

Factores pronósticos de la pancreatitis aguda

G. de las Heras Castaño y B. Castro Senosiain

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

En las distintas series clínicas, la mortalidad global de la pancreatitis aguda se encuentra en torno al 10%, porcentaje que se duplica en aquellas que incluyen los casos diagnosticados en autopsias¹. Las tres cuartas partes de los episodios de pancreatitis aguda presentan un curso benigno con una rápida recuperación, correspondiéndose en su mayor parte con las formas de pancreatitis edematosas cuya mortalidad es inferior al 3%. El 25% restante, que se corresponde a las formas de pancreatitis necróticas, se asocia a un curso más tortuoso con mayor incidencia de complicaciones sistémicas y locales, presentando una mortalidad en torno al 40-50%.

Se han dedicado grandes esfuerzos para establecer métodos que nos ayuden a predecir la gravedad de los episodios de pancreatitis aguda, de modo que sea posible diferenciar aquellos pacientes que tendrán una evolución favorable de los que presenten un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones y una potencial mortalidad importante. Esta distinción precoz será la que nos permita establecer aquellas actitudes diagnósticas y terapéuticas también precoces encaminadas a reducir la morbimortalidad de este grupo de pacientes de mayor riesgo. Los sistemas descritos para establecer un pronóstico de gravedad en la pancreatitis aguda son muchos y no se encuentran uniformemente aceptados. Así, se han propuesto diversos indicadores de gravedad según criterios clínicos, pruebas de laboratorio y estudios de imagen que analizaremos a continuación² (tablas I y II).

Sin embargo, no hay que olvidar que ninguno de estos indicadores propuestos debe sustituir, ni es superior, a la observación meticolosa y el juicio cuidadoso por un médico experimentado como base para establecer las decisiones terapéuticas adecuadas en cada paciente individual.

Correspondencia: Dr. G. de las Heras.
 Servicio de Aparato Digestivo.
 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
 Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander.

Recibido el 2-2-2001; aceptado para su publicación el 5-2-2001.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 357-364)

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

Etiología

Se debate si la etiología tiene algún valor pronóstico en la pancreatitis aguda sin que hasta el momento haya un consenso sobre este asunto. En un estudio en el que se analizaron 279 pacientes, la mortalidad de los enfermos con pancreatitis aguda litiásica fue del 3%, mientras que en la pancreatitis aguda idiopática se elevó al 15%, y al 27% en la pancreatitis post-CPRE³. Sin embargo, en otro estudio sobre 190 pacientes diseñado específicamente para evaluar la influencia de la etiología sobre el desenlace y las complicaciones de la pancreatitis aguda, y en el que se dividieron a los pacientes en 3 grupos: pancreatitis aguda alcohólica, biliar, y otros diagnósticos e idiopáticas, no se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad ni a la infección de tejido necrótico⁴. Trabajos posteriores tampoco lograron observar alguna influencia pronóstica de la etiología en la evolución de la pancreatitis aguda⁵⁻⁷. Sin embargo, Lankisch et al⁸ apreciaron que la pancreatitis aguda de etiología alcohólica provoca con más frecuencia insuficiencia respiratoria con necesidad de respiración asistida, mayor frecuencia de necrosis pancreática y un incremento en el desarrollo de seudoquistes pancreáticos que la pancreatitis aguda biliar e idiopática. Tampoco se observó un incremento en la mortalidad en ninguno de los grupos etiológicos.

Obesidad

Desde hace al menos 25 años se sabe que la obesidad empeora el pronóstico en varias enfermedades, como el infarto de miocardio⁹, la enfermedad cerebrovascular¹⁰ y la diabetes¹¹, y se asocia una morbimortalidad quirúrgica más elevada.

En un análisis de 27 pacientes con pancreatitis aguda y 4 o más criterios de Ranson, de los cuales 15 eran obesos, con un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 27,3 para las mujeres y 27,8 para los varones, y 12 pacientes no obesos, se observó que los enfermos obesos tenían insuficiencia respiratoria que necesitó intubación significativamente más a menudo que los no obesos¹².

TABLA I. Características clínicas de pancreatitis aguda grave

Pancreatitis aguda con insuficiencia orgánica
Shock (presión arterial sistólica < 90 mmHg)
Insuficiencia pulmonar ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$)
Insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dl)
Hemorragia digestiva (> 500 ml/24 h)
y/o complicaciones locales
Necrosis
Absceso
Pseudoquistes
y/o puntuación alta en un sistema multifactorial
> 3 criterios de Ranson
> 8 puntos APACHE-II

TABLA II. Criterios de gravedad en la pancreatitis aguda

Criterios clínicos	Radiología	Laboratorio
Criterios de Ranson	Criterios de Balthazar	Metahemálbumina
Criterios de Gasglow-	Tc dinámico/contraste	Fosfolipasa A2
Imrie	i.v.	Proteína C reactiva
Calificación APACHE	RNM	Elastasa
Calificación del fallo multiorgánico		Péptido activador tripsinógeno
		Proteína relacionada con la pancreatitis
		IL-6
		Complemento

La obesidad provoca efectos adversos sobre el sistema respiratorio que pueden intensificar las complicaciones respiratorias de la pancreatitis aguda. Los pacientes obesos tienen disminuidos los movimientos de la pared torácica y del diafragma por la grasa depositada en el tórax y el abdomen. Además, su capacidad inspiratoria se encuentra disminuida, así como el volumen espiratorio de reserva y la capacidad funcional residual. Las áreas pulmonares más declives están infraventiladas, lo que da lugar a un incremento en la mezcla de sangre venosa y disminución de la PaO_2 y un aumento del espacio aéreo muerto. Todas estas alteraciones se intensifican por el obligado reposo en cama.

En otro estudio que abarcó a 150 pacientes con pancreatitis aguda, el 20% tenía una puntuación pronóstica igual o superior a 3 puntos, y de éstos 23 (18 con un IMC > 25 y 5 no obesos) tuvieron pancreatitis aguda grave. Los pacientes obesos tuvieron complicaciones en el 38% de los casos, mientras que en los no obesos sólo las hubo en el 21% de los pacientes. El peor pronóstico se observó sobre todo en los enfermos obesos con pancreatitis aguda de origen alcohólico y biliar¹³. Sin embargo, en otro estudio los pacientes con pancreatitis aguda y obesidad definida como un IMC igual o superior a 30 kg/m² sólo se observó un aumento significativo en el riesgo de desarrollar complicaciones locales, pero no insuficiencia respiratoria, complicaciones sistémicas, fallo multiórgano, mortalidad ni incremento en la puntuación de Ranson¹⁴.

En otro estudio realizado para valorar la utilidad pronóstica de la obesidad y de las enfermedades asociadas a la obesidad sobre la pancreatitis aguda se analizó a 49 pacientes a los que se dividió en 3 grupos según el IMC y otros parámetros antropométricos. Se observó que las complicaciones sistémicas fueron significativamente más

frecuentes en los pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²), así como el número de criterios de Ranson, pero las enfermedades asociadas a la obesidad no variaron el valor pronóstico de la obesidad. En ninguno de los estudios se observó que la obesidad incremente la mortalidad en la pancreatitis aguda¹⁵.

Influencia pronóstica del primero y de los ataques sucesivos de pancreatitis aguda

El primer episodio de pancreatitis aguda es el que más probabilidad tiene de desarrollar complicaciones graves y mortalidad más elevada. En un análisis de 141 pacientes con un primer ataque de pancreatitis aguda, el 18% tuvieron un segundo episodio y el 6% tuvieron dos o más. La mortalidad fue del 10% durante el primer brote, del 8% durante la primera recidiva y del 0% para las sucesivas¹⁶.

Edad

La edad avanzada se ha considerado clásicamente como un factor de mal pronóstico en la pancreatitis aguda; sin embargo, esta afirmación está en la actualidad en entredicho, y los diferentes trabajos no coinciden en sus conclusiones. En parte esto se debe al diferente punto de corte de la edad a partir de la que se considera que una persona es anciana. Este punto varía desde los 65 a los 80 años. Paajanen et al¹⁷ observaron que los pacientes mayores de 80 años tenían una probabilidad estadísticamente significativa más elevada de padecer una pancreatitis aguda necrosante, ya que el 41% de 22 pacientes mayores de 80 años tuvieron una pancreatitis aguda necrosante; mientras que del grupo que tenía 80 años o menos tuvieron una pancreatitis aguda necrosante el 17% de 139. Todos los pacientes con pancreatitis aguda necrosante y mayores de 80 años fallecieron.

Fallo renal

A la hora de valorar la influencia pronóstica que puede tener el fallo de la función renal en la pancreatitis aguda habrá que diferenciar la insuficiencia renal aguda que se produce durante la evolución de la pancreatitis aguda de la influencia pronóstica que la insuficiencia renal aguda y crónica preexistente pueda tener sobre la pancreatitis aguda.

La insuficiencia renal aguda que aparece en el seno de la inflamación aguda pancreática puede deberse a hipovolemia e hipotensión. Sin embargo, algunos pacientes tienen hipertensión durante la pancreatitis aguda, junto con insuficiencia renal, la cual es atribuida a la liberación de vaso-presina que da lugar a vasoconstricción renal y disminución del flujo plasmático, con la subsiguiente reducción de la filtración glomerular¹⁸. Otros factores pueden también desempeñar un papel patogénico en el fallo renal agudo: con relativa frecuencia se observan episodios de

rabdomiólisis y mioglobinuria¹⁹, fenómenos de apoptosis en células renales tras la inducción de pancreatitis aguda²⁰, así como los efectos que sobre la función renal puede tener el síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA) que da lugar al desarrollo al fallo multiorgánico (FMO)²¹⁻²³.

La frecuencia de los fallos renales agudos en la pancreatitis aguda secundarios a hipovolemia e hipotensión está disminuyendo debido a un mejor tratamiento de las alteraciones hidroelectrolíticas; sin embargo, se mantienen los debidos a fenómenos inflamatorios y FMO. Ljutic et al²⁴ analizaron la prevalencia del fallo renal agudo en pacientes con pancreatitis aguda, así como los factores predictivos de la mortalidad, estudiando retrospectivamente las historias de 554 pacientes con pancreatitis aguda. El 4,4% desarrollaron insuficiencia renal aguda y de éstos murieron el 58%. El fallecimiento se asoció a un incremento significativo de FMO y al aumento en la puntuación de Ranson. Kes et al²⁵ analizaron retrospectivamente las historias de 563 pacientes ingresados por pancreatitis para evaluar la prevalencia de insuficiencia renal aguda, los factores de riesgo y la mortalidad. La prevalencia de fallo renal fue del 14%, pero sólo el 3,8% tuvieron un fallo renal aislado, que en el resto se asoció a fallo de otros órganos. Los pacientes que desarrollaron fallo renal agudo tenían una edad significativamente más avanzada, enfermedades crónicas preexistentes (incluidos insuficiencia renal crónica), y desarrollaron también con más frecuencia FMO y complicaciones pancreáticas locales. La mortalidad fue del 74,7%, claramente más elevada que la que tuvieron los enfermos con pancreatitis aguda sin fracaso renal agudo (7,4%). Así mismo, observaron que los pacientes que tuvieron fracaso renal agudo oligúrico y que necesitaron tratamiento para suplir el riñón tuvieron un pronóstico extremadamente malo.

Herrera Gutiérrez et al²⁶ observaron en un estudio retrospectivo un 42% de fallo renal en la pancreatitis aguda, su aparición se relacionó de manera significativa con la alteración de los parámetros hemodinámicos, el índice APACHE II y la puntuación de Ranson. Una vez desarrollado el fracaso renal agudo, su etiología es un factor importante que se relacionó significativamente con el pronóstico. Así, cuando el fallo renal fue prerrenal la mortalidad alcanzó el 46,4%; tras hipotensión mantenida fue del 71,4%, y del 93,3% cuando se asoció al FMO, mientras que en los pacientes sin insuficiencia renal la mortalidad fue significativamente menor (6,8%). Estos mismos autores observaron que cuando el fallo renal precisó tratamiento de sustitución renal la mortalidad se elevó hasta el 95%.

Otro aspecto que merece la pena considerar es la valoración pronóstica de la pancreatitis aguda que aparece en los pacientes con fallo renal. Algunos trabajos encontraron una frecuencia elevada de pancreatitis en enfermos en tratamiento con diálisis peritoneal comparada con la frecuencia que tenían los pacientes tratados con hemodiálisis²⁷, aunque otros no confirmaron esta observación²⁸. Recientemente, Bruno et al²⁹ observaron que la frecuencia de pancreatitis aguda en los pacientes con insuficiencia renal avanzada y en tratamiento con diálisis peritoneal era sig-

nificativamente más elevada que en los pacientes tratados con hemodiálisis, y también cuando se compararon con la población normal. La mortalidad de la pancreatitis aguda en los tratados con diálisis peritoneal fue del 11%, similar a la de otras pancreatitis.

Pitchumoni et al³⁰ analizaron la gravedad de la pancreatitis aguda en 532 pacientes (21 con insuficiencia renal crónica y 511 con función renal normal). En los pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) la frecuencia de pancreatitis aguda con más de 3 criterios de Ranson fue del 47,6%, y del 21% en el grupo formado por pacientes sin insuficiencia renal crónica ($p < 0,005$). Hubo un número significativamente elevado de complicaciones en el grupo con insuficiencia renal crónica comparado con los que tenían normal la función renal (el 66,6 frente al 26,8%). La mortalidad en los pacientes que tenían más de 3 criterios de Ranson fue del 70% si pertenecían al grupo con insuficiencia renal crónica, y del 11% en los que tenían normal la función renal ($p < 0,000$).

Endotoxina

Wig et al³¹ observaron que la existencia de endotoxina en la sangre, líquido peritoneal y/o peripancreático conlleva un peor pronóstico, teniendo estos enfermos más gravedad, un mayor número de complicaciones y una mortalidad más elevada.

Estrés oxidativo

Existe evidencia científica de que el estrés oxidativo es un fenómeno que aparece precozmente en el curso de la pancreatitis aguda y que desempeña un papel importante en su patogenia. Existe una relación entre el estrés oxidativo y la gravedad de la pancreatitis. Los pacientes con pancreatitis aguda grave tienen una depleción importante de ácido ascórbico (vitamina C)³². En las pancreatitis agudas graves, según los criterios de Ranson y Balthazar, se observó una elevación significativa de malondialdehído (indicador de peroxidación lipídica) tanto en la sangre como en la orina, en comparación con las pancreatitis agudas leves. Por tanto, los parámetros de estrés oxidativo pueden ser útiles como factor pronóstico precoz en la pancreatitis aguda³³.

CRITERIOS CLINICOBIOLÓGICOS

En 1974, Ranson et al identificaron 11 signos cuya evaluación en las primeras 48 h del episodio de pancreatitis aguda tenía un carácter pronóstico³⁴. Este sistema continúa vigente en la actualidad y es uno de los más utilizados en la práctica clínica, dado su carácter sencillo y asequible a la mayoría de los centros hospitalarios (tabla III). Cinco de ellos, determinados en el momento del ingreso (edad, recuento leucocitario, cifras de glucemia, AST y LDH) reflejan la intensidad del proceso inflamatorio. Los

TABLA III. Criterios de Ranson

En el ingreso
Edad > 55 años (> 70 años)
Reuento leucocitos > 16.000/ μ l (> 18.000/ μ l)
Glucosa sérica > 200 mg/dl (> 220 mg/dl)
Lactato deshidrogenasa > 350 U/l (> 400 U/l)
AST > 250 U/l
A las 48 h
Disminución del hematocrito > 10 puntos porcentuales
Aumento del nitrógeno ureico en sangre BUN > 5 mg/dl (> 2 mg/dl)
Calcio < 8 mg/dl
PaO ₂ < 60 mmHg
Déficit de bases > 4 mEq/l (> 5 mEq/l)
Secuestro estimado de líquido > 6 l (> 4 l)

Las variaciones para la pancreatitis litiasica se indican entre paréntesis.

TABLA IV. Criterios de Glasgow modificados

En las primeras 48 h
Reuento de leucocitos > 15.000/ml
Glucosa > 180 mg/dl
Nitrógeno ureico en sangre > 45 mg/dl
PaO ₂ < 60 mmHg
Calcio < 8 mg/dl
LDH > 600 U/l
Albúmina < 3,2 g/dl
AST o ALT > 200 U/l

otros 6 parámetros valorados a las 48 h (hematócrito, BUN, calcio, déficit de bases, PaO₂ y secuestro de líquidos estimado) reflejan el desarrollo de posibles complicaciones locales y los efectos del desarrollo de un tercer espacio. La mortalidad es inferior al 5% en aquellos pacientes con dos o menos criterios de Ranson, del 10% en aquellos con 3-5 criterios y en torno al 60% en los pacientes con más de 6 criterios de Ranson en los que existe una mayor incidencia de complicaciones sistémicas y necrosis pancreática. En varias series este método demuestra tener una sensibilidad del 57-80% en predecir la severidad de la pancreatitis aguda, y una especificidad del 68-85%; los valores predictivos positivo y negativo aproximados son del 50 y del 90%, respectivamente³⁵.

Esta clasificación tiene como limitación importante el porcentaje de falsos positivos, es decir, muchos pacientes que teóricamente presentan una enfermedad grave se recuperan sin complicaciones. Por otro lado, no es posible su cálculo completo hasta que el paciente haya permanecido hospitalizado 48 h, y tampoco puede utilizarse con el fin de vigilar su evolución una vez pasado este tiempo.

En esta misma línea se encuentran los criterios propuestos por Imrie³⁶, que valoran nueve parámetros en las primeras 48 h de la pancreatitis aguda (reuento leucocitario, glucemia, valores de nitrógeno ureico, PaO₂, calceína, LDH, albúmina y transaminasas) (tabla IV). Este método es también de fácil manejo y amplia aceptación, con similares limitaciones a las anteriormente expuestas para los criterios de Ranson en cuanto a su determinación en un momento puntual de la evolución del proceso.

El sistema II de valoración aguda fisiológica y de la salud crónica (APACHE) es un sistema de clasificación más complejo, pero que puede calcularse tanto en el momento

del ingreso como después, nuevamente, a lo largo de todo el curso de la hospitalización a fin de juzgar la evolución del proceso³⁷. En el momento del ingreso, la sensibilidad es del 34-70% según las series, con una especificidad de 76-98%. A las 48 h, la sensibilidad disminuye al 50%, mientras que la especificidad está próxima al 100%. Cuando se comparan los valores obtenidos a las 48 h del ingreso con este sistema con los obtenidos en las clasificaciones de Ranson e Imrie, de cálculo más sencillo, no existen diferencias con un comportamiento similar en cuanto a la predicción de gravedad de la enfermedad³⁸. Talamini et al³⁹, en un intento de simplificar más la valoración precoz de la severidad de la pancreatitis, analizaron el valor pronóstico de algunas determinaciones analíticas rutinarias, como la cifra de creatinina y glucemia sérica. Así, a las 24 h del ingreso las cifras de glucemia > 250 mg/dl y creatinina > 2 mg/dl demostraron ser factores pronóstico/predictores de riesgo de mortalidad muy útiles ($p < 0,0001$). Este mismo grupo analizó el valor pronóstico combinado de las cifras de creatinina (Cr > 2 mg/dl) junto con la presencia de un proceso patológico en la radiografía de tórax, en las primeras 24 h del proceso. La sensibilidad para determinar el riesgo de fallecimiento era de un 90%, con una especificidad del 76%; para el diagnóstico de pancreatitis necrosante demostró una sensibilidad del 60% y especificidad de 88% y, por último, una sensibilidad de 73% y especificidad de 75% en la predicción del riesgo de infección secundaria pancreática. Estos datos son comparables con los obtenidos en estos pacientes con los criterios de Ranson o Imrie a las 24 h con más de 3 criterios positivos⁴⁰.

El análisis de las características del líquido obtenido por lavado peritoneal percutáneo también ha sido propuesto como marcador de severidad de la pancreatitis aguda. La obtención de > 20 ml de líquido libre intraperitoneal, independientemente de su aspecto macroscópico, o bien la obtención de cualquier cantidad de líquido pero de coloración oscura, se asocia a un pronóstico fatal en el 30% de los pacientes. Esta técnica tiene a su favor que puede ser utilizada en cualquier momento de la evolución del cuadro de pancreatitis aguda, mientras que su principal desventaja es que se trata de un proceso invasivo⁴¹.

RADIOLOGÍA

Las técnicas radiológicas también aportan datos fundamentales a la hora de establecer el pronóstico en los pacientes con una pancreatitis aguda. Se ha apuntado que la presencia de derrame pleural en la radiografía de tórax realizada a lo largo de la primera semana de hospitalización se correlaciona con una mayor gravedad del proceso⁴². El papel de la ultrasonografía es indiscutible para confirmar el diagnóstico clínico de pancreatitis aguda, siendo la primera prueba diagnóstica solicitada en la mayoría de los pacientes ingresados con este diagnóstico. Nos permite demostrar la presencia de una enfermedad biliar asociada y, en menor grado, el diagnóstico de las complicaciones locales. Su limitación fundamental es la presencia de meteorismo, que interfiere con la visualiza-

TABLA V. **Gradación de la pancreatitis aguda en la TC**

Páncreas de aspecto normal
Engrosamiento focal o difuso del páncreas
Hipertrofia con enhebramiento peripancreático
Una sola acumulación líquida
Múltiples acumulaciones de líquido y/o gas dentro del páncreas

ción de la glándula, y carece de utilidad a la hora de establecer el pronóstico^{43,44}.

La tomografía computarizada (TC) continúa siendo el método de imagen principal en pacientes con pancreatitis aguda⁴⁵. Está fundamentalmente indicada: *a*) tras un estudio ecográfico no valorable; *b*) ante la sospecha de abceso pancreático; *c*) en ausencia de mejoría clínica tras 72 h de tratamiento conservador; *d*) para descartar complicaciones ante un empeoramiento clínico, y *e*) en pacientes con una puntuación > 3 en la escala de Ramson o > 8 en la escala APACHE⁴⁶. En estos casos, la TC aporta información con valor pronóstico según los datos morfológicos que permite realizar la estadificación, la detección de complicaciones locales y son útiles como guía para el empleo de técnicas intervencionistas, si éstas fueran necesarias. El uso de contraste intravenoso es fundamental, como veremos posteriormente, ya que permite distinguir las áreas de necrosis en el tejido pancreático según su distribución más o menos uniforme en la glándula pancreática.

Balthazar y Ranson establecieron unos criterios radiológicos (tabla V) que ayudan a establecer la gravedad de la pancreatitis aguda según los cambios en la morfología pancreática, grado de necrosis de la glándula, presencia de gas como indicador de infección o desarrollo de complicaciones locales⁴⁷. La TC puede ser normal en un 15-20% de enfermos con pancreatitis leve, pero es anormal en la mayoría de los ataques moderados y/o graves. En este sistema de gradación por TC propuesto por Balthazar y Ranson se establecen 5 grados A-E de menor a mayor gravedad: el grado A se corresponde con una morfología pancreática normal; el grado B con engrosamiento focal o difuso del páncreas (fig. 1); el grado C se caracteriza por hipertrofia con desflecamiento peripancreático; el grado D se define por la presencia de una colección líquida aislada y, por último, el grado E con presencia de múltiples acumulaciones líquidas y/o presencia de gas en el páncreas (fig. 2). Así, en los casos en los que la TC indica un grado A o B la morbimortalidad del proceso es mínima, mientras que los grados D y E se asocian a pancreatitis graves y a una alta incidencia de infección próxima al 60%.

La combinación de estos criterios radiológicos con los criterios clínicos de Ranson es de gran utilidad. En función del grado C, D o E en la TC la prevalencia de infección pancreática se encuentra en torno al 10, 40 y 60%, respectivamente, aunque la mortalidad en estos pacientes aumenta, sobre todo en aquellos con un mayor número de criterios clínicos presentes. Así, en los pacientes con grados A o B en la TC, o en aquellos con grado C pero con

Fig. 1.

Fig. 2.

pocos criterios de Ranson, existe un riesgo mínimo de infección o fallecimiento. Con un grado E en la TC pero con pocos criterios de Ranson el riesgo de infección aumenta hasta el 60%, aunque la mortalidad sigue siendo mínima. Es la combinación de grados más elevados de TC y más de 3 criterios de Ranson la que se asocia a altos porcentajes de infección pancreática y a una mortalidad significativa.

Como ya se ha comentado, existen diferencias significativas en la gravedad entre las pancreatitis intersticiales y necrosantes, de ahí la importancia de la realización de la TC con contraste intravenoso, que permitirá realizar esta distinción. En las formas de pancreatitis intersticiales, la microcirculación pancreática está intacta y la distribución del contraste en la glándula es uniforme. Cuando existe disrupción en la microcirculación pancreática el contraste no se distribuye en las zonas necróticas, diferenciándose de las zonas parenquimatosas respetadas. Aun en ausencia de una buena correlación con la histología, la TC dinámica representa uno de los métodos más útiles para va-

TABLA VI. Gradación mediante TC dinámica

Grado TC	Puntuación	Necrosis	Puntuación
A	0	Ninguna	0
B	1	< 33%	2
C	2	33-50%	4
D	3	> 50%	6
E	4		

lorar la gravedad de una pancreatitis aguda. Según este sistema, la puntuación total resulta de la suma de la obtenida por TC y de la valoración de necrosis (tabla VI). Las puntuaciones > 7 se asocian a complicaciones significativas, con una mortalidad del 17%, mientras que las puntuaciones < 2 tienen un valor predictivo negativo muy elevado.

La TAC helicoidal presenta como ventaja frente a la TC convencional la reducción tanto en el tiempo de examen como en la cantidad de contraste administrado. La posibilidad de manipular los datos por una estación de trabajo independiente permite un incremento en el número de lesiones detectadas frente a la TC convencional⁴⁸.

La resonancia magnética (RM) en la pancreatitis aguda permite valorar la intensidad del edema glandular, la necrosis intrapancreática, presencia de colecciones peripancreáticas, afectación vascular, seudoaneurismas y detección de dilataciones en el conducto de Wirsung^{49,50}. Es más sensible que la TC en la detección de hemorragia, y las secuencias potenciadas en T2 permiten discriminar la naturaleza sólida o líquida de las colecciones intra o peripancreáticas con mayor sensibilidad que la TC⁵¹. La RM puede ser considerada una técnica alternativa en la valoración de pacientes con pancreatitis aguda con evidencia clínica de sepsis y en los casos de contraindicación del uso de contraste yodado.

La colangiografía por RM no aporta ventajas en cuanto a la valoración de la gravedad en estos pacientes, siendo la pancreatitis recurrente su principal indicación con fines principalmente diagnósticos.

MARCADORES SEROLÓGICOS

La fisiopatología de la pancreatitis aguda es compleja y se inicia como un proceso autodigestivo dentro de la glándula que resulta de la activación prematura de cimógenos (precursores de las enzimas digestivas), lo que origina daño y necrosis de la célula acinar, con edema e inflamación⁵². También contribuyen a ello, y no de forma menos importante, la agresión oxidativa, la disruptión de la microcirculación pancreática y la liberación de citocinas inflamatorias. El mayor conocimiento de estos mediadores inflamatorios ha hecho que sean motivo de estudio en diferentes procesos clínicos, entre ellos en la sepsis y en la pancreatitis aguda, con el fin de una mejor comprensión de su patogenia y como predictores de la gravedad de estos procesos⁵³. Su principal limitación es su escasa accesibilidad en la práctica rutinaria por las técnicas empleadas en la determinación de la mayoría de estas sustancias y su elevado coste económico.

De entre las numerosas determinaciones serológicas propuestas como marcadores de gravedad de la pancreatitis aguda, la proteína C reactiva (PCR) es una de las más aceptadas. Se trata de un reactante de fase aguda producida en el tejido hepático que ha demostrado en diferentes trabajos poder discriminar las formas leves y graves de pancreatitis aguda. Su pico de actividad es a las 36-48 h, por lo que su determinación al inicio del proceso no es recomendable. Existen diferencias en los puntos de corte utilizados en los diferentes estudios, y con cifras > 150 mg/l a las 48 h presenta una sensibilidad del 86% y especificidad del 61%, con un valor predictivo positivo del 37% y negativo del 94% en pronosticar la severidad de la pancreatitis aguda según datos de un estudio multicéntrico reciente^{54,55,68}.

Las concentraciones plasmáticas de elastasa-PMN en las primeras 24 h de la pancreatitis aguda son superiores en los pacientes con pancreatitis aguda graves, y se encuentran exclusivamente concentraciones > 200 µg/dl en formas graves de pancreatitis aguda, y observando disminución progresiva a lo largo de la evolución del proceso en todos los pacientes^{56,57}.

Otros péptidos, como el fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno (PDF), fibronectina, antitrombina-III, albúmina, alfa-2-macroglobulina y factores V y VIII de la coagulación han sido también estudiados en este sentido, sin ofrecer ventajas cuando son determinados de forma aislada.

Una excesiva activación leucocitaria ha sido también propuesta como mecanismo fundamental en la fisiopatología de la pancreatitis aguda. Así, la determinación de interleucina (IL) 6, IL-8, IL-10⁵⁸, factor de necrosis tumoral (TNF)⁵⁹ y factor de activación plaquetario (PAF) pueden aportar información pronóstica, si bien su determinación no debe ser rutinaria. Se han demostrados valores significativamente superiores de estas interleucinas en las pancreatitis aguda graves respecto a las leves. Los valores de IL-6 son superiores en los pacientes con pancreatitis aguda necrosante, en estrecha progresión con la extensión de la necrosis pancreática, con un valor predictivo positivo del 71% y negativo del 100% en predecir la gravedad del cuadro^{60,61}.

La neopterina es un marcador *in vivo* de la activación de los macrófagos. Su determinación en el primer día de la pancreatitis aguda presenta una sensibilidad del 46% y especificidad de 76% en distinguir pancreatitis graves de moderadas; en su determinación en el séptimo día tiene una sensibilidad y especificidad del 92% en establecer esta diferencia pronóstica. En estudios comparativos, las concentraciones de neopterina superiores a 12 mmol/ml obtenían una sensibilidad del 80% y especificidad del 100% en distinguir la gravedad de la pancreatitis aguda, con valores superiores en las formas necrosantes, frente a una sensibilidad y especificidad inferiores de la PCR, del 70 y del 87%, respectivamente^{62,63}.

La proteína específica pancreática humana (hPASP) ha demostrado tener una elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la pancreatitis aguda, superior a la de la determinación de amilasa o lipasa séricas, con una vida

media más prolongada⁶⁴. Su utilidad como factor pronóstico en esta afección no está claro, y en algunas series existen diferencias significativas en los valores de hPASP entre las formas graves y moderadas de pancreatitis aguda⁶⁵, y en otras esta diferencia no es tan evidente. La hPASP ha sido también propuesta como un buen marcador de necrosis pancreática⁶⁶.

En un estudio multicéntrico realizado en el año 2000, la determinación en orina del péptido activador del tripsinógeno en las primeras 24 h ha demostrado ser útil en la predicción de la gravedad de la pancreatitis aguda con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con valores > 35 mmol/l del 58, 73, 39 y 86%, respectivamente, sin que se obtuvieran mejores resultados con la determinación combinada de la proteína C reactiva⁶⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williamson RCN. Early assessment of severity in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1331-1339.
2. Bradley EL 3rd. 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: 586-590.
3. de Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut* 1995; 37: 212-216.
4. Uhl W, Insenmann R, Curti G, Vogel R, Beger HG, Buchler MW. Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 335-343.
5. Brisinda G, Maria G, Ferrante A, Civello IM. Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1990-1997.
6. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, Lundin JE, Kempainen EA, Hietaranta AJ et al. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas* 2000; 21: 266-271.
7. Toh SK, Phillips S, Johnson CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. *Gut* 2000; 46: 239-243.
8. Lankisch PG, Assmus C, Pflichhofer D, Struckmann K, Lehnick D. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 1999; 26: 55-57.
9. Hoit BD, Gilpin EA, Maisel AA, Henning H, Carlisle J, Ross J Jr. Influence of obesity on morbidity and mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987; 114: 1334-1341.
10. Fisher A, Waterhouse TD, Adams AP. Obesity: its relation to anesthesia. *Anesthesia* 1975; 30: 633-647.
11. Van Itallie TB. Obesity: adverse effects on health and longevity. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2723-2733.
12. Porter KA, Banks PA. Obesity as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 247-252.
13. Suazo Baráhona J, Carmona Sánchez R, Robles Díaz G, Milke García P, Vargas Yoráková F, Uscanga Domínguez L et al. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1324-1328.
14. Tsai CJ. Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2251-2254.
15. 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.
16. Lankisch PG, Banks PA. Acute pancreatitis prognosis. *Pancreatitis*. Berlín: Springer, 1998; 183-198.
17. Paajanen H, Jaakola M, Oksanen H, Nordback I. Acute pancreatitis in patients over 80 years. *Eur J Surg* 1996; 162: 471-475.
18. Lankisch PG, Banks PA. Acute pancreatitis: complications. En *Pancreatitis*. Berlín: Springer-Verlag, 1998; 117-143.
19. Nankivell BJ, Gillies AH. Acute pancreatitis and rabdomyolysis: a new association. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 414-417.
20. Takase K, Takeyama Y, Nishikawa J, Ueda T, Hori Y, Yamamoto M et al. Apoptotic cell death of renal tubules in experimental severe acute pancreatitis. *Surgery* 1999; 125: 411-420.
21. Domínguez Muñoz JE, Viedma JA, Pérez Mateo M, Carballo F, García Fe M. Respuesta inflamatoria en la fase inicial de la pancreatitis aguda. *Rev Esp Enferm Digest* 1995; 87: 225-246.
22. Normal J. The role of the cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76-83.
23. Ogawa M. Acute pancreatitis and cytokines: «second attack» by septic complication leads to organ failure. *Pancreas* 1998; 16: 312-315.
24. Ljutic D, Piplovic-Vukovic T, Raos V, Andrews P. Acute renal failure as a complication of acute pancreatitis. *Ren Fail* 1996; 18: 629-633.
25. Kes P, Vucicevic Z, Ratkovic-Gusic I, Forivec A. Acute renal failure complicating severe acute pancreatitis. *Ren Fail* 1996; 18: 621-628.
26. Herrera Gutiérrez ME, Seller Pérez G, de la Rubia de Gracia C, Chaparro Sánchez MJ, Nacle López B. Características y valor pronóstico del fracaso renal agudo en la pancreatitis aguda grave. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 721-725.
27. Rutsky EA, Robards M, Van Dyke JA, Rostand SG. Acute pancreatitis in patients with end stage renal disease without transplantation. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1741-1745.
28. Gupta A, Yuan ZY, Balaskas EV, Khannar R, Oreopoulos GG. CAPD and pancreatitis: no connection. *Perit Dial Int* 1992; 12: 309-316.
29. Bruno MJ, Van Wasterloo DJ, Van Dorp WT, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GNJ. Acute pancreatitis in peritoneal dialysis and haemodialysis: risk, clinical course, outcome, and possible aetiology. *Gut* 2000; 46: 385-389.
30. Pitchumoni CS, Arguello P, Agarwal N, Yoo J. Acute pancreatitis in chronic renal failure. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2477-2482.
31. Wig JD, Kochhar R, Ray JD, Krishna Rao DV, Gupta NM, Ganguly NK. Endotoxemia predicts outcome in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 121-124.
32. Tsai K, Wang S-S, Chen T-S, Kong C-W, Chang F-Y, Lee S-D et al. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenic significance in the progression of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 850-855.
33. Wereszczynska S, Dabrowski A, Jedynat M, Grabielewicz A. Oxidative stress as an early prognostic factor in acute pancreatitis: its correlation with serum phospholipase A2 and plasma polymorphonuclear elastase in different-severity forms of human acute pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17: 163-168.
34. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DR, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
35. Corfield AP, Copper MJ, Williamson RCN, Mayer AD, McManmon MJ, Dickson AP et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet* 1985; 2: 403-407.
36. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-1346.
37. Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, de Diego JM, Campos R, Yanguela J et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE-II and SAPS systems in the initial prognosis classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas* 1993; 8: 682-686.
38. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE-II, clinical assessment and multiple factor scoring system. *Br J Surg* 1990; 77: 1260-1264.
39. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Frulloni L, Di Francesco V et al. Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple «routine» data. *Int J Pancreatol* 1996; 19: 15-24.
40. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, Rabitti PG, Billi P, Bassi C et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1999; 177: 7-14.
41. Ihse I, Evander A, Gustafson I, Holmberg JT. Influence of peritoneal lavage on objective prognostic signs in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1986; 204: 122-127.
42. Lankisch PG, Dröge M, Becher R. Pleural effusions: a new negative prognostic parameter for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1849-1851.

43. Panzironi G, Franschini L, Angelini P, Ascarelli A, De Siena G. Role of ultrasonography in the study of patients with acute pancreatitis. *G Chir* 1997; 18: 47-50.
44. Jeffrey R Jr. Sonography in acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 5-17.
45. Balthazar E, Robinson A, Megibow A, Ranson I. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-336.
46. Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 136-142.
47. Balthazar E, Ranson JHC, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985; 156: 767-772.
48. Zeman RK, Fox SH, Silverman P, Dauros WJ, Carter LH, Griego D et al. Helical CT of the abdomen. *Am J Roentgenol* 1993; 160: 719-725.
49. Cardone G, Di Girolamo M, Messina A, Chichiarelli A, Innacoli M, Di Cesare E et al. Magnetic resonance in the study of inflammatory diseases of the pancreas. *Radiol Med* 1995; 90: 62-69.
50. Mitchell DG. MR Imaging of the pancreas. *Imag Clin North Am* 1995; 1: 51-71.
51. Ward J, Chalmers AG, Guthrie AJ, Larvin M, Robinson PJ. T2-weighted and dynamic enhanced MRI in acute pancreatitis: comparison with contrast enhanced CT. *Clin Radiol* 1997; 52: 109-114.
52. Lasson A. Acute pancreatitis in man. A clinical study of pathophysiology and treatment. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19 (Supl 99): 1-57.
53. Formen LJ, Galloway SW, Kingsnorth AN. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82: 6-13.
54. Wilson C, Heals A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factor as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 177-181.
55. Pezzilli R, Billi P, Cappelletti O, Barakat B. Serum C-reactive protein in acute biliary pancreatitis. Is it a reliable marker early assessment of severity of the disease? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 554-557.
56. 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: 822-827.
57. Luengo L, Catellete M, Ros S, Feliu F, Vadillo J, Olona C. Utilidad clínica de la determinación de la relación lipasa/elastasa y de elastasa polimorfonuclear al ingreso hospitalario de los pacientes con pancreatitis aguda. *Rev Esp Enferm Digest* 1996; 88: 551-554.
58. Berney T, Garche Y, Robert J, Jenny A, Mensi N, Grau G et al. Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. *Pancreas* 1999; 18: 371-377.
59. Exley AR, Leese T, Holliday MP, Swann RA, Cohen J. Endotoxaemia and serum tumour necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis. *Gut* 1992; 33: 1126-1128.
60. Pezzilli R, Miniero R, Cappelletti O, Barakat B. Serum interleukin 6 in the prognostic of acute biliary pancreatitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 291-294.
61. Manes G, Spada OA, Rabitti PG, Pacelli L, Iannaccone L, Uomo G. Serum interleukin 6 in acute pancreatitis due to common bile duct stones: A marker of necrosis. *Recenti Prog Med* 1997; 88: 69-72.
62. Kaufmann P, Tilz GP, Demel U, Wachter H, Kreijs GJ, Fuchs D. Neopterin plasma concentrations predict the course of severe acute pancreatitis. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 29-34.
63. Uomo G, Spada OA, Manes G, Feola B, Misso S, Cavallera A et al. Neopterin in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1032-1036.
64. Fernstad R, Pousette A, Carlström K, Sköldfors H. Serum concentration of pancreas specific protein (PSAP) in acute pancreatitis and other abdominal diseases. *Pancreas* 1990; 5: 42-49.
65. Schmid SW, Uhl W, Steinle A, Rau B, Seiler C, Büchler MW. Human pancreas specific protein: a diagnostic and prognostic marker in acute pancreatitis and pancreas transplantation. *Int J Pancreatol* 1996; 19: 165-170.
66. Rau B, Cebulla M, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. The clinical value of human pancreas specific protein as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CPR and LDH. *Pancreas* 1998; 17: 134-139.
67. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multi-centre study. *Lancet* 2000; 355: 1955-1960.