquismo y PA o crónica<sup>5</sup>. Sus autores sugieren que en la relación entre tabaco y pancreatitis puede haber diferencias étnicas.

Otro aspecto estudiado del tabaco es la modificación que puede producir en el curso de la enfermedad. Así se describió cómo fumar se asoció a fallo orgánico con una OR de 1,9 (IC del 95%, 1-3,4)<sup>6</sup>; la asociación de tabaco y alcohol elevó la OR a 2,9 (IC del 95%, 1,2-6,9).

A pesar de los adelantos en el diagnóstico de PA, todavía una proporción importante de pacientes son dados de alta con el diagnóstico de PA idiopática. Un estudio abordó el papel de realizar ecoendoscopia y colangiopancreatografía por RM (CPRM) en pacientes con una primera tanda de pruebas negativas (anamnesis, analítica, ecografía y TC)<sup>7</sup>. Un tercio de las PA fueron clasificadas como idiopáticas tras el conjunto inicial de pruebas. En 41 pacientes se realizó ecoendoscopia y CPRM. En 16 pacientes (12,5%) no se objetivó con esta segunda tanda de pruebas una etiología, es decir que con ecoendoscopia y CPRM se averigua el 50% de las etiologías en PA inicialmente catalogadas como idiopáticas. La etiología más frecuente detectada por ecoendoscopia fue la microlitiasis vesicular y, en segundo lugar, la neoplasia mucinosa papilar intraductal. La CPRM detectó con mayor frecuencia neoplasia mucinosa papilar intraductal. Los autores recomiendan asociar ambas pruebas en este tipo de pacientes.

## Pronóstico y clasificación de gravedad

A lo largo de las últimas décadas se han publicado decenas de marcadores pronósticos en la PA, ya sean parámetros clínicos, analíticos, radiológicos o combinaciones de parámetros. En un estudio se compararon los más importantes en 250 pacientes<sup>8</sup> y se llegó a la conclusión de que BISAP y el dímero D en urgencias son sencillos y útiles para la predicción de hospitalización prolongada, recomiendan el índice de TC (*CT index*) para la necesidad de intervención invasiva y APACHE y MOFS para predecir fallo orgánico, necrosis infectada y resultado final.

El BISAP (*bedside index for severity in acute pancreatitis*) es un sistema pronóstico sencillo y que ha mostrado en 2 estudios prospectivos que tiene una capacidad de predicción de mortalidad similar a APACHE-II, un sistema mucho más complejo<sup>9,10</sup>. Tiene 5 variables dicotómicas: edad > 60 años; derrame pleural; alteración de la consciencia; BUN (nitrógeno ureico en sangre) > 25 mg/dl, y presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Cada varia-

ble positiva representa un punto. El punto de corte más reproducido para predicción de gravedad es de 3. Este sistema se evaluó frente a APACHE-II en un estudio que incluía una serie de 417 pacientes y un metaanálisis de los estudios publicados incluyendo esa cohorte<sup>11</sup>. Se concluyó que BISAP predice mortalidad de forma similar a APACHE-II.

Recientemente se ha publicado la propuesta para la nueva clasificación de gravedad de PA<sup>1</sup> que actualiza la clasificación de Atlanta publicada en 1993<sup>12</sup>. En esta nueva clasificación hay 4 categorías de gravedad: leve (no necrosis pancreática o peripancreática y ausencia de fallo orgánico), moderada (necrosis pancreática o peripancreática o bien fallo orgánico con una duración menor de 48 h), grave (necrosis pancreática/peripancreática infectada o fallo orgánico persistente, es decir durante más de 2 días) y crítica (necrosis pancreática/peripancreática infectada y fallo orgánico persistente). Se presentaron datos de 151 pacientes recogidos de forma prospectiva, clasificados de esta manera<sup>13</sup>. El 13,9% tuvo una PA leve, el 41,7% moderada, el 39,1% grave y el 5,3% crítica. Se encontraron diferencias significativas entre estas categorías para la estancia hospitalaria, la incidencia de bacteriemia, el tratamiento invasivo, la cirugía y la mortalidad.

### Complicaciones locales: diagnóstico y manejo

La RM es una técnica útil en la caracterización de las colecciones líquidas que complican la PA por 2 motivos: permite detectar restos necróticos sólidos mejor que la TC y puede objetivar disrupciones en el sistema ductal pancreático. En un estudio prospectivo realizado en 26 pacientes se exploró la RM (*diffusion-weighted MRI*) para la predicción de infección de las colecciones pancreáticas<sup>14</sup>. Se incluyeron pacientes con indicación de drenaje de colecciones por ecoendoscopia. La RM mostró una elevada especificidad (94%) y valor predictivo negativo (80%) para la predicción de infección, con una sensibilidad baja (55%). De esta manera sería una prueba útil para descartar infección, según estos resultados. En un estudio prospectivo se compararon en 40 pacientes TC y RM en el diagnóstico de complicaciones locales<sup>15</sup>. La concordancia interobservador en la TC y la RM fue buena. Los hallazgos de ambas pruebas se correlacionaron con la necesidad de drenaje percutáneo, desarrollo de infección, fallo orgánico y estancia hospitalaria. Además, los hallazgos de RM se correlacionaron de forma significativa con la mortalidad. La RM permitió detectar sangrado pancreático/peripancreático, lo cual se relacionó con todos los parámetros de resultado adverso. La disrupción de Wirsung sólo se pudo diagnosticar con RM. Por otra parte fue frecuente la presencia de artefactos por movimientos del paciente en la RM.

La excesiva realización de TC abdominal en urgencias se abordó en un estudio retrospectivo de 135 ingresos por PA<sup>16</sup>. Se realizó TC en el 65% de los pacientes, de los cuales casi en el 70% de los casos fue para confirmar el diagnóstico de PA. La TC cambió el manejo de los pacientes sólo en el 7% de los casos.

La necrosis pancreática se diagnostica por TC por la falta de realce del parénquima pancreático tras la administración de contraste intravenoso. En caso de insuficiencia renal está contraindicada la administración de contraste. Se presentó un estudio que valoraba la capacidad de la tomo-

grafía por emisión de positrones (PET-TC) con amonio-N13 de diagnosticar necrosis pancreática<sup>17</sup>. El amonio-N13 difunde bien al parénquima pancreático. De forma prospectiva se realizó TC con contraste y PET-TC en pacientes con PA (n = 29). La correlación fue > 95%, con buena concordancia interobservador. Esta técnica puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal, con lo que se puede conocer la presencia o ausencia de necrosis en ese colectivo de pacientes.

La trombosis venosa peripancreática es relativamente frecuente en la PA, pero su historia natural es poco conocida. Se revisaron los casos de esta complicación en una cohorte de 251 pacientes<sup>18</sup>. La trombosis venosa peripancreática afectó a 41 (21%) pacientes, siendo la más frecuente la trombosis de la vena esplénica (el 85% de los casos). Esta complicación ocurrió más frecuentemente en pacientes alcohólicos, con fallo multiorgánico, con necrosis pancreática y colecciones peripancreáticas. Solamente se trató con anticoagulación al 17% de los pacientes, pero curiosamente la indicación de la anticoagulación fue la trombosis venosa peripancreática sólo en 1 paciente. En el 81% de los pacientes se desarrollaron colaterales venosas, pero no se dieron casos de sangrado por varices gástricas o isquemia mesentérica. La resolución de la trombosis sólo se dio en 6 pacientes.

La necrosis pancreática organizada es una colección que nace de la necrosis del páncreas. En comparación con las colecciones agudas y los pseudoquistes, su tratamiento es más complejo, ya que contiene restos necróticos semisólidos difíciles de drenar. Además se asocia con cierta frecuencia a disrupción del conducto de Wirsung, lo que conlleva una mayor frecuencia de recidiva y de fístula pancreática. Una forma mínimamente invasiva de tratar esta complicación minimizando el desarrollo de fístula pancreática es la combinación de drenaje percutáneo y endoscópico. Se presentó un estudio prospectivo sobre los resultados a largo plazo (seguimiento mediano de 2,4 años) de este tratamiento combinado en 42 pacientes<sup>19</sup>. El hallazgo principal del estudio es que el tratamiento combinado evitó la cirugía en todos los pacientes, y que en caso de recidiva de colecciones pancreáticas, éstas se pudieron tratar con drenaje endoscópico o percutáneo.

El proceso inflamatorio abdominal producido por la PA puede aumentar la presión intraabdominal. La medición de esta presión es sencilla, utilizando una sonda vesical y un manómetro<sup>20</sup>. Tras la instilación en vejiga de una cantidad determinada de líquido se mide la presión en el extremo de la sonda vesical. El papel de la presión intraabdominal en la PA se valoró en un estudio prospectivo con 40 pacientes, 24 con PA leve y 16 grave<sup>21</sup>. Los pacientes con PA grave se dividieron en un grupo con la presión intraabdominal baja y alta. Se objetivó que la hipertensión intraabdominal es un fenómeno precoz, con un valor predictivo positivo del 100% y negativo del 75% para el desarrollo de PA grave. Se asoció, además, a necrosis pancreática, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica persistente, fallo orgánico, derrame pleural, colecciones abdominales, duración de ingreso hospitalario y mortalidad.

### Tratamiento general

Hasta ahora se ha recomendado una fluidoterapia agresiva precoz en la PA y se afirmaba que ello mejoraba el pronós-

tico, pero una serie de estudios prospectivos no han sido capaces de objetivarlo<sup>22-24</sup>. Se presentó un estudio de cohortes retrospectivo; se compararon 2 grupos de pacientes, los que recibieron > 4 l en las primeras 24 h y  $\leq 4$ , estratificándolos según marcadores pronósticos en urgencias (usando la técnica estadística de *propensity score*). No se encontró evidencia de que una fluidoterapia agresiva se asociase a mejoría en parámetros como BISAP, BUN e incidencia de respuesta inflamatoria sistémica durante las primeras 72 h de ingreso o mortalidad.

La utilidad de la alimentación por sonda nasogástrica (n = 17) frente a la dieta absoluta (n = 18) en pacientes con PA leve a moderada se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado<sup>25</sup>. La tolerancia a la nutrición fue buena, y se asoció a una disminución de la intensidad y duración del dolor abdominal, necesidad de opiáceos y riesgo de intolerancia a la realimentación oral.

En un estudio chino, aleatorizado y controlado, se evaluó el efecto de altas dosis de octreótido frente a dosis bajas en 153 pacientes con PA con predicción de gravedad<sup>26</sup>. Se describió una menor incidencia de PA grave en el grupo con altas dosis de octreótido y menor incidencia de fallo orgánico, así como una disminución de valores de citocinas proinflamatorias.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Bruno MJ, Dellinger EP, Forsmark CE, Luyer P, Levy P, Maravi-Poma E, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012. [Epub ahead of print].
- Bexelius TS, Ljung R, Mattsson F, Lagergren J. Cardiovascular disease and risk of acute pancreatitis in a population-based study. *Gastroenterology*. 2012;142:S316.
- Bjornsson E, Nielsen JK. Lifetime alcohol intake and pattern of alcohol consumption in patients with alcohol induced pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012;142:S316.
- Janarthanan S, Adler DG. Smoking and its association to acute and chronic pancreatitis; a meta-analysis to establish overall risk. *Gastroenterology*. 2012;142: S850.
- Liao WC, Lin HH, Chang HY. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of pancreatitis: a population-based cohort study in Taiwan. *Gastroenterology*. 2012;142: S54.
- Easler JJ, Muddana V, Singh V, Yadav D, Whitcomb DC, Papachristou GI. Cigarette smoking is a risk for persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012;142: S319.
- Thevenot A, Bournet B, Ota P, Arlix A, Moreau J, Escourrou JR, et al. Prospective comparative evaluation of the role of endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of idiopathic acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012;142: S851.
- Appasani S, Thandassery RB, Abujam I, Yadav TD, Singh K, Kochhar R. Myriads of markers and scoring systems for multiple events in acute pancreatitis: which do we mix and when do we match? *Gastroenterology*. 2012;142: S314.
- Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:966-71.
- Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:435-41.
- De-Madaria E, Sánchez-Payá J, Wu BU, Soler-Sala G, López-Font I, Singh VK, et al. BISAP versus APACHE II for the prediction of mortality in acute pancreatitis: results of a cohort of patients and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012;142: S847.
- Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. Atlanta, Ga. September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
- Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R. Severity stratification in acute pancreatitis: prospective validation of a new four tier classification. *Gastroenterology*. 2012;142: S315.
- Arvanitakis M, Rodrigues Duarte H, El Bacha S, Lemmers A, Toussaint E, Eisendrath P, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and characterisation of pancreatic fluid collections: preliminary results. *Gastroenterology*. 2012;142: S314-5.
- Kang M, Rahul K, Bhasin DK, Gupta R, Kalra N, Bhalla A, et al. Comparative performance of CT and MRI in prognostication of acute pancreatitis: correlation with clinical outcome. *Gastroenterology*. 2012;142:S93.
- Shroff SR, Bidari K, Roth MP, Keefer L, Komanduri S. The overutilization of abdominal computed tomography for the evaluation of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012;142:S315.
- Khaliq A, Kashyap R, Manrai M, Kochhar R, Bhattacharya A, Mittal BR, et al. Ammonia(NH3) -positron emission tomography- computed tomography (PETCT) in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012;142:S63.
- Muddana V, Easler JJ, Slivka A, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. Prevalence, risk factors and management of peripancreatic venous thrombosis (PPVT) in acute pancreatitis (AP). *Gastroenterology*. 2012;142:S320.
- Ross AS, Irani S, Gan SI, Fotoohi M, Hauptmann E, Siegal J, et al. Combined endoscopic and percutaneous drainage of symptomatic walled-off pancreatic necrosis: long term follow-up of a large patient cohort. *Gastroenterology*. 2012;142: S315-6.
- Cheatham ML, Safcsak K. Intraabdominal pressure: a revised method for measurement. *J Am Coll Surg*. 1998;186:368-9.
- Bhandar V, Budania S, Jaipuria J. Intra-abdominal pressure in acute pancreatitis: canary in coal mine?; result after a rigorous validation protocol. *Gastroenterology*. 2012;142:S1058.
- Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:710-7.
- Mao EQ, Tang YQ, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122:169-73.
- De-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Paya J, López-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1843-50.
- Petrov M, Phillips A, Windsor JA. Early nasogastric tube feeding versus nil-by-mouth in patients with mild and moderate acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2012;142:S94.
- Wang R, Yang F, Wu H, Wang YF, Hu B, Zhang MG, et al. Octreotide at high dose in the treatment of acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2012;142:S62.