

CAPITULO 472 ANEXOS

Pancreatitis aguda. Clínica.

Enciclopedia Cirugía Digestiva
F. Galindo y colaboradores

ANEXO 1

Pancreatitis aguda. Bases racionales para la desobstrucción biliar temprana.

Carlos Ocampo

Profesor Adjunto de Cirugía de la UBA
Jefe de Unidad de Cirugía en el
Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

En la actualidad, la relación entre litiasis y pancreatitis aguda biliar está firmemente establecida. En 1901, Opie ⁽⁹⁾, un estudiante de medicina y posteriormente anatomopatólogo del Johns Hopkins fue el primero que postuló que la pancreatitis era el resultado de la impacción de un cálculo en la ampolla de Váter. Este autor postuló la teoría del canal común, la misma establece que para producir pancreatitis aguda, el cálculo agresor debe impactarse en la ampolla dejando por arriba de la misma un canal común que permite el pasaje de bilis al conducto pancreático produciendo así la pancreatitis aguda.

La teoría del canal común, aunque atractiva, ha recibido numerosas críticas y en los últimos años varios

estudios clínicos y experimentales no han podido confirmarla. Estudios anatómicos mostraron que la comunicación entre el conducto pancreático y la vía biliar es generalmente muy corta (26mm) para permitir el reflujo de bilis en el conducto pancreático. Además, aun en el evento de una comunicación anatómica existente, dado que la presión de la secreción pancreática excede la presión biliar, es más probable que se produzca el reflujo pancreático que el biliar. Experimentos realizados en el oposum, un modelo animal que es anatómicamente factible para probar la hipótesis del canal común, ha revelado que ni el canal común, ni el reflujo biliopancreático son requeridos para el desarrollo de pancreatitis aguda necrotizante ⁽⁴⁾. En resumen, aunque la teoría del canal común no está actualmente aceptada, el concepto de pancreatitis producida por la obstrucción de la ampolla de Vater por un cálculo, con la consecuente inflamación pancreática, permanece intacta.

OCAMPO C.: Pancreatitis aguda: Bases racionales para la desobstrucción biliar temprana. Enciclopedia Cirugía Digestiva. F. Galindo y colab. www.sacd.org.ar Tomo IV, Cap. 472, pág. 1-6.

Para causar pancreatitis, el cálculo necesita migrar de la vesícula, atravesar la vía biliar e inducir una obstrucción temporaria de la ampolla. Esta obstrucción biliopancreática es actualmente aceptada como el gatillo para la producción de una pancreatitis biliar. En la mayoría de los casos la obstrucción biliopancreática es transitoria ya que el cálculo responsable de la pancreatitis pasa rápidamente al duodeno (migración litiásica transpapilar), en los restantes persiste la obstrucción biliopancreática. Esta obstrucción biliopancreática persistente se debe a la continua presencia del cálculo en la vía biliar o en la ampolla, o a la disfunción del esfínter de Oddi, después de la migración litiásica transpapilar. Para demostrar la migración litiásica transpapilar en pacientes con pancreatitis aguda, Acosta y Ledesma ^(1,2), estudiaron la presencia de litiasis en el tamizado de la materia fecal. Comprobaron que más del 70% de los pacientes con pancreatitis aguda tenían litiasis en materia fecal, a diferencia del grupo control en los cuales sólo el 10% tenían litiasis en el tamizado de materia fecal.

Bases racionales para la desobstrucción biliar temprana

La gran pregunta en pancreatitis aguda biliar es si el cálculo impactado en la papila solamente inicia el ataque de pancreatitis aguda o ese cálculo también contribuye a la progresión de la inflamación pancreática. Una explicación de la patogénesis de la pancreatitis aguda biliar severa es que la obstrucción biliar persistente fomenta la inflamación pancreática progresiva. Para

apoyar este concepto numerosos estudios clínicos y experimentales han mostrado que la duración de la obstrucción biliopancreática se correlaciona con la severidad de la injuria pancreática. Acosta, por ejemplo, ha dicho que la obstrucción ampular persistente es el único factor que agrava la inflamación pancreática. Esta hipótesis implica que hay una ventana de oportunidad para liberar la obstrucción del conducto pancreático ante que la inflamación pancreática se desarrolle en una enfermedad sistémica que afecta a órganos distantes. Consecuentemente, las bases racionales para la intervención endoscópica temprana en pancreatitis aguda biliar está basada en la hipótesis que la liberación temprana de la obstrucción biliopancreática limita la progresión de la injuria pancreática. Para que la desobstrucción temprana endoscópica tenga efecto debe hacerse dentro de la ventana terapéutica, esto es dentro de las 72 horas de iniciado el ataque. Para probar esta hipótesis se han realizado estudios prospectivos randomizados comparando la desobstrucción biliopancreática temprana versus el tratamiento conservador ⁽³⁾.

Estudios prospectivos randomizados

El primer estudio prospectivo randomizado en pancreatitis aguda biliar fue el de Kelly ⁽⁶⁾ en 1988. Un total de 165 pacientes con sospecha de pancreatitis aguda biliar fue estratificado de acuerdo a la severidad y randomizado para cirugía temprana (< 48hs) o cirugía diferida. La cirugía temprana no afectó a los

pacientes con enfermedad leve, pero se asoció a un significativo incremento de la morbilidad (83% vs 18% en el grupo de cirugía tardía) y mortalidad (48% vs 12%) en pacientes con enfermedad severa. Posteriormente, se argumentó que estos efectos desalentadores de la liberación quirúrgica de la obstrucción biliar eran debidos en parte a la morbilidad de la cirugía. La atención fue puesta entonces, en el manejo endoscópico menos invasivo. Hasta la actualidad se han publicado 4 trabajos prospectivos randomizados que evalúan la utilidad de la desobstrucción biliar mediante CPRE (colangiografía endoscópica retrógrada) en pancreatitis aguda biliar.

1) Neoptolemos ⁽⁷⁾ : en este trabajo se randomizaron 121 pacientes a CPRE (dentro de las 72 hs de admisión) o a tratamiento conservador. Aunque no hubo diferencias en pacientes con enfermedad leve, en pacientes con enfermedad severa tratados con CPRE mostraron una marcada reducción en la morbilidad (24 vs 61% en el grupo conservador) junto con una significativa reducción en la estadía hospitalaria (9,5 vs 17 días). Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad (2% vs 8% en el grupo control). Las principales críticas a este trabajo es que incluye pacientes con colangitis aguda y la CPRE se realizó a las 72 horas del ingreso y no del inicio de los síntomas.

2) Fan ⁽⁴⁾ en 1993 publicó un trabajo en donde se randomizaron 195 pacientes para CPRE temprana (dentro de las 24 horas del ingreso) versus tratamiento conservador. No hubo diferencias en la mortalidad y

morbilidad entre los grupos. Sin embargo, en un análisis de subgrupos de pacientes con litiasis coledociana, se demostró que la CPRE reduce las complicaciones de la sepsis biliar. La principales críticas de este trabajo son que incluye pacientes con pancreatitis no biliar y no excluye pacientes con colangitis aguda.

Tanto en el trabajo de Neoptolemos ⁽⁷⁾ como el de Fan ⁽⁴⁾, la morbilidad fue reducida en pacientes con enfermedad predicha severa tratados con endoscopia. Sin embargo, en los dos trabajos existe una alta proporción de pacientes con colangitis aguda. En el trabajo de Neoptolemos ⁽⁷⁾ de 20 pacientes con enfermedad predicha como severa que recibieron CPRE, 12 tenían litiasis coledociana y de estos 5 (40%) tenían colangitis aguda coexistente. En el trabajo de Fan ⁽⁴⁾, 50% de los pacientes predicha como severa y tenían litiasis coledociana tenían colangitis aguda. Permanece en duda, si los beneficios clínicos observado en ambos trabajos fueron debido a la liberación de la obstrucción pancreática o al drenaje de la colangitis aguda coexistente.

3) Folsch ⁽⁵⁾: En este trabajo, se estudió el beneficio de la CPRE temprana en pacientes con pancreatitis aguda biliar que no presentan evidencia de obstrucción biliar o colangitis aguda. Este estudio mostro un tendencia firme con incremento de la mortalidad en el grupo invasivo (11% vs 6%). Este hallazgo junto con un incremento de las complicaciones respiratorias (12% vs 4%) en el grupo invasivo hizo que se detuviera prematuramente el estudio. La principal crítica de este trabajo es que excluye a los pacientes con obstruc-

ción biliar, que son los que teóricamente tienen mayor riesgo de desarrollar inflamación pancreática progresiva por obstrucción biliar persistente.

4) Oría⁽¹⁰⁾: En este trabajo realizado en el hospital Cosme Argerich (Buenos Aires, Argentina) se estudió la utilidad de la CPRE en pacientes con pancreatitis aguda biliar y obstrucción biliopancreática. Este trabajo se focalizó en pacientes con obstrucción biliar, dado que éstos teóricamente están en riesgo de injuria pancreática progresiva.

El objetivo de este trabajo fue investigar si la desobstrucción ampullar decrece la morbilidad, medida como la incidencia de fallas orgánicas y la incidencia de complicaciones locales. La población estudiada fueron pacientes ingresados por guardia, dentro de las 48 horas desde el inicio del ataque de pancreatitis aguda biliar y sin tratamiento previo. Se incluyeron 103 pacientes con signos ecográficos (vía biliar > 7mm) y clínicos (Bilirrubina total 1,2 mg%) de obstrucción biliar. Los criterios de exclusión fueron colangitis aguda, otras causas de pancreatitis y contraindicación para la intervención endoscópica temprana. Se randomizaron a esfinterotomía endoscópica 51 pacientes y a tratamiento conservador 52 pacientes. Se realizó la esfinterotomía endoscópica dentro de las 48 horas de iniciado los síntomas y se excluyeron los pacientes con colangitis aguda. La incidencia de litiasis coledociana fue de 72% en el grupo de esfinterotomía endoscópica y de 40% en el grupo conservador al momento de la cirugía electiva. No hubo diferencias significa-

tivas entre los grupos ni en la morbilidad (incidencia de complicaciones sistémicas y/o locales de la pancreatitis aguda) ni en la mortalidad. Dos pacientes en el grupo conservador necesitaron una CPRE, uno por colangitis aguda y otro por elevación persistente de la bilirrubina.

En el cuadro 1 se resume los resultados de los 4 trabajos prospectivos randomizados sobre tratamiento endoscópico temprano en pancreatitis aguda. En resumen, en el trabajo de Neoptolemos⁽⁷⁾ la endoscopia redujo la morbilidad solamente en pacientes con enfermedad predicha como severa. En el trabajo de Fan⁽⁴⁾ la morbilidad fue reducida en el grupo endoscópico por la reducción de la sepsis biliar; en el trabajo de Folsch⁽⁵⁾ se excluyeron los pacientes con obstrucción biliar y no hubo beneficios con la endoscopia. En el trabajo de Oría⁽¹⁰⁾ solamente se incluyen pacientes con obstrucción biliopancreática y no hubo beneficios con la endoscopia. Una de las diferencias más importante entre este estudio y los otros es la selección de pacientes. En el trabajo de Neoptolemos⁽⁷⁾ se incluyen pacientes con o sin colangitis aguda. En el trabajo de Fan 35% de los pacientes no tenían pancreatitis aguda biliar. En el estudio de Folsch⁽⁵⁾ se excluyeron los pacientes con obstrucción biliar. En el trabajo de Oría y colaboradores se incluyó solo pacientes con obstrucción biliar, este es un subgrupo de pacientes con alto riesgo de injuria pancreática progresiva. En este grupo se tiene el más alto porcentaje (72%) de litiasis coledociana entre los trabajos previos, y el más bajo (2%) porcentaje de colangitis aguda. En contraste con los otros trabajos, el grupo

Autor	Incremento de la mortalidad	Disminución de la morbilidad	Disminución de las complicaciones locales	Incremento de las complicaciones sistémicas
Neoptolemos (7)	NO	SI	NO	NO
Fan (4)	NO	NO	NO	NO
Folsch (5)	NO	NO	NO	NO
Oría (10)	NO	NO	NO	NO

Cuadro 1: Análisis de 4 trabajos prospectivos randomizados sobre CPRE en pancreatitis aguda biliar

de pacientes estudiados es más homogéneo constituido con solo pacientes con litiasis vesicular, sin colangitis aguda, con menos de 48 hs desde el inicio del ataque y con parámetros clínicos de obstrucción biliar. La población estudiada provee una gran oportunidad para probar la eficacia de la intervención endoscópica temprana para limitar la inflamación pancreática progresiva. Los resultados, sin embargo, fallan, en proveer evidencia que la intervención endoscópica temprana reduce la morbilidad o mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda biliar y obstrucción biliopancreática.

Estrategia de manejo

En base a la evidencia expuesta se infiere que:

1) la mayoría de la litiasis que inician un ataque de pancreatitis aguda pasan espontáneamente (migración litiásica transpapilar),

2) la persistencia de la litiasis en la vía biliar no contribuye por si misma a la persistencia o al agravamiento de la inflamación pancreática y

3) los eventos que determina la severidad del ataque en pancreatitis aguda biliar son determinados en forma muy

temprana. Si existiese esa ventana de oportunidad terapéutica (el momento de oro); es probable que ya haya pasado al momento que el paciente ingresa al sistema de salud.

Los pacientes con pancreatitis aguda biliar admitido durante las 48 horas desde el inicio del ataque de acuerdo al examen clínico, laboratorio e imágenes pueden ser puestos en una de tres categorías:

1) un pequeño subgrupo de pacientes tienen colangitis aguda coexistente, una indicación de intervención endoscópica temprana por sí mismo,

2) pacientes sin signos clínicos ni radiológicos de obstrucción bilio-pancreática, en este subgrupo de pacientes un estudio randomizado previo, el trabajo de Folsch ⁽⁵⁾, mostró que no existe beneficio con el uso de la intervención endoscópica temprana y

3) un tercer subgrupo que muestran parámetros clínicos y radiológicos de obstrucción biliopancreática persistente, sin evidencia de colangitis aguda. En este grupo de pacientes, de acuerdo al trabajo de Oría y colaboradores, si la colangitis aguda puede excluirse en forma segura, la intervención endoscópica temprana no es mandatoria y no debe considerarse una indicación estándar.

Bibliografía

- 1) ACOSTA JM, LEDESMA CL: Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974;290:484–487.
- 2) ACOSTA JM, ROSSI R, GALLI OM, PELLEGRINI CA, SKINNER DB: Early surgery for acute gallstone pancreatitis: evaluation of a systematic approach. *Surgery* 1978;83: 367–370.
- 3) 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;128:586–590
- 4) CARR-LOCKE DL: Role of endoscopy in gallstone pancreatitis. *Am J Surg* 1993;165: 519–521.
- 5) FAN ST, LAI EC, MOK FP, LO CM, ZHENG SS, WONG J: Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:228–232.
- 6) FOLSCH UR, NITSCHKE R, LUDTKE R, HILGERS RA, CREUTZFELDT W: Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237–242.
- 7) KELLY TR, WAGNER DS: Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery* 1988; 104:600–605
- 8) NEOPTOLEMOS JP, CARR-LOCKE DL, LONDON NJ, BAILEY IA, JAMES D, FOSSARD DP: Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholan-giopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988;2:979–983.
- 9) OPIE EL: The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat-necrosis. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1901;12:19–21.
- 10) ORIA A, CIMMINO D, OCAMPO C, SILVA W, KOHAN G, ZAN-DALAZINI H, SZELAGOWSKI C, CHIAPPETTA L: Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 245:10–17