



## VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

### Páncreas y vía biliar. Pancreatitis aguda

Enrique de-Madaria

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

#### PALABRAS CLAVE

Pancreatitis aguda;  
Pronóstico;  
Tratamiento

**Resumen** Las conclusiones de los estudios más interesantes de la Digestive Disease Week 2011 respecto a la pancreatitis aguda (PA) se enumeran a continuación. Los sistemas pronósticos específicos de PA tienen una precisión moderada, que puede mejorarse mediante su combinación escalonada. La presencia de criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica parece tener mayor valor pronóstico que el sistema BISAP. El hematocrito inicial, la creatinina a las 24 h y el nitrógeno ureico en sangre a las 24 h predicen el desarrollo de necrosis pancreática. El antecedente de enfermedad cardiovascular podría predisponer a PA grave post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Se debe evitar la realización de una tomografía computarizada abdominal con intención pronóstica antes del segundo día de ingreso. La necrosectomía endoscópica podría asociarse a una menor estancia hospitalaria, similar frecuencia de éxito radiológico y probablemente una menor incidencia de complicaciones que la necrosectomía endoscópica. El tratamiento combinado de la necrosis pancreática organizada mediante drenaje endoscópico y percutáneo se asocia a buenos resultados a largo plazo. Los pacientes que reciben más de un tercio de la fluidoterapia de los primeros 3 días durante el primer día de evolución tienen mejor pronóstico. El parámetro determinado en urgencias que mejor predice unas necesidades aumentadas de fluidos es el recuento leucocitario.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Acute necrotizing  
pancreatitis;  
Prognoses;  
Treatment

#### The pancreas and the biliary tract. Acute pancreatitis

**Abstract** The present article reviews the conclusions of the most interesting studies on acute pancreatitis presented at Digestive Disease Week 2011. Specific prognostic systems for acute pancreatitis show moderate accuracy in predicting outcome, which may be improved by step-up combination rules. The presence of systemic inflammatory response syndrome seems to be a better marker of severity than the bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) score. Admission hematocrit, 24h creatinine and 24h BUN seem to predict the development of pancreatic necrosis. Cardiovascular disease may be associated with an increased risk of severe post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) acute pancreatitis. Prognostic abdominal computed tomography scan should be avoided until the second day of admission. Endoscopic

necrosectomy may be associated with shorter length of hospital stay, similar radiologic success and probably a lower incidence of complications than open necrosectomy. Combination therapy involving endoscopic plus percutaneous drainage is associated with good long-term outcomes. Outcome is better in patients who receive more than one third of their 72h total fluid therapy within the first 24h. The best predictor of a high need for fluid therapy in the first 48h is leukocyte count.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Epidemiología de la pancreatitis aguda

Se ha descrito que la incidencia de la pancreatitis aguda (PA) está aumentando en muchos países, como Estados Unidos. Una posible explicación es que haya un aumento en la frecuencia de las etiologías más comunes de la PA, como una mayor prevalencia de coledocistitis o alcoholismo. Se presentó un estudio en el que se valoraba si el aumento de incidencia de PA se correlacionaba con un aumento de la frecuencia de ingresos por coledocistitis sintomática, colecistectomía o se describía un aumento de consumo de alcohol<sup>1</sup>. Bases de datos hospitalarias poblacionales confirmaron un aumento en la incidencia de PA en un 23% desde 2000 a 2005. El aumento se produjo tanto a costa de PA biliar como por alcohol. Sin embargo, no se detectó un aumento similar de la prevalencia de alcoholismo o coledocistitis sintomática, por lo que las causas de este incremento son actualmente desconocidas.

## Pronóstico de la pancreatitis aguda

Desde los años setenta, con el desarrollo del índice de Ranson, se ha hecho un gran esfuerzo por encontrar un sistema pronóstico que prediga la evolución de los pacientes con PA desde estadios iniciales de la enfermedad. Mounzer et al<sup>2</sup> presentan una comparación de 9 sistemas pronósticos (criterios de síndrome de respuesta sistémica [SRIS], Harmless AP Score, Panc 3, Bedside Index for Severity in AP [BISAP], Pancreatitis Outcome Prediction, Ranson, Glasgow, APACHE II y el Japanese Severity Score) en una cohorte prospectiva de 256 pacientes. La variable de resultado fue el desarrollo de fallo orgánico persistente (> 48 h). El sistema con mayor área bajo la curva (AUC) fue el de Glasgow (AUC = 0,84). Los autores exploraron combinaciones de sistemas pronósticos, desde los más sencillos a los más complejos (de forma escalonada/ *step-up approach*), describiendo que más del 50% eran correctamente clasificados con la siguiente regla al ingreso: Glasgow  $\geq 1$ , APACHE II  $\geq 11$  y Japanese Severity Score  $\geq 2$  para la presencia de fallo orgánico. A las 48 h de ingreso se describe esta regla como la que clasifica correctamente a más del 90% de los pacientes: Glasgow  $\geq 1$ , APACHE II  $\geq 9$  y Japanese Severity Score  $\geq 3$  para la ausencia de fallo orgánico.

En otro estudio se comparó el valor predictivo del nuevo sistema pronóstico BISAP con el número de criterios del SRIS<sup>3</sup>. El sistema BISAP consta de 5 variables dicotómicas: nitrógeno ureico en sangre (BUN) > 25 mg/dl, alteración del

estado mental, más de 1 criterio de SRIS, edad > 60 años y derrame pleural. De forma prospectiva, se admitió a 284 pacientes. La presencia de 2 o más criterios de SRIS se correlacionó con un aumento de estancia hospitalaria, necesidad de unidad de cuidados intensivos (UCI), infección abdominal primaria, necrosis pancreática, colecciones agudas y fallo orgánico persistente, mientras que la presencia de 3 o más criterios de BISAP sólo se correlacionó con la necesidad de necrosis pancreática.

Basándose en 3 cohortes prospectivas de pacientes (877 pacientes en total con realización de tomografía computarizada [TC] con contraste), se valoró la capacidad de predicción del desarrollo de necrosis pancreática de diversos parámetros en urgencias y a las 24 h: hematocrito, creatinina y BUN<sup>4</sup>. En el análisis multivariante el hematocrito inicial (AUC curva ROC 0,61), la creatinina a las 24 h (AUC 0,64) y el BUN a las 24 h (AUC 0,68) se relacionaron de forma significativa a necrosis y se describieron unas complejas reglas basadas en estos parámetros que, de forma escalonada, conseguían un AUC en la curva ROC de 0,78.

La predicción de PA grave post-colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) fue abordada en un estudio de casos y controles<sup>5</sup>. Se identificaron más de 8.000 CPRE en un período de 12 años; 211 se complicaron con una PA, 22 de ellas graves. Se seleccionaron 348 controles que no desarrollaron PA. En el análisis multivariante, 6 variables predijeron el desarrollo de PA en general y se les asignaron puntos para establecer un modelo de riesgo: edad < 70 años (1 punto), género femenino (1 punto), no fumadores en el momento de la CPRE (2 puntos), sospecha de disfunción del esfínter de Oddi (1 punto), esfinterotomía pancreática (2 puntos) y canulación difícil o moderadamente difícil (3 puntos). Con ello, los autores proponen un modelo de riesgo de CPRE, de forma que a partir de 5 puntos la probabilidad de PA se acerca al 50%. La única variable que se mostró significativa en el análisis multivariante para la predicción de PA grave fue la presencia de enfermedad cardiovascular. Los autores atribuyen este efecto a la tendencia a la isquemia de estos pacientes. En otro estudio de casos y controles se describe que, en pacientes en los que se realiza manometría del esfínter de Oddi, el riesgo de PA posterior es mayor en aquellos con un BUN previo a la prueba  $\geq$  a 11 mg/dl (*odds ratio* = 1,5), sugiriendo que en estos casos se podría administrar fluidoterapia previa al procedimiento como profilaxis primaria<sup>6</sup>. El mismo grupo describe que una vez producida la PA post-CPRE, los cambios del BUN en las primeras 24 h y el cumplir al menos 2 criterios de SRIS predicen PA grave<sup>7</sup>.

El desarrollo de colecciones agudas, derrame pleural y necrosis pancreática son hechos de importancia pronóstica en la PA. La evolución de estas y otras complicaciones locales en TC sucesivos se evaluó en un estudio retrospectivo basado en una cohorte prospectiva (129 pacientes, 38 con > 2 TC)<sup>8</sup>. Casi todas las complicaciones estaban establecidas si se realizaba la TC a partir del segundo o tercer día de hospitalización, pero si se realizaba al ingreso en muchos casos se subestimaban complicaciones locales que más tarde aparecían en TC posteriores. La aparición de colecciones agudas, ascitis y derrame pleural se daba con frecuencia en pacientes sin necrosis pancreática.

En un estudio de casos y controles se comparó la evolución de PA por hipertrigliceridemia (n = 15) con la de PA biliar (n = 42)<sup>9</sup>. Los pacientes con PA por hipertrigliceridemia tuvieron de forma significativa mayor morbilidad, con mayor número de TC realizadas, mayor frecuencia de ingreso en UCI, complicaciones sistémicas y uso de nutrición parenteral.

## Tratamiento de la pancreatitis aguda

En la clasificación de Atlanta de la PA<sup>10</sup> se definía la necrosis pancreática como la falta de realce en la TC de al menos un 30% del páncreas tras la administración de contraste por vía intravenosa. También definía colección aguda y pseudoquiste. Sin embargo, hay una complicación de la PA no claramente definida en esta clasificación: la necrosis pancreática organizada (NPO) (*walled-off necrosis*), que consiste en una colección formada en el seno de una necrosis pancreática. La NPO está formada por material semisólido, lo que hace que sea difícil de drenar (fácil obstrucción del catéter, quedan restos en la cavidad que se pueden infectar). Clásicamente, el tratamiento de la NPO sintomática o infectada era la cirugía, que permite extraer los restos necróticos, pero están en auge las medidas mínimamente invasivas, como la necrosectomía endoscópica o en drenaje percutáneo o endoscópico seguido de cirugía mínimamente invasiva en caso de mala evolución<sup>11</sup>. En el Congreso Americano de Gastroenterología (Digestive Disease Week [DDW] 2011 se presentó un trabajo retrospectivo que comparaba los resultados de la necrosectomía quirúrgica (15 pacientes) y la endoscópica (12 pacientes)<sup>12</sup>. Ambos grupos eran similares en sus características basales (salvo que el grupo quirúrgico tuvo colecciones peor definidas). La estancia hospitalaria mediana fue significativamente más corta en el grupo endoscópico (6 frente a 11,5 días, p < 0,05). La resolución radiológica de las colecciones fue similar. No hubo mortalidad y sí una tendencia no significativa a menor incidencia de complicaciones en el grupo endoscópico (el 53,3 frente al 16,6%) y a mayor éxito clínico (el 83,4 frente al 66,6%).

La NPO se puede tratar con drenaje endoscópico y/ o percutáneo prolongado. Se ha descrito que asociar ambos previene el desarrollo de fístula pancreática externa y puede evitar la cirugía<sup>13</sup>. El mismo grupo presentó en el DDW 2011 los resultados a largo plazo del tratamiento combinado de la NPO<sup>14</sup>. Quince pacientes así tratados se siguieron una mediana de casi 900 días. Ocho pacientes tenían una desconexión del conducto de Wirsung por la necrosis (síndrome del conducto desconectado); en estos pacientes no se reti-

raron los drenajes endoscópicos (en 2 de ellos hubo migración espontánea). Un paciente falleció por una neoplasia no relacionada con la PA, 3 pacientes desarrollaron colecciones pancreáticas recurrentes, 2 tras la retirada del drenaje percutáneo (asociadas a estenosis del conducto de Wirsung) y en 1 a síndrome del ducto desconectado tras la migración del drenaje endoscópico. Estos casos se trataron de forma satisfactoria mediante endoscopia (CPRE/ drenaje). Ningún paciente precisó cirugía ni desarrolló fístula pancreática externa.

La fluidoterapia en PA se abordó en un estudio retrospectivo en el que se incluyó a 434 pacientes<sup>15</sup>. Se definió fluidoterapia agresiva precoz como aquellos pacientes que recibieron más de un tercio de la fluidoterapia total de los primeros 3 días durante el primer día (340 pacientes). El resto de los pacientes se consideraron como fluidoterapia tardía (94 pacientes). Los pacientes con fluidoterapia agresiva precoz presentaron con menor frecuencia criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en su evolución, menor fallo orgánico, menor frecuencia de ingreso en UCI y menor estancia hospitalaria. En otro estudio, realizado por nuestro grupo, análisis retrospectivo de estudio prospectivo (293 episodios de PA), se valoraron los parámetros que permiten, al ingreso hospitalario por PA, predecir qué pacientes precisarán mayores requerimientos de fluidoterapia<sup>16</sup>. Para ello se evaluó la capacidad predictiva de la creatinina, el BUN, el hematocrito y los leucocitos, y el número de criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica determinados en urgencias de estar por encima del percentil 75 de administración de fluidos en las primeras 48 h. La determinación que mejor predijo la necesidad de fluidoterapia abundante fueron los leucocitos (AUC 0,71), con un punto de corte de 14.000/mm<sup>3</sup>, dando una sensibilidad del 60% una especificidad del 77% un valor predictivo positivo del 48% y un valor predictivo negativo del 84%. Paradójicamente, el BUN no tuvo ninguna capacidad predictiva de necesidad de fluidoterapia abundante (AUC 0,48).

La adhesión a las guías de práctica clínica se valoró en un estudio retrospectivo con 63 pacientes. En general, al ingreso no se diferenció entre PA leve o grave, los pacientes con predicción de gravedad no fueron ingresados en UCI y no se dieron más fluidos en aquellos pacientes con mayor gravedad<sup>17</sup>.

## Conclusiones

Los sistemas pronósticos de evolución de PA tienen una precisión moderada en predecir fallo orgánico persistente. Para mejorar su efectividad podrían utilizarse reglas predictivas de forma escalonada<sup>2</sup>.

La presencia de criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica parece tener mayor valor pronóstico que el sistema BISAP<sup>3</sup>.

El hematocrito inicial, la creatinina a las 24 h y el BUN a las 24 h predicen el desarrollo de necrosis pancreática en pacientes con PA, aunque con precisión moderada, lo cual puede optimizarse mediante reglas predictivas realizadas de forma escalonada<sup>4</sup>.

El antecedente de enfermedad cardiovascular podría predisponer a PA grave post-CPRE<sup>5</sup>. Se ha propuesto un mo-

delo de riesgo para CPRE con 4 variables previas a la realización de la prueba y 2 variables propias de la técnica, pendiente de validación en otras cohortes de pacientes. Un BUN elevado podría asociarse a PA tras manometría del esfínter de Oddi<sup>6</sup>.

Se debe evitar la realización de una TC abdominal con intención pronóstica antes del segundo día de ingreso<sup>8</sup>.

La PA por hipertrigliceridemia podría tener una mayor morbilidad que la biliar<sup>9</sup>.

La necrosectomía endoscópica podría asociarse a una menor estancia hospitalaria, similar frecuencia de éxito radiológico y probablemente una menor incidencia de complicaciones que la necrosectomía endoscópica<sup>12</sup>.

El tratamiento combinado de la necrosis pancreática organizada mediante drenaje endoscópico y percutáneo se asocia a buenos resultados a largo plazo, evitando la cirugía y el desarrollo de fístula pancreática externa; la recurrencia de colecciones se asocia a estenosis o desconexión del conducto de Wirsung con migración de drenaje endoscópico<sup>14</sup>, complicación tratable mediante endoscopia.

Los pacientes que reciben más de un tercio de la fluidoterapia de los primeros 3 días durante el primer día de evolución tienen mejor pronóstico según un estudio retrospectivo<sup>15</sup>. Aun así, raramente se siguen las recomendaciones respecto a fluidoterapia en la práctica clínica<sup>17</sup>.

El parámetro determinado en urgencias que mejor parece predecir unas necesidades aumentadas de fluidos es el recuento leucocitario<sup>16</sup>, aunque su precisión es moderada.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Yadav D, Clarke K, O'Connell MR, Papachristou GI. What is causing the increase in incidence of acute pancreatitis (AP)? [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S384.
2. Mounzer R, Langmead CJ, Evans AC, et al. Admission clinical scores in predicting persistent organ failure in acute pancreatitis: a head-to-head comparison and design of novel step-up classification rules [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S11.
3. Talukdar R, Nechutova H, Clemens MA, Vege SS. Admission SIRS score is better than admission BISAP score in predicting adverse outcomes in patients with acute pancreatitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S381-2.
4. Papachristou GI, Wu BU, Bakker OJ, et al. Hematocrit, creatinine, and blood urea nitrogen in the assessment of pancreatic necrosis in acute pancreatitis: an international study [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S12.
5. Spaete JP, Saini SD, Ballard DD, et al. Pre-existing cardiovascular disease (CVD) predicts severe post-ERCP pancreatitis (SPEP) [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S12. 2011.
6. Cote GA, Schmidt SE, Imperiale TF, et al. Pre-Procedure BUN and Hct as predictors of post-ERCP pancreatitis (PEP) among patients with suspected sphincter of oddi dysfunction undergoing manometry [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S382.
7. Cote GA, Schmidt SE, Imperiale TF, et al. Early measures of hemoconcentration and inflammation are predictive of severe post-ERCP pancreatitis (PEP) among patients with suspected sphincter of oddi dysfunction undergoing manometry [abstract]. *Gastroenterology*. 140 5 Suppl 1:S383.
8. Nasr JY, Dasyam A, Sivka A, et al. Evolution of pancreatic and extrapancreatic findings in acute pancreatitis patients with serial cross-sectional studies [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S853.
9. Malhotra A, Shah AM, Tilluckdharry N, et al. Is the hospital course in hypertriglyceridemia-induced pancreatitis (HIP) different from that of gallstone pancreatitis (GSP)? [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S380-1.
10. 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.
11. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1491-502.
12. Spofford IS, Wu BU, Conwell D, et al. Endoscopic versus surgical necrosectomy for patients with symptomatic pancreatic necrotic collections: a retrospective cohort study [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S11.
13. Foss A, Gluck M, Irani S, et al. Combined endoscopic and percutaneous drainage of organized pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:79-84.
14. Foss AS, Gluck M, Irani S, et al. Results for dual modality versus percutaneous drainage for the treatment of symptomatic walled off pancreatic necrosis [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S12.
15. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, et al. The effect of early aggressive fluid resuscitation on morbidity and mortality in acute pancreatitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S12.
16. De-Madaria E, Moya-Hoyo N, Lopez-Font I, et al. Early predictors for the need for abundant fluid therapy in patients with acute pancreatitis [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S852-3.
17. Gupta S, Spaete JP, Ahuja NK, et al. Effect of guidelines on evaluation and treatment of acute pancreatitis (AP): association of fluid replacement  $\geq 3$  L/24 h and BUN decline of 5 mg/dl with less organ failure/local complications (POF/LC) and length of hospitalization (LOH) [abstract]. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S381.