



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

Novedades en el manejo de la pancreatitis aguda

Federico Bolado^{a,*} y Enrique de-Madaria^b

^aSección de Vía Biliar y Páncreas, Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

^bUnidad de Patología Pancreática, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante, España

PALABRAS CLAVE

Pancreatitis aguda;
Etiología;
Pronóstico;
Clasificación;
Prevención;
Tratamiento

KEYWORDS

Acute pancreatitis;
Aetiology;
Prognosis;
Classification;
Prevention;
Treatment

Resumen La pancreatitis aguda es una enfermedad potencialmente grave y con incidencia creciente. El páncreas divisum no cumple los criterios de causalidad necesarios para ser considerado como causa. La disfunción del esfínter de Oddi podría ser causa de pancreatitis aguda idiopática. No se dispone de alternativas menos invasivas a la manometría del esfínter de Oddi para su diagnóstico. Casi la mitad de los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica desarrollan fallo orgánico. Los mecanismos implicados en este paso no están claros. La obesidad es un predictor de gravedad en la pancreatitis aguda; la causa podría ser la presencia de ácidos grasos libres insaturados que tienen actividad proinflamatoria. Los pacientes con necrosis extrapancreática tienen mejor pronóstico que los que tienen necrosis de la glándula o ambas. La mortalidad de los que tienen necrosis infectada es del 15-20%. La categoría “moderadamente grave” es muy heterogénea y podría requerir nuevas actualizaciones. El tratamiento laparoscópico de los pseudoquistes es una alternativa al endoscópico y podría ser la primera opción en pacientes que requieren colecistectomía. Las prótesis metálicas de aproximación luminal para el tratamiento de la necrosis pancreática son coste-efectivas. La calidad de vida de algunos pacientes con pancreatitis aguda está significativamente deteriorada incluso pasado un año. La hidratación energética no es superior a la estándar para prevenir la pancreatitis aguda post-CPRE. El papel de las estatinas para prevenir la pancreatitis aguda no está claro. La fluidoterapia intensiva y el uso de Ringer lactato parecen beneficiosos en el tratamiento de la pancreatitis aguda.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Novel findings in the management of acute pancreatitis

Abstract Acute pancreatitis (AP) is a potentially serious disease whose incidence is on the increase. Pancreas divisum does not meet the required criteria to be considered an aetiological factor. Sphincter of Oddi dysfunction may be another cause of idiopathic AP. Less invasive methods cannot replace Sphincter of Oddi manometry in diagnosis. Almost half of patients with systemic inflammatory response syndrome develop organ failure, but the mechanisms involved are not completely understood. Obesity is a risk factor for

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fboladoc@cfnavarra.es (F. Bolado).

severity in AP; the cause could be the presence of free unsaturated fatty acids, which have pro-inflammatory activity. Prognosis is better in patients with isolated extra-pancreatic necrosis than in those with parenchymal necrosis or with both. The mortality rate among those with infected pancreatic necrosis is 15-20%. The "moderately severe" group is widely heterogeneous and this category may require redefinition. Laparoscopic treatment of pseudocysts is an alternative to endoscopic drainage and could be the first-line option in patients requiring cholecystectomy. The use of lumen-apposing metal stents to treat pancreatic necrosis is cost-effective. Quality of life in some patients following an attack of AP is significantly impaired even at 1 year. Aggressive fluid therapy is not superior to standard fluid therapy in preventing post-ERCP AP. The role of statins in AP prevention is still unclear. Aggressive fluid resuscitation and the use of lactated Ringer solution seem to be beneficial in the treatment of AP.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Historia natural, etiología y patogenia

La pancreatitis aguda (PA) constituye la primera causa de hospitalización por patología digestiva en Estados Unidos, con > 270.000 ingresos anuales, y supone un coste > 2.000 millones de \$. Además, su incidencia parece ir en aumento. En una revisión de todos los casos de PA recogidos en el Registro Nacional de Pacientes Hospitalizados en Estados Unidos, se observó un incremento en la incidencia del 13,2% en el período 2009-2012 con respecto al 2002-2005¹.

El conocimiento de la causa de la pancreatitis es importante para tratar de evitar la recurrencia o la evolución a la cronicidad. Una de las sesiones de la Digestive Disease Week (DDW) 2016 trató este tema. El 10-20% de PA no tiene una causa claramente identificada inicialmente. La ecoendoscopia (USE) consigue aclarar la causa en hasta el 80% de esas, por lo que finalmente queda un 2-4% de PA que se consideran como idiopáticas. Se distinguen 2 fenotipos fundamentalmente según si la edad de debut es temprana (media 23 años) o tardía (media 62 años). En el primer grupo se presupone una causa genética.

El papel del páncreas divisum (PD) en la etiología de algunas PA sigue siendo controvertido. En 2007, el grupo de la Universidad de Michigan propuso 4 criterios para poder justificar la relación de causalidad²: a) la frecuencia de PD en PA debía ser mayor que en el grupo control; b) se debería observar dilatación del conducto dorsal si hay dificultad de drenaje; c) los cambios inflamatorios solo debían producirse en el conducto dorsal, y d) el drenaje del conducto dorsal debería reducir la frecuencia o intensidad de los ataques de PA recurrente. Matthew DiMagno, miembro de ese grupo, se encargó de hacer un repaso de la literatura actual sobre estos 4 puntos. En cuanto al primer punto, su prevalencia en población general en estudios de autopsia es del 8% y no parece aumentada en pacientes con PA estudiados mediante colangiopancreatografía mediante resonancia magnética con o sin secretina (CP-RM; CP-RMs). Respecto al segundo punto, la mayoría de pacientes con PD no tiene dilatación del conducto dorsal, y eso incluye a los pacientes que presentan PA. El tercer punto tampoco se cumple con claridad, únicamente en el 23% de PA con PD solo está afectado el páncreas dorsal, en el 4% solo se afecta el ventral y en el 12% ambos, en el restante 61% no se observan anomalías o no son reportadas. Respecto al cuarto punto, solo hay un

estudio prospectivo aleatorizado con 19 pacientes. Los pacientes a los que se les colocó un *stent* en la papila menor tuvieron significativamente menos recurrencia de PA. Es difícil extraer conclusiones definitivas de este estudio dado su reducido tamaño muestral, que no se trata de un estudio ciego y el escaso seguimiento (1 año). Así pues, no está del todo claro el papel del PD en la génesis de la PA. Algunos estudios consideran que podría tratarse de un cofactor asociado, por ejemplo, a factores genéticos. Así, el 91% de los pacientes con PA y PD tiene alguna mutación en los genes *CFTR*, *PRSS1* o *SPINK1*, frente al 58% en pacientes con PA sin PD.

Stuart Sherman trató el tema, también polémico, de la disfunción del esfínter de Oddi (EO) en la PA idiopática y el papel de la manometría del EO. La prevalencia media de disfunción del EO en casi 2.000 pacientes diagnosticados de PA idiopática, a los que se les realizó manometría del EO, fue del 40%. Además, un resultado anormal de la manometría era predictor de respuesta a la esfinterotomía del EO. Desgraciadamente, la concordancia con otros tests menos invasivos, como la USE con secretina o la CP-RMs, fue insuficiente como para poder sustituir a la manometría. En cuanto a la esfinterotomía en sí, los resultados de la esfinterotomía de ambos esfínteres, biliar y pancreático, eran mejores que si solo se actuaba sobre el biliar.

Respecto a la patogenia, el papel de los ácidos grasos libres insaturados (AGLI) fue evaluado por el grupo de Pittsburgh. Los AGLI son producidos en el suero por la acción de la lipasa circulante sobre los triglicéridos. En modelos animales, los AGLI se han asociado con el desarrollo de fallo orgánico. Analizando los sueros previamente almacenados de 11 PA, los autores encontraron que los pacientes con PA grave tenían valores de AGLI superiores a los de la PA leve. Estos hallazgos sugieren que estas moléculas ejercen una función proinflamatoria y justificarían por qué la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de PA grave³.

Cerca de la mitad de pacientes con PA y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por su acrónimo en inglés) desarrolló fallo multiorgánico. Para estudiar este proceso, el equipo del Dr. Whitcomb analizó los cambios en un cultivo de células endoteliales expuesto a sueros de voluntarios sanos, pacientes con SIRS y pacientes con SIRS y fallo multiorgánico. Mientras que en los 2 primeros casos no se observaron cambios en el cultivo, el suero de pacientes con PA, SIRS y fallo multiorgánico tuvo un efecto tóxico sobre el cultivo, con > 40% de muertes celulares. El factor

responsable de este paso de SIRS a fallo multiorgánico está por identificar⁴.

Predictores de gravedad

La búsqueda de marcadores precoces de gravedad sigue siendo el objetivo de un número considerable de estudios. Un grupo brasileño presentó un estudio con 189 pacientes con PA, a los que evaluaron parámetros respiratorios inicialmente y los correlacionaron con la gravedad final según la actualización de la clasificación de Atlanta. Detectaron que la hipoxemia y la presencia de alteraciones en la radiografía de tórax al ingreso se asociaban significativamente con mayor gravedad y riesgo de muerte. Por otro lado, la acidosis metabólica al ingreso aumentaba 53 veces la mortalidad⁵.

Las citocinas proinflamatorias podrían predecir la presencia de SIRS e incluso de fallo orgánico. En uno de los pocos estudios prospectivos presentados, un grupo indio mostró en una cohorte de 107 PA, asociación entre valores elevados de interleucina (IL)-1 β y TNF α , y la presencia de fallo respiratorio. Además, los valores de IL-6 y de IL-8 al ingreso predecían el desarrollo futuro de fallo respiratorio⁶.

Dos estudios retrospectivos se centraron en el papel de la obesidad como factor de riesgo de complicaciones en la PA. En concreto, la obesidad demostró estar relacionada de forma independiente con el SIRS persistente y con el fallo renal⁷, y con mayor estancia y costes hospitalarios⁸.

Algunos estudios han mostrado que los pacientes con necrosis extrapancreática aislada tienen mejor pronóstico que los que asocian necrosis de la glándula. Tras analizar retrospectivamente 337 PA necrotizantes, Dhaka et al comprobaron que el 3% tenía necrosis solo del parénquima, en el 12% era solo extrapancreática y que en el restante 85% afectaba a ambos. Los pacientes con necrosis extrapancreática aislada tuvieron menor tasa de fallo multiorgánico y fallo persistente, infección de la necrosis, necesidad de ventilación, diálisis, cirugía, drenaje percutáneo y menor mortalidad en comparación con los otros 2 grupos⁹.

La infección de la necrosis pancreática es un determinante de gravedad en la PA. La tasa de mortalidad que conlleva este diagnóstico se sitúa entre el 15-20%. Un estudio retrospectivo multicéntrico, que incluyó 2 centros españoles y varios norteamericanos, intentó averiguar los factores relacionados con la mortalidad entre pacientes con necrosis pancreática infectada. Se excluyeron pacientes con necrosis exclusivamente extrapancreática. La edad, la comorbilidad definida mediante el índice de comorbilidad de Charlson, los pacientes remitidos desde otro centro, la necrosectomía quirúrgica y la necrosectomía precoz (< 5 semanas), el fallo orgánico y la presencia de 2 o más episodios de bacteriemia, fueron los factores que se asociaron a mayor mortalidad en estos pacientes. Llamativamente, ni la bacteriemia aislada ni la funguemia, ni el tipo de bacterias aisladas en el cultivo se relacionaron con mayor mortalidad¹⁰.

Las repercusiones del desarrollo de trombosis portal en el curso de una PA se analizaron retrospectivamente en una muestra de más de 1 millón de casos. Su incidencia fue baja (0,3%), pero se asoció a mayor tasa de fallo renal y respiratorio, mayor estancia y costes hospitalarios y mayor mortalidad (el 3,34 frente al 0,81%)¹¹. Por ello, los autores reco-

miendan que la trombosis portal se incluya en modelos pronósticos futuros.

Clasificación

Pese al avance indudable que supuso la revisión de la clasificación de Atlanta de 2012¹², ya hay autores que intentan introducir cambios para mejorarla. En una comunicación firmada por Santhi Vege, uno de los autores de esa revisión, se refleja la heterogeneidad de los integrantes de la categoría moderada, ya que los que presentan colecciones necróticas tienen mayor estancia hospitalaria, más ingresos en unidad de cuidados intensivos (UCI), más intervenciones e incluso más mortalidad que los que tienen fallo orgánico transitorio o colecciones líquidas agudas. De hecho, la estancia hospitalaria de estos 2 últimos se asemeja a la de las PA leves¹³. Ese mismo grupo buscó marcadores clínicos y bioquímicos para identificar precozmente pacientes con PA moderadamente grave. El SIRS persistente y el BUN (nitrógeno ureico en sangre) ≥ 23 mg/dl sirvieron para diferenciar las PA moderadas de las leves y las graves, respectivamente. Sin embargo, el valor predictivo positivo en ambos casos fue muy bajo, lo cual limita mucho su utilidad clínica¹⁴.

Complicaciones y manejo

Tras alrededor de 4 semanas de evolución, algunos pacientes con PA desarrollan pseudoquistes y/o necrosis encapsulada. Cuando estas complicaciones se convierten en sintomáticas requieren algún tipo de intervención: endoscópica, percutánea o quirúrgica. Tradicionalmente, esta última se realizaba mediante cirugía abierta. En 2013, Varadarajulu et al publicaron los resultados de un estudio aleatorizado, que comparó el drenaje endoscópico y el quirúrgico de los pseudoquistes. El drenaje endoscópico consiguió tasas similares de éxito, con menos complicaciones, menos días de ingreso y a la mitad de coste que el drenaje quirúrgico¹⁵. El drenaje quirúrgico por *vía laparoscópica* ha demostrado ser también eficaz, pero hasta ahora no se había comparado con el endoscópico. Esta comparación se ha llevado a cabo por un grupo de la India en un estudio aleatorizado controlado con 30 pacientes en cada grupo. Más del 80% de pacientes de cada grupo presentaba en realidad necrosis encapsulada. Las tasas de éxito (superiores al 95%) y de complicaciones fueron similares en ambos grupos. Los autores concluyen que la decisión de realizar una u otra técnica debía basarse en la experiencia local, aunque consideran de primera opción la cirugía en el caso de pacientes que posteriormente requieran una colecistectomía, ya que los autores la realizan en el mismo acto quirúrgico¹⁶.

La introducción de las nuevas prótesis metálicas de aproximación luminal ha permitido facilitar las necrosectomías endoscópicas. Una de sus principales desventajas es su elevado coste. Un equipo de la Universidad de Boston presentó los resultados de un análisis de coste-beneficio, en términos de "años de vida ajustados por calidad" (AVAC), de 3 estrategias de tratamiento de la necrosis encapsulada: tratamiento endoscópico, tratamiento endoscópico con las prótesis de aposición luminal y tratamiento quirúrgico

(*step-up approach*). Considerando una disponibilidad a pagar 150.000 \$ por AVAC, los 2 métodos endoscópicos se consideraron como coste-efectivos, a diferencia del tratamiento quirúrgico¹⁷.

Pese a que generalmente se trata de un proceso autolimitado, algunos pacientes con PA sufren un deterioro de su calidad de vida incluso varios meses después del ingreso. Este punto se analizó de forma prospectiva mediante una encuesta telefónica en una cohorte de 100 pacientes ingresados por PA en el Hospital de la Universidad de Pittsburgh. Se utilizó el cuestionario SF-12. La puntuación en el componente físico fue significativamente menor que en los controles, tanto a los 3 como a los 12 meses de la PA. En el análisis multivariante, el dolor abdominal persistente fue un factor independiente para presentar alteración en el apartado físico de la calidad de vida a los 3 meses. A los 12 meses, además, alcanzaron significación estadística la diabetes previa y la obesidad¹⁸.

Afortunadamente, la mortalidad de la PA es baja. Un estudio norteamericano que analizó un registro de casos de PA a lo largo de un período de 10 años encontró una tasa de mortalidad global del 2,1%. La mortalidad se asociaba lógicamente con la edad y la comorbilidad de los pacientes. Lo interesante, y a la vez preocupante, del estudio fue que se encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad en función de la raza, la región de residencia, el tamaño del hospital y la fuente de financiación del ingreso (Medicare, Medicaid u otros)¹⁹.

Prevención

La pancreatitis post-CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) es una complicación relativamente frecuente y potencialmente grave de la CPRE (2-15%). En los últimos años se han realizado esfuerzos para evitarla actuando de 3 modos fundamentalmente: antiinflamatorios no esteroideos rectales, *stents* pancreáticos y fluidoterapia intensiva. En la charla inaugural de una sesión de la AGA acerca de este tema, el Dr. Elmunzer informó sobre los estudios actualmente en marcha sobre este campo. Alertó además sobre los riesgos de los *stents* pancreáticos, que resumió como: posibles complicaciones de intentos fallidos de colocación, sobrecostes, aumento de dosis de radiación, cambios en el epitelio del ducto pancreático y necesidad de realizar gastroscopia para su retirada en aproximadamente el 10% de los casos. En esa misma sesión se presentaron los resultados de 2 ensayos aleatorizados doble ciego. En el primero, sobre el papel de la hidratación enérgica para prevenir la PA post-CPRE, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 3.600 ml de Ringer lactato desde 2 h antes de la CPRE hasta 22 h después de esta, o una cantidad del mismo suero calculada en función del peso (método Holiday-Segar). La tasa de PA post-CPRE y la gravedad de estas fueron similares en ambos grupos. Lo mismo ocurrió al seleccionar a los pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis post-CPRE²⁰. La aplicabilidad del estudio es limitada en nuestro medio, pues los pacientes > 65 años o los que tenían insuficiencia renal o cardíaca fueron excluidos del estudio.

El segundo ensayo, cuyos resultados preliminares fueron presentados también en esta sesión, comparaba la eficacia

de la intervención farmacológica para prevenir la PA post-CPRE (que consistía en indometacina rectal, nitratos sublinguales e hidratación intensa con Ringer lactato) frente a las mismas medidas más la colocación de un *stent* pancreático. El estudio incluyó 190 pacientes de alto riesgo de PA post-CPRE. Ambos grupos presentaron una tasa similar de PA, en torno al 14%. Además, tampoco hubo diferencias significativas en el número de PA graves y en la estancia hospitalaria. La principal conclusión de este estudio es que la adición de *stent* pancreático a las medidas farmacológicas no aporta beneficios al paciente²¹.

La exclusión de pacientes con riesgo bajo para PA post-CPRE de muchos estudios limita la extensión de sus conclusiones a la práctica clínica habitual. En un estudio retrospectivo, con cerca de 2.000 pacientes en cada brazo, se comparó la tasa de PA post-CPRE con la utilización de indometacina rectal y sin ella. Los pacientes tratados con indometacina tuvieron significativamente menos PA post-CPRE, con una *odds ratio* del 0,34% (intervalo de confianza del 95%, 0,23-0,50) y el porcentaje de moderadas o graves fue también significativamente menor. Similares resultados se obtuvieron al analizar diferentes indicaciones y en el subgrupo de pacientes con riesgo alto²² (fig. 1).

Las estatinas están entre los medicamentos más prescritos en todo el mundo. En los últimos años se ha postulado que los pacientes que las reciben podrían tener un menor riesgo de sufrir PA. En un estudio retrospectivo se analizó la incidencia de PA en 2 cohortes pareadas de pacientes, con más de 6.000 casos en cada una. En una de ellas, los pacientes consumían estatinas y en la otra no. No se observaron diferencias en la tasa de PA entre ambos grupos²³. Otro estudio, también retrospectivo, encontró una tasa menor de necrosis entre 144 pacientes con PA que consumían estatinas frente a otro grupo pareado por el índice de propensión (*propensity score*), aunque no hubo diferencias significativas en los porcentajes de leves, moderadas y graves²⁴.

Tratamiento

La fluidoterapia en la PA, tanto en su cantidad como en su composición, es desde hace años motivo de debate. En cuanto al volumen, se presentaron los resultados de un estudio aleatorizado y controlado, con 60 pacientes, que comparaba la hidratación agresiva frente a una pauta moderada en la PA. Se definió hidratación agresiva como la administración de un bolo de 20 ml/kg seguidos de 3 ml/kg/h y la hidratación moderada como un bolo de 10 ml/kg y posteriormente 1,5 ml/kg/h. En ambos grupos, el suero utilizado fue Ringer lactato. Los pacientes con 2 o más criterios de SIRS y las pancreatitis graves fueron excluidos. Si en cualquier momento presentaban aumento de hematocrito, urea o creatinina, se les asignaba la pauta agresiva independientemente de la aleatorización. El objetivo inicial era valorar el tiempo hasta que el paciente podría empezar a comer. Los pacientes del grupo de hidratación agresiva tuvieron una mejoría clínica significativamente más rápida. En el grupo de hidratación moderada hubo el doble de casos de SIRS que en el de hidratación agresiva, pero no se alcanzó significación estadística²⁵. Otro interesante estudio aleatorizado y controlado puso el foco en el tipo de suero que

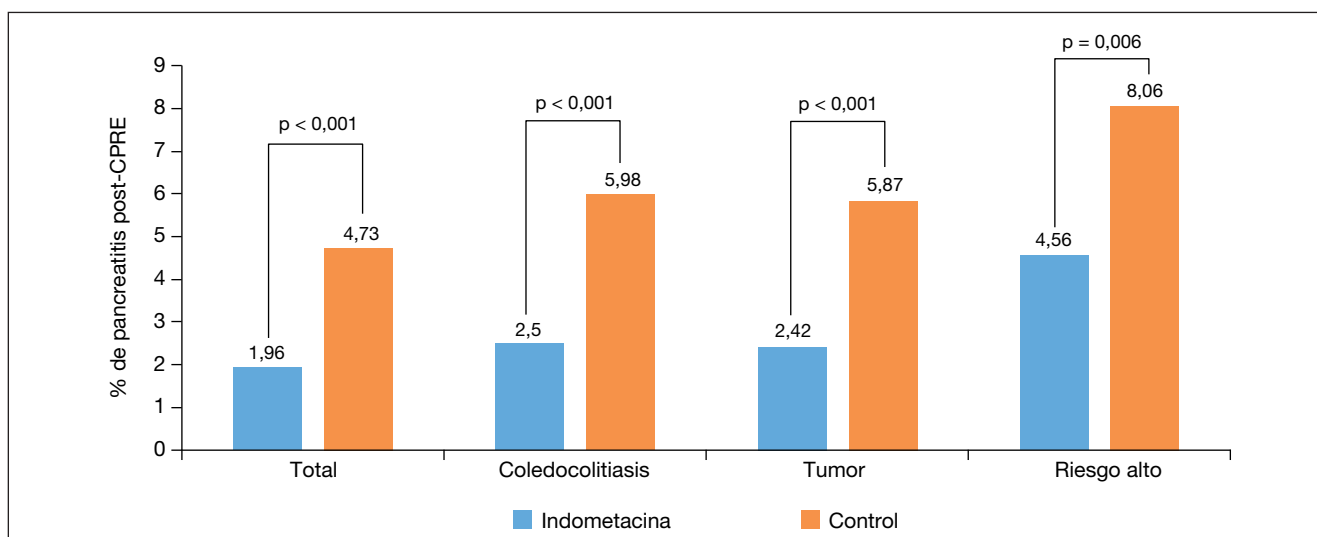


Figura 1 Tasa de pancreatitis aguda post-CPRE, con y sin utilización de indometacina rectal. Porcentajes globales, según diferentes indicaciones y en el subgrupo de pacientes con riesgo alto. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

hay que utilizar. Se aleatorizaron 40 pacientes a recibir sueroterapia con Ringer lactato o suero salino. La administración de Ringer lactato se asoció con valores significativamente menores de proteína C reactiva a las 48 y 72 h del ingreso y con menos desarrollo de SIRS. Sin embargo, el desarrollo de fallo orgánico, la estancia hospitalaria, la necesidad de ingreso en UCI y la mortalidad fueron similares en ambos grupos²⁶.

Con respecto a la nutrición, el abordaje tradicional que incluía el reposo intestinal o pancreático fue abandonado en las últimas guías clínicas. Sin embargo, no hay acuerdo en dichas guías sobre el momento ideal para reintroducir la nutrición enteral. Un trabajo presentado en el último congreso realizó una revisión de la bibliografía y un metaanálisis sobre este tema intentando responder a la cuestión de si la reintroducción precoz (< 48 h) de la nutrición enteral (por boca, sonda nasogástrica o nasoyeyunal) reducía la estancia hospitalaria sin aumentar la mortalidad, los síntomas digestivos o los reingresos. El estudio analizó 7 ensayos aleatorizados, no incluidos en las últimas guías. Los pacientes con reintroducción precoz tuvieron una estancia de 1,71 (2,34-1,08) días menor que los de la reintroducción más tardía. Y ello sin cambios en la mortalidad ni en la tasa de reingresos ni en el porcentaje de pacientes con síntomas digestivos²⁷. Entre los problemas metodológicos de este estudio está el hecho de que solo 2 de los estudios incluían pacientes con pancreatitis grave y que combinaba la dieta oral con otros tipos de nutrición enteral.

Otro estudio retrospectivo de una base de datos con casi 900.000 pacientes mostró nuevamente asociación entre el uso de nutrición parenteral y mayor estancia hospitalaria, más costes, mayor tasa de fallo orgánico y mayor mortalidad²⁸. Similares conclusiones se obtuvieron en otro estudio más pequeño que analizaba el tratamiento con antibióticos en PA moderadas y graves²⁹. Ambos estudios son descriptivos, lo cual no permite descartar que se trate en realidad de un fenómeno de causalidad inversa.

El tratamiento del dolor es uno de los pilares básicos en el manejo de la PA. Pese a que las últimas guías avalan la

utilización de mórficos, un estudio de la Universidad de Minnesota sugiere que el tratamiento con opiáceos en la PA recurrente en ratones puede aumentar significativamente el infiltrado inflamatorio crónico, los cambios fibróticos y la atrofia pancreática. La naltrexona, por el contrario, tenía efectos opuestos. Los autores alertan sobre una posible mayor progresión de la enfermedad con el uso de estos fármacos³⁰. Lógicamente son necesarios más estudios para avalar o rechazar esta hipótesis.

Hasta el momento no hay fármacos dirigidos directamente a tratar la PA. La familia de la proteínasina D está implicada en los procesos inflamatorios, de necrosis acinar y de activación enzimática que se producen en el contexto de una PA. Por ello se ha evaluado con éxito el papel de inhibidores de estas sustancias *in vitro*³¹ y en modelos experimentales de PA en ratas y ratones³². Otras sustancias testadas en modelos animales de PA son la IL-15³³ y los inhibidores de metaloproteinasas y desintegrinas³⁴, con resultados esperanzadores en ambos casos.

La práctica totalidad de las guías clínicas aconsejan la colecistectomía en el mismo ingreso en el caso de PA biliares. Sin embargo, un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo alerta sobre la posibilidad de complicaciones en pacientes con PA aparentemente leve, pero con necrosis no diagnosticada, cuando son colecistectomizados durante el mismo ingreso. Las tasas de fallo orgánico y de infección de la necrosis, así como la estancia hospitalaria, fueron significativamente mayores que las que presentaron los pacientes que también tenían necrosis que había pasado inadvertida y fueron colecistectomizados más adelante. Los autores estiman en un 7% la tasa de necrosis inadvertidas. Los factores asociados con su presencia fueron la leucocitosis y la presencia de SIRS³⁵.

Muchos de los estudios más arriba reflejados son estudios que analizan de forma retrospectiva casos de PA identificados en bases de datos con el código 577.0 de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su 9ª revisión (CIE-9). Un trabajo de la Clínica Mayo cuestiona ese método, porque, pese a su elevada especificidad (100%), su sensibilidad es

muy baja (44,1%), lo cual hace que se pierdan más de la mitad de los pacientes³⁶. Este hecho reafirma la necesidad de realizar estudios prospectivos que permitan identificar realmente los casos de PA, así como establecer relaciones de causalidad con credibilidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kamboj A, Hinton A, Hart P, Conwell D, Krishna SG. Mo1395 Epidemiology of Hospitalizations for Acute Pancreatitis in Patients With Chronic Pancreatitis: A Population-Based Analysis From 2002-2012. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S699-700.
- Fogel EL, Toth TG, Lehman GA, DiMagno MJ, DiMagno EP. Does endoscopic therapy favorably affect the outcome of patients who have recurrent acute pancreatitis and pancreas divisum? *Pancreas*. 2007;34:21-45.
- Evans AC, DeLany JP, Stello K, O'Keefe SJ, Papachristou GI, Whitcomb DC. Sa1478 Increased Serum Levels of Unsaturated Free Fatty Acids Are Associated With Disease Severity in Human Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S326.
- Wilson A, DeBlasio W, Rivers WM, Koutroumpakis E, Papachristou GI, O'Keefe SJ, et al. Sa1489 Acute Pancreatitis: Does Endothelial Cell Injury Determine the Transition From Systemic Inflammation to Multi-Organ Dysfunction Syndrome? *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S328.
- Campos TD, Vicente ACR, Campos VM, Duarte AC, Mastrosoza R, Santos BN. Su1402 Evaluation of Respiratory Parameters in 189 Patients With Acute Pancreatitis in a Single Center: How to Detect a Fire? *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1213.
- Samanta J, Singh S, Prasad R, Dhaka N, Arora SK, Aggrawal AN, et al. Mo1421 Elevated Levels of IL-6 and IL-8 Predict Development of Respiratory Failure in Patients With Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S708.
- Linares CRS, Attar BM, Trick W, Plata D, Jaiswal P, Wang Y, et al. Mo1416 Obesity Is an Independent Risk Factor for Persistent SIRS and AKI During a First Episode of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S706.
- Da B, Quezada M, Taheri N, Yu CY, Shulman I, Buxbaum JL. Mo1419 Health Burden of Obesity in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S707.
- Dhaka N, Samanta J, Reddy YR, Ashat M, Gupta V, Yadav TD, et al. Mo1406 Does Outcome of Isolated Extrapaneatitic Necrosis (EPN) in Patients With Acute Pancreatitis Differs From Both Pancreatic Parenchymal Necrosis (PPN) and EPN? Single Center Experience. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S703.
- Moran RA, Umapathy C, Yadav D, Robles EPC, Quesada-Vázquez N, Sampath K, et al. 295 The Microbiology of Infected Pancreatic Necrosis and Its Influence on Mortality, the International Multicenter Study of Infected Pancreatic Necrosis (ISPAN). *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S65.
- Trikudanathan G, Munigala S, Attam R, Kottapalli KC, Arain MA, Amateau SK, et al. Mo1402 Portal Vein Thrombosis (PVT) Is Associated With Poor Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis (AP) - A Nationwide Study of Hospitalized Patients in United States. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S701-2.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-11.
- Kwong W, Ondrejko A, Vege SS. Mo1393 Assessing the Definition of Moderately Severe Acute Pancreatitis - Time to Redefine? *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S699.
- Kwong W, Ondrejko A, Vege SS. 296 Identification of Predictors for Moderately Severe Acute Pancreatitis - The First Attempt Since Revision of Atlanta Classification in a Recent. Large, Consecutive, Directly Admitted Cohort. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S65-6.
- Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Trevino JM, Christein JD, Wilcox CM. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;145:583-90.e1.
- Garg PK, Meena D, Babu D, Padhan R, Dhingra R, Bansal V, et al. 1063 Endoscopic Versus Laparoscopic Drainage of Pancreatic Pseudocyst/Walled Off Necrosis: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S209.
- Chiang AL, Tapper EB, Thompson CC. 1064 Cost-Utility Analysis of Surgical and Endoscopic Management of Pancreatic Walled-Off Necrosis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S209-10.
- Machicado JD, Gougol A, Stello K, Owens G, Yadav D, Slivka A, et al. Mo1396 Quality of Life Is Significantly Impaired Following an Attack of Acute Pancreatitis: A Prospective Study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S700.
- Mossad D, Mustafa M, Markert RJ, Agrawal S. Mo1424 Predictors of In-Hospital Mortality in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S708-9.
- Chang AS, Pausawasdi N, Charatcharoenwitthaya P, Prachayakul V, Sriprayoon T, Kaosombattawattana U, et al. 1061 A Randomized, Controlled Trial of Aggressive Fluid Hydration for the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S209.
- Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Aliasgari A, Rahimi R, Faezian M, Amani M, et al. 1062 Non-Inferiority of Pharmacologic Prophylaxis vs. Pancreatic Duct Stenting for Prevention of Post-ERCP Pancreatitis - An Interim Report. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S209.
- Thiruvengadam N, Forde KA, Ma GK, Ahmad NA, Chandrasekhara V, Ginsberg GG, et al. Mo1391 Rectal Indomethacin Reduces Pancreatitis in Both High and Low-Risk Patients Undergoing ERCP. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S698.
- Martin DJ, Schmidt R, Mansi I. Mo1400 Statin Therapy Association With Acute Pancreatitis: An American Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S701.
- Lee PJ, Modha K, Chua T, Jang D, Lopez R, Stevens T. Mo1401 Statin Use Prevents Acute Necrosis in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S701.
- Buxbaum JL, Da B, Quezada M, Jani N, Mwengela D, Kelly TE, et al. 292 A Randomized Controlled Trial of Aggressive Versus Moderate Intravenous Hydration for Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S64-5.
- De-Madaria E, González-Camacho V, Herrera-Marante I, Quesada-Vázquez N, Sánchez-Marin C, Moreu-Martín R. 293 Lactated Ringers Solution Versus Normal Saline for Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis, a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S65.
- Shuster D, Vaughn V, Rogers M, Saint S, Chopra V. 297 Does Early Feeding Reduce Length of Hospital Stay in Acute Pancreatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S66.
- Roberts KM, McNabb-Baltar J, Hinton A, Conwell D, Krishna SG. Mo1420 Parenteral Nutrition is Associated with Higher Mortality, Hospital Associated Complications and Patient Safety Indicators in Acute Pancreatitis: the Results from the Nationwide Inpatient Sample 2008-2012. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S707-8.
- Bhat N, Ramaswamy PK, Yelsangikar A, Nagarajan K, Nagar A. Su1344 Antibiotic Use is Associated With Worse Outcomes in

- Patients With Moderately Severe or Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S499.
30. George J, Modi S, Barlass U, Giri B, Dixit A, Sareen A, et al. Sa1485 Morphine Worsens Pancreatic Injury in Models of Recurrent Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1: S328.
 31. Yuan J, Tan T, Tan G, Pandol S. Sa1480 Novel Small Molecule Inhibitors of Protein Kinase D Suppress NF- κ B Activation in In Vitro and In Vivo Experimental Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S326-7.
 32. Yuan J, Tan T, Tan G, Pandol S. Sa1479 Therapeutic Application of a Novel Small Molecule Protein Kinase D Inhibitor in Experimental Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1: S326.
 33. Manohar M, Venkateshaiah SU, Mahadevappa CP, Verma AK, Mishra A. Sa1483 A Protective Role of IL-15 in the Pathogenesis of Acute and Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S327.
 34. George J, Sareen A, Dixit A, Yuan Z, Modi S, Garg SK, et al. Sa1484 ADAM 10 & 17 Inhibition: A Therapeutic Strategy to Modulate Local and Systemic Inflammation in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S327.
 35. Kwong W, Vege SS. 294 Unrecognized Necrotizing Pancreatitis at Same Admission Cholecystectomy Is Associated With Worse Outcomes. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S65.
 36. Yang AL, Ondrejko A, Vege SS. Su1345 Accuracy and Limitations of ICD-9 Codes in the Identification of Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S499.