

PANCREATITIS AGUDA

HUGO ZANDALAZINI

Médico Cirujano del Servicio de Cirugía del Hospital Argerich de Buenos Aires y Docente Adscripto de Cirugía en la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

CARLOS OCAMPO

Jefe de Unidad Cirugía General en el Hospital Argerich de Buenos Aires y Docente de Cirugía en la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

La pancreatitis aguda es una respuesta inflamatoria inespecífica del páncreas a diversas injurias, que puede lesionar no sólo al propio páncreas, sino también a tejidos vecinos y órganos a distancia. Según la gravedad del ataque el páncreas puede curar ad integrum o con secuelas, como estenosis ductal, hipertensión ductal segmentaria o con insuficiencia endocrina y exócrina. La gran mayoría de los ataques de pancreatitis aguda (70 a 80) son secundarios a litiasis biliar y en menor medida a la ingesta de alcohol. En el 20 a 30 % restante, las causas son múltiples e incluso la causa no puede identificarse (idiopática). El aumento de la utilización de técnicas endoscópicas sobre la papila en los últimos años, para el diagnóstico y tratamiento de patologías biliopancreáticas genero un incremento del número de pancreatitis agudas secundarias a estos procedimientos.

ANATOMIA PATOLOGICA

Se describen dos formas anatomopatológicas de lesión pancreática aguda; la edematosa y la necrohemorrágica. En realidad ambas representan solo los extremos de un amplio espectro de lesiones. En la forma edematosa, macroscópicamente el páncreas aparece aumentado de tamaño por el edema. Es característica la ausencia de necrosis intraglandular o extraglandular. Pueden observarse focos de citoesteatonecrosis (aunque pueden faltar). Microscópicamente predomina el edema con infiltración de células inflamatorias (polimorfonucleares). Aunque pueden existir pequeñas áreas de necrosis acinar, no se evidencian trombos arteriales ni venosos.

La forma necrohemorrágica, también llamada necrotizante, se caracteriza macroscópicamente por un aumento difuso de la consistencia glandular ocasionada por edema pancreático y extrapancreático. Los tejidos necróticos presentan un aspecto de color gris o pardo negruzcos ocupando extensiones variables de la glándula y tejidos grasos vecinos. La citoesteatonecrosis es abundante y existe hemorragia intrapancreática o extrapancreática. No es infrecuente que lesiones necróticas peripancreáticas rodeen una glándula casi sana o, a la inversa, que una glándula necrótica

se asocie con escasas lesiones peripancreáticas. Microscópicamente, se observan necrosis de coagulación focal o difusa de áreas acinares, trombosis vasculares y hemorragia.

Lesiones de órganos vecinos y distantes

Tanto el estómago, como el duodeno y el colon por su inmediata vecindad con el páncreas, pueden sufrir lesiones graves durante la pancreatitis, al participar del proceso inflamatorio pancreático. No es infrecuente, que la necrosis peripancreática extensa infiltre tanto la pared gástrica posterior, como la pared interna del duodeno, la raíz del mesenterio y el ángulo esplénico del colon; así como también la circulación esplácnica.

Según el grado de infiltración de la necrosis, pueden ocurrir perforaciones digestivas y hemorragias graves.

Las lesiones de órganos distantes se observan en los ataques graves y pueden afectar cualquier órgano. Los pulmones, los riñones y la mucosa del aparato digestivo son por su frecuencia y gravedad los más importantes. En la autopsia de pacientes fallecidos durante la primera semana de un ataque grave de pancreatitis aguda, los pulmones presentan edema intraalveolar e intersticial, agregación leucocitaria y trombosis capilar hialina. Cuando la muerte ocurre después de la primera semana, predominan las membranas hialinas, mientras que superados los 15 días la lesión dominante es la organización fibrosa de las membranas y del tejido intersticial. En los riñones, lo más común es observar lesiones tubulares agudas. Las erosiones múltiples son las lesiones más frecuentes en la mucosa del tubo digestivo y pueden afectarlo desde el esófago hasta el recto.

PATOGENIA

La activación enzimática en el interior de la glándula pancreática, en lugar de la luz duodenal constituye el primer eslabón de la inflamación pancreática, cualquiera sea la etiología del ataque. Este fenómeno se conoce como activación ectópica. Sin embargo, aun se discute si el sitio de la activación ectópica es en el interior de la célula acinar o en el intersticio glandular, e incluso se desconoce si el lugar de dicha activación puede variar según la etiología del ataque. En la pancreatitis aguda de etiología biliar se supone que el

mecanismo patogénico predominante es obstructivo. La migración de cálculos hacia el duodeno a través de la papila es hasta ahora el único factor desencadenante conocido de la pancreatitis aguda². El cálculo migrador obstruye temporalmente la papila durante su paso, puede generar reflujo biliopancreático o hipertensión ductal. En el primer caso, la bilis podría activar el jugo pancreático en el conducto (activación prematura ductal) y secundariamente difundir al intersticio glandular, donde se iniciaría la pancreatitis. En el segundo caso, la obstrucción completa del conducto, asociada a la estimulación aguda del páncreas, generarían un aumento brusco de la presión ductal y ruptura canalicular con extravasación enzimática (activación intersticial). Los dos mecanismos patogénicos señalados fueron propuestos por Opie¹¹ en 1901 y se han mantenido vigentes hasta la actualidad. Sin embargo, ninguno de los dos explica en forma adecuada la activación enzimática. El mecanismo de activación ductal por reflujo biliar es difícil de aceptar dado que la presión ductal pancreática es habitualmente superior a la presión biliar. Tampoco es claro cómo la ruptura canalicular por hipertensión ductal podría activar el jugo pancreático en el intersticio.

Observaciones en microscopía electrónica realizadas en modelos experimentales de pancreatitis aguda con hipertensión ductal, determinan que las primeras alteraciones detectadas ocurren en el interior de la célula acinar (activación intracelular), lo que descartaría la hipótesis de activación enzimática en el conducto pancreático o en el intersticio. La activación sería el resultado de un trastorno en el transporte intracelular de los gránulos de zimógeno. El bloqueo de la exocitosis de los gránulos de zimógeno por hipertensión ductal, origina su fusión con enzimas lisosomales en el interior de la célula (colocalización). Como consecuencia, hidrolasas como la catepsina B podrían activar el tripsinógeno e iniciar la cascada inflamatoria. Sin embargo, esta hipótesis se ha sido cuestionada y por lo tanto difícil de aceptar, ya que el pH intracelular ácido es desfavorable para la activación de cualquier enzima; y a su vez la célula acinar es muy resistente a la acción enzimática.

Otras etiologías denominadas genéricamente obstructiva son las anomalías congénitas de los conductos, los tumores periampulares, la disfunción del esfínter de Oddi y las parasitosis que invaden los conductos biliar y pancreático. En estos casos la pancreatitis podría desencadenarse a través de los mismos mecanismos patogénicos analizados en la migración litiásica (hipertensión ductal y reflujo biliopancreático).

La patogenia de la pancreatitis aguda alcohólica se desconoce y por esta razón muchos niegan su identidad y la consideran un episodio agudo en el marco de una pancreatitis crónica no diagnosticada. La isquemia parece que es factor patogénico predominante en la pancreatitis aguda secundaria a la cirugía con circulación extracorpórea y en la pancreatitis que ocurre como hipotermia severa. La pancreatitis del hiperparatiroidismo parece que esta relacionada con los niveles del calcio ionizado intracelular. Este me-

canismo también podría ser un cofactor en la pancreatitis poscirugía con circulación extracorpórea donde la administración intravenosa de calcio en ocasiones puede ser excesiva.

La patogenia de la pancreatitis secundaria a procedimientos endoscópicos probablemente es multifactorial. Pueden concurrir factores mecánicos (espasmo esfinteriano poscaululación), químicos (tipo y concentración del contraste utilizado), hidrostáticos (presión de inyección) y térmicos (acción del electro cauterio).

Los mecanismos patogénicos de la pancreatitis por drogas se desconocen. En el caso de los estrógenos se invocó la hipertrigliceridemia que estas drogas desencadenan en pacientes con hiperlipoproteinemia familiar. A su vez, tampoco es claro el mecanismo por el cual las dislipemias provocan pancreatitis aguda.

La denominada pancreatitis postraumática no es una inflamación pancreática aguda verdadera. La falta de lesiones anatomopatológicas características prueba la ausencia de activación enzimática intraglandular. Sin embargo, cuando el traumatismo produce una ruptura ductal de importancia, la difusión retroperitoneal de líquido pancreático puede generar retroperitonitis con necrosis tisular.

FISIOPATOLOGIA

Durante muchos años las lesiones locales y a distancia de la pancreatitis aguda se consideraron una consecuencia directa de la activación enzimática. Se argumentaba que las enzimas proteolíticas y lipolíticas digerían localmente el páncreas y tejidos vecino; luego, al pasar a la circulación, digerían órganos distantes. Esta teoría de autodigestión tríplica se reemplazó recientemente por otra que considera las lesiones locales y distantes como la consecuencia de una respuesta inflamatoria descontrolada a la lesión pancreática. Esta respuesta inflamatoria comenzaría por la acción local de neutrófilos y monolitos atraídos al páncreas por la lesión enzimática inicial. La estimulación de estas células genera gran cantidad de mediadores inflamatorios primarios (citoquinas) y secundarios (radicales libres de oxígeno, factor activador plaquetario, derivados del ácido araquidónico). Cuando existe sobreproducción de mediadores, el foco inflamatorio local se amplifica y la necrosis tisular determina mayor activación enzimática y se cierra el círculo vicioso. Cuando por su magnitud, la inflamación local se descontrola, pasa a nivel sistémico, donde nuevamente se amplifica por el reclutamiento de células proinflamatorias fijas a los tejidos de órganos distantes. De esta manera, las lesiones distantes tampoco son la consecuencia de una acción enzimática directa sino la amplificación sistémica de la inflamación local.

Es precisamente una respuesta inflamatoria hiperintensa lo que caracteriza al ataque grave de pancreatitis aguda. Algunos enfermos no sobreviven a ella y mueren en pocas

horas por falla cardiovascular o en pocos días por disfunción orgánica múltiple. Por otro lado, los sobrevivientes a una respuesta inflamatoria hiperintensa sufren, a causa de ella, alteraciones graves en los mecanismos de homeostasis que influyen negativamente en la evolución posterior. Las principales consecuencias secundarias de una inflamación hiperintensa son: a) inmunosupresión, b) respuesta inflamatoria desmesurada ante un nuevo estímulo, c) presencia de falla orgánica u órganos o solo parcialmente recuperados y d) déficit de granulocitos.

La inmunosupresión parece estar especialmente mediada por las interleuquinas 4, 10, 11 y 13. Se manifiesta por inhibición en la actividad de los linfocitos T y B, consecuente anergia y aumento de la susceptibilidad a cualquier tipo de infección. La reactivación desmesurada de la respuesta inflamatoria ante un nuevo estímulo, generalmente la infección de las lesiones necróticas, parece que es la consecuencia de una carga excesiva de las células proinflamatorias una vez atenuada la respuesta inflamatoria inicial. Esta reactivación inflamatoria puede generar una inflamación sistémica aun mayor que la lesión pancreática y puede ser rápidamente mortal, ya que actúa sobre órganos con falla o parcialmente recuperados. Finalmente, el déficit de granulocitos es un hecho que se comprueba con facilidad durante las curaciones de los operados por infección local que sufrieron una respuesta inflamatoria temprana hiperintensa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de pancreatitis aguda se apoya en un trípo-de conformado por la clínica, el laboratorio y las imágenes. Sobre la base de la sospecha de inflamación pancreática durante el interrogatorio y el examen físico, el diagnóstico de orienta por el hallazgo de hiperamilasemia y finalmente se confirma mediante la ecografía o tomografía computada.

PRESENTACION CLINICA

Clínicamente, el ataque de pancreatitis aguda puede ser tan leve que la sintomatología desaparece en pocas horas o tan grave que puede desarrollar fallas de órganos que terminen con la vida del paciente en pocos días.

Con fines prácticos la evolución clínica del ataque puede ser dividida en dos períodos.

El primero, característico del ataque clínicamente grave se manifiesta por las denominadas complicaciones sistémicas tempranas, o sea las disfunciones y fallas de los distintos órganos (riñón, pulmón, hígado) y sistemas (circulatorio, coagulación). Existen numerosas evidencias de que las complicaciones sistémicas tempranas son la consecuencia de una respuesta inflamatoria inespecífica, originada por la injuria pancreática y transmitida al nivel sistémico por cito-

quinas y otros mediadores. El segundo período, o de las complicaciones locales, resulta de la evolución de la necrosis intra y extraglandular. Clínicamente puede manifestarse durante la segunda semana del ataque, enlazándose con la respuesta inflamatoria temprana; o lo que es más frecuente, puede manifestarse durante la tercera o cuarta semana.

Examen físico

Los síntomas mas frecuentes al ingreso son el dolor epigástrico y los vómitos. La intensidad del dolor es muy variable, en la gran mayoría de los casos es muy intenso y requiere analgesia, otras veces puede ser leve e incluso faltar.

La ictericia puede ser un signo de aparición al ingreso y la causa más frecuente en ataques leves es la obstrucción litiasica de la papila. En los ataques graves lo habitual es que la ictericia sea el resultado de una falla hepática temprana.

La extravasación retroperitoneal de sangre origina dos signos característicos de pancreatitis aguda aunque muy infrecuentes: el signo de Cullen, en el que se presenta una coloración rojo azulada de la piel periumbilical, causada por la presencia de sangre en el ombligo difundida desde el retroperitoneo por el ligamento redondo; y el signo de Grey – Turner, en el que la coloración de tegumentos antes descrita, se desarrolla en el dorso y flancos provocada por la difusión de sangre desde el espacio pararenal posterior al espacio subperitoneal retroperitoneo.

Superadas las 72 hs de iniciado el ataque, el cuadro clínico es menos característico debido a la desaparición el dolor y los vómitos. En los ataques graves los signos y síntomas que predominan son aquellos que reflejan las disfunciones o fallas orgánicas.

Un signo tardío del examen físico es la presencia de una masa dura, extendida transversalmente en el epigastrio y denominada flemón pancreático. Por lo general corresponde a los tejidos pancreáticos y peripancreáticos inflamados. Esta masa aparece en el 30 al 50 % de los ataques graves. En ocasiones, una colección líquida de gran tamaño puede manifestarse en este período por una masa palpable.

Laboratorio

El aumento de la amilasa sérica total (más de dos veces el valor normal) sugiere inflamación pancreática en toda situación clínica compatible. Sin embargo la amilasa puede ser normal pese a existir pancreatitis aguda. Esta situación puede observarse en tres circunstancias: 1) cuando el intervalo entre el comienzo del ataque y la determinación es superior a 48 hs, 2) en casos de pancreatitis alcohólica (30 a 40 %) y 3) cuando existe suero lechoso. La amilasa sérica es inespecífica, por lo que puede verse aumentada en múltiples afecciones intraabdominales y extraabdominales, en ausencia de inflamación pancreática. Para evitar falsos positivos puede utilizarse y para el diagnóstico el dosaje de lipasa sérica, ya que tiene la ventaja que no se eleva en situa-

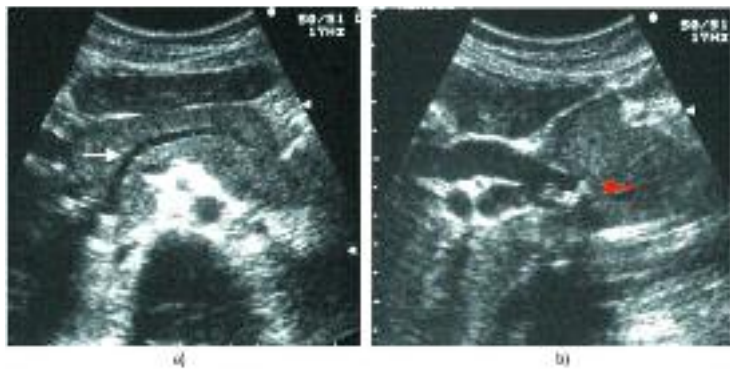


Fig. 1. Ecografías que muestran a) agrandamiento difuso del páncreas con dilatación del Wirsung (flecha blanca) y b) dilatación de la vía biliar distal por cálculos (flecha roja).



Fig. 2. Ecografía a las 48 hs de iniciada una pancreatitis aguda biliar. Se evidencia a) agrandamiento de páncreas y b) una colección líquida retrogástrica (flecha).

ciones que son causa de falsos positivos de la amilasa, tales como la parotiditis, la cetoacidosis diabética y el embarazo ectópico. Otra ventaja es que persiste elevada más tiempo que la amilasa, lo cual facilita el diagnóstico de los casos que consultan tardíamente. Sin embargo comparte con la amilasa algunos falsos positivos como la úlcera perforada, la apendicitis aguda, la trombosis mesentérica y la obstrucción intestinal.

Métodos por imágenes

El diagnóstico morfológico de inflamación pancreática debe confirmarse mediante el uso de métodos por imágenes como la ecografía y la topografía computada. En la actualidad, la radiología convencional es de escaso valor, solo la presencia de un ileo regional o un derrame pleural pueden orientar hacia una inflamación del páncreas.

Ecografía

Es el método inicial para el diagnóstico de inflamación pancreática. Con el uso de técnicas especiales de relleno gástrico y duodenal con líquido, con un operador experimentado la sensibilidad diagnóstica alcanza el 80 % y la especificidad el 90%. El diagnóstico ecográfico de pancreatitis se basa en la presencia de signos pancreáticos o directos (cambios de tamaño, forma y ecogenicidad) y peripancreáticos o indirectos (colecciones líquidas). El agrandamiento de la glándula y los

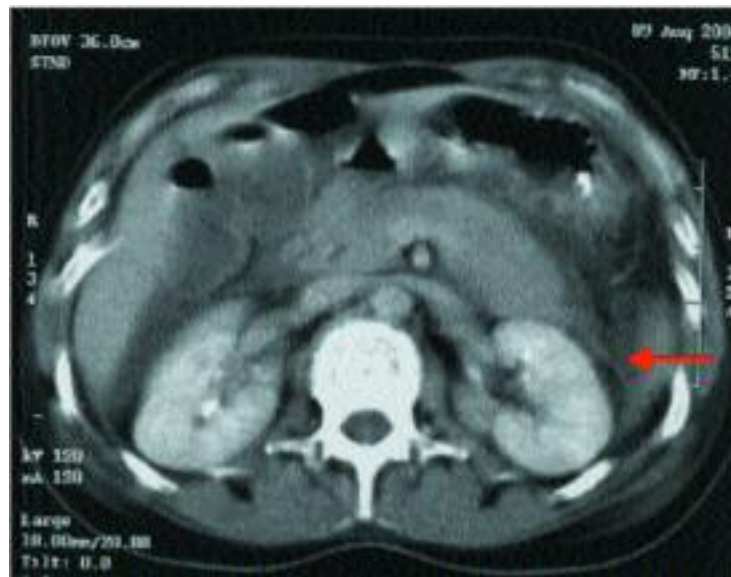


Fig. 3. Tomografía computada de abdomen realizada al ingreso de una pancreatitis aguda con fines diagnósticos. Se evidencia engrosamiento de la fascia pararenal anterior izquierda (flecha).

cambios en su forma como así también de la ecogenicidad, son signos frecuentes pero de valor relativo por su gran variabilidad entre sujetos normales. Ahora bien, si se detecta un páncreas aumentado de tamaño y deformado en una situación clínica compatible, es suficiente para confirmar el diagnóstico (Fig 1). La visualización del páncreas netamente separado de los tejidos circundantes ya sea por la interposición de una lámina líquida o por diferencias marcadas de ecogenicidad, es un signo muy específico. La presencia de colecciones líquidas bien definidas es común en los ataques graves; pueden localizarse en cualquier espacio retroperitoneal, aunque lo hacen más frecuentemente en el retrogástrico y pararenal anterior izquierdo (Fig. 2). Estas colecciones por su localización retroperitoneal tienen gran valor diagnóstico.

La ecografía es el método de elección para investigar la presencia de patología biliar durante el ataque. El hallazgo de una vía biliar distal de 7 mm o más de diámetro, en enfermos con litiasis vesicular, sugiere fuertemente una obstrucción litiásica de la papila. Así mismo la disminución brusca del calibre de la vía biliar, detectada en ecografías seriadas luego del inicio del ataque, es un signo muy específico de migración transpapilar del cálculo.

Tomografía computada

Este método debe utilizarse con fines diagnósticos solo cuando la ecografía no puede identificar adecuadamente al páncreas, es decir ante el fracaso de la ecografía. Los signos tomográficos diagnósticos son similares a los de la ecografía, y consisten en el aumento del tamaño del páncreas, la irregularidad de sus bordes, la heterogeneidad del parénquima, y la presencia de colecciones líquidas. Sin embargo, la tomografía supera a la ecografía en la sensibilidad diagnóstica, ya que puede identificar signos mínimos de inflamación



Fig. 4. Tomografía computada dinámica de abdomen que muestra ausencia de perfusión (necrosis) a nivel de cuerpo y cola del páncreas (flechas).

como el engrosamiento de la fascia de Gerota (Fig 3).

El valor actual de la tomografía computada reside en su capacidad para identificar la forma anatomopatológica (edematosa y necrótica) del ataque. Para ello es necesario realizar una tomografía dinámica. Esta requiere para su realización la administración de contraste en bolo por vía intravenosa, para intensificar los sectores glandulares preservados y diferenciarlos de los sectores necróticos, ya que estos no pueden captar el contraste (Fig. 4). A su vez permite definir el tipo de lesión peripancreática, el número y localización de los espacios afectados (Fig. 5). Por las razones antes mencionadas, el valor de la tomografía computada en la pancreatitis aguda es principalmente pronóstico (véase pronóstico), y debe utilizarse en todos los ataques graves. Para lograr este propósito el momento óptimo para su realización es más allá del cuarto día, cuando ya se han definido claramente las lesiones pancreáticas y peripancreáticas.

PRONOSTICO

La pancreatitis aguda es una patología cuya severidad y forma evolutiva son difíciles de predecir. Las mismas dependen de varios factores como la respuesta inflamatoria inicial, la etiología del ataque, la extensión y topografía de la necrosis, la presencia de infección secundaria y la reserva fisiológica individual del paciente. En series de pacientes no seleccionados, aproximadamente el 65 al 75% de los ataques son leves, el 25 al 30% graves y menos del 5% fulminantes. En este último grupo la muerte sobreviene en pocas horas o días por falla multiorgánica, desencadenada por una respuesta inflamatoria inicial a la injuria pancreática intensa y descontrolada. La mortalidad del grupo de pacientes con pancreatitis leve es usualmente menor a 2%, mientras que la del grupo de pacientes con pancreatitis gra-

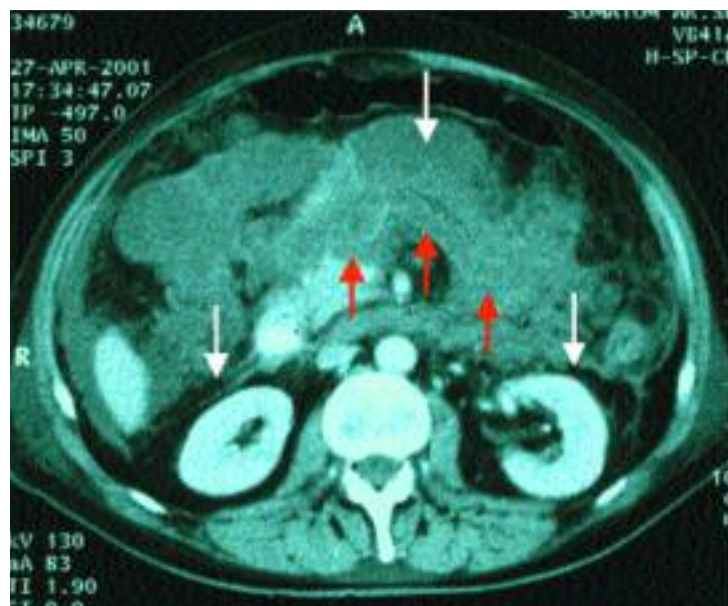


Fig. 5. Tomografía computada dinámica de abdomen realizada a los 5 días del inicio de la pancreatitis aguda. Se evidencia necrosis pancreática (flechas rojas) y peripancreática (flechas blancas) que ocupa varios espacios retroperitoneales.

ve (no fulminante) es de 15 a 30%. En este grupo la muerte ocurre tardíamente por complicaciones locales de la necrosis pancreática y peri pancreática.

Pronosticar la gravedad de la pancreatitis aguda significa predecir cuales ataques evolucionaran rápidamente a la curación y cuales desarrollaran complicaciones locales tempranas o tardías. Numerosos signos clínicos y sistemas que emplean criterios múltiples se han utilizado para pronosticar la gravedad del ataque inicial, aunque solo algunos demostraron su eficacia.

El empleo de un método pronóstico tiene gran utilidad practica por tres razones: 1) la identificación de un ataque grave obliga a la interacción inmediata del enfermo en terapia intensiva para prevenir o tratar rápidamente las complicaciones sistémicas tempranas; 2) la identificación de un ataque leve permite evitar un tratamiento medico agresivo y costoso; 3) los resultados de cualquier terapéutica solo pueden ser analizados cuando los enfermos han sido clasificados tempranamente con un método pronóstico reconocido.

Signos clínicos

Los llamados signos clínicos de gravedad (taquicardia mayor de 90 mm Hg, signo de Cullen o de Grey-Turner) tienen escaso valor pronóstico. Si bien la presencia de cualquiera de ellos es muy específica de un ataque grave, su sensibilidad es muy baja, ya que ninguno está presente en más de 50% de los ataques graves.

Marcadores aislados de laboratorio

Numerosos marcadores de laboratorio han sido usados como factores pronósticos. Existe nutrida bibliografía, aunque contradictoria, sobre el valor de la proteína C reactiva, el tripsinógeno pancreático activado, la fosfolipasa A₂ y la a₁-ma-

croglbulina. A causa que su determinación esta fuera del alcance de muchos laboratorios de urgencia y su eficacia no es superior a la de los sistemas que emplean criterios múltiples su utilidad ha caído progresivamente en el descrédito.

Sistemas que emplean criterios múltiples

Estos sistemas fueron desarrollados con el propósito de comparar resultados y evaluar estrategias terapéuticas en poblaciones seleccionadas de pacientes. Posteriormente su aplicación se extendió a pacientes individuales para el pronóstico de gravedad.

Los signos de Ranson, Glasgow y el Apache II son los más utilizados. Los mismos evalúan específicamente la respuesta inflamatoria temprana y por ende son de especial utilidad para identificar los enfermos que desarrollaran tempranamente disfunciones orgánicas. Asimismo, dada la importancia de esa respuesta sobre la evolución tardía del ataque, los sistemas clínicos también pueden predecir la incidencia y la gravedad de las complicaciones locales.

Sistema de Ranson y Glasgow

El primero descripto y aun el más utilizado es el de Ranson (1976), que combina 11 datos recogidos al ingreso y durante las primeras 48hs de la admisión del paciente (Tabla 1). Estos datos reflejan destrucción celular (deshidrogenasa láctica, transaminasas); respuesta inflamatoria (leucocitosis, hiperglucemia, hipocalcemia) y lesión endotelial (a través de la valoración del secuestro líquido, descenso de la pO₂ y el hematocrito). A las 48 hs, la presencia de 0 a 2 signos señala que el ataque es leve, de 3 a 6 es grave y más de 7 fulminante.

Posteriormente el grupo de Glasgow modificó el sistema propuesto por Ranson, e incluyó en el mismo 8 criterios. La recolección de estos datos se realiza también dentro de las 48hs y 3 o más de estos criterios positivos se asocian con un mal pronóstico. El problema que presentan estos sistemas es que para categorizar al paciente se necesitan 48hs.

Sistema de Apache II

El sistema Apache II tiene eficacia pronóstica similar al de Ranson y su repetición durante el curso de la enfermedad permite monitorear la recuperación o el deterioro clínico. A su vez tiene la ventaja de categorizar al paciente en el momento del ingreso y la presencia de 8 o más criterios positivos del Apache II identifica adecuadamente los ataques graves.

La obesidad se asocia con un pronóstico desfavorable en los pacientes con pancreatitis aguda. Los pacientes que tienen un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25 tienen mayor riesgo de desarrollar no solo complicaciones respiratorias sino también más probabilidades de morir durante el ataque de pancreatitis aguda¹². La inclusión de este parámetro al sistema de Apache mejora el valor predictivo de este sco-

Al ingreso	Etiología biliar	Etiología no biliar
Edad (años)	> 70	> 55
Leucocitosis(mm ³)	> 18000	> 16000
Glucemia (mg ⁰ %)	> 220	> 200
LDH (UI/L)	> 400	> 350
GOAT (UI/L)	> 120	
	> 120	
Durante las primeras 48hs		
Descenso del hematocrito (puntos del porcentaje)	> 10	> 10
Elevación de la urea (mg ⁰ %)	> 2	> 5
Calcio (mg ⁰ %)	< 8	< 8
PO ₂ arterial (mm Hg)	--	< 60
Deficit de bases (mEq/L)	> 5	> 4
Secuestro líquido (L)	> 4	> 6

Tabla 1. Criterios pronósticos de Ranson

re para estratificar la severidad de los enfermos. El IMC se calcula en el momento de la admisión dividiendo el peso en Kg. por la estatura del paciente en metros. Al incluir este parámetro al sistema pronóstico original se lo denomina Apache O (obesidad) y otorga 1 punto extra al score cuando el IMC es de 25-30 y 2 puntos cuando el IMC es mayor de 30.

Criterios morfológicos

La tomografía computada dinámica ha sido empleada con fines pronósticos por su capacidad para diferenciar a la forma edematosa de la necrótica. El sistema más utilizado es el de Baltahazar (Fig. 7) que evalúa el porcentaje de necrosis glandular y la extensión peripancreática de las lesiones. A mayor extensión de necrosis glandular y mayor número de espacios peripancreáticos afectados, mayor probabilidad de infección pancreática local y de seudquistes. Sin embargo la tomografía realizada tempranamente carece de valor a causa de la lenta evolución de las lesiones necróticas, cuyo daño definitivo, tanto intrapancreático como extrapancreático sólo puede evaluarse a fines de la primera semana del ataque.

Punción peritoneal

Es un método de obtención rápida y eficacia similar a los criterios múltiples. Se extrae líquido intra abdominal por punción o punción lavado peritoneal y se compara el color con una tabla calorimétrica. Cuanto más oscuro es el líquido mayor será la gravedad del ataque. Debido al riesgo de lesión intestinal este método esta contraindicado en caso de íleo o laparotomías previas.

ASPECTO	SCORE	SUMA	NECROSIS	SCORE
Normal	A	0	0	0
Páncreas de contorno irregular, aumentado de tamaño en forma difusa	B	1	< 30%	2
B + alteración de la densidad peripancreática	C	2+	30 - 50%	4
B, C + 1 colección peripancreática no definida	D	3	>50%	6
B, C + 2 colecciones peripancreáticas no definida	E	4		

Tabla 2. Sistema tomográfico de Balthazar (rango de 0 - 10)

EVALUACION DE LOS SISTEMAS PRONÓSTICOS

La gravedad de un ataque de pancreatitis aguda depende de la presencia temprana de las llamadas complicaciones sistémicas (insuficiencia respiratoria, renal, cardiovascular, hepática) y de la aparición.

Tardía de complicaciones locales de la necrosis pancreática o peri pancreática (infección y pseudoquiste). Si bien a mayor gravedad sistémica temprana, mayor posibilidad de complicación local tardía, esta relación no es constante; de hecho, ataques inicialmente leves pueden desarrollar complicaciones tardías por necrosis local, y a la inversa, ataques tempranamente graves pueden cursar sin complicaciones. Por lo tanto sería ideal contar con un sistema pronóstico que pueda predecir con exactitud no solo la gravedad temprana, sino también el desarrollo de complicaciones tardías. Desafortunadamente la falta de un sistema único que presente estas características hace necesario utilizar una combinación de dos sistemas de eficacia demostrada para cumplir con estos propósitos.

Los signos de Ranson son especialmente eficaces para pronosticar la gravedad temprana del ataque, hasta el extremo de que es excepcional que un enfermo con menos de 3 sig-

nos positivos desarrolle fallas orgánicas o requiera internación terapia intensiva. En cambio, la tomografía dinámica, realizada después de los 7 días, es el método más adecuado para el pronóstico tardío. Cuanto mayor es el grado de necrosis, mayor será la posibilidad de complicación local.

Utilizando en Hospital Argerich de Buenos Aires, los signos de Ranson al ingreso y la tomografía computada dinámica luego de la primera semana del inicio de la enfermedad, se evaluó el riesgo en 50 enfermos operados por necrosis infectada¹⁶. En la Tabla 3 se puede observar que a igual extensión de la necrosis pancreática, la máxima mortalidad ocurrió en los pacientes que ingresaron con 5 o más signos de Ranson. Por el contrario, en el grupo con menos de 5 signos, la mortalidad fue baja aun cuando la necrosis era extensa.

TRATAMIENTO

La casi totalidad de los ataques leves curan rápidamente con medidas simples que consisten en supresión de la ingesta oral, analgesia e hidratación intravenosa. En casos de etiología litiasica, la cirugía biliar se puede realizar durante la misma internación. De la misma forma los ataques mo-

EXTENSON GLANDULAR DE LA NECROSIS	SIGNOS DE RANSON AL INGRESO					
	MENOS DE 5			MAS DE 5		
	Nºtotal de casos	vivos	muertos	Nºtotal de casos	vivos	muertos
Menor del 30%	18	15	3	1	1	0
Del 30 al 50%	21	18	3	2	0	2
Mayor del 50%	4	4	0	4	1	3
	43	37	6 (13%)	7	2	5 (74%)

Tabla 3. Pronóstico de mortalidad en la necrosis pancreática infectada

derados, sin respuesta inflamatoria significativa, pueden ser, al menos inicialmente, tratados en el piso de internación general. En cambio, los pacientes con ataques graves deben ser internados en terapia intensiva a la brevedad.

MANEJO DEL ATAQUE GRAVE

En la pancreatitis aguda grave existen medidas terapéuticas que han demostrado su eficacia para el tratamiento inicial de los pacientes con pancreatitis aguda grave. Se han intentado además, con resultados menos alentadores, otras modalidades de tratamiento destinadas a limitar la lesión pancreática o bloquear la respuesta inflamatoria actuando en el origen de estos eventos.

MEDIDAS DE EFICACIA TERAPÉUTICA PROBADA

Prevención y tratamiento de las fallas orgánicas y la isquemia pancreática

La primera medida es tratar agresivamente la hipovolemia mediante la administración intravenosa de líquidos y prevenir la hipoxia mediante la administración de oxígeno. Dado que la hipovolemia severa que ocurre durante las primeras 24 horas de la pancreatitis aguda afecta significativamente la circulación esplácnica, no es aventurado especular que la lesión pancreática puede empeorar notablemente por isquemia si la reposición líquida no es temprana y enérgica. Hoy se considera que un traslado tardío de estos pacientes a terapia intensiva puede hacer perder la única ventana terapéutica sobre la microcirculación pancreática.

La inestabilidad hemodinámica y el secuestro líquido elevado muchas veces obliga a métodos invasivos de monitoreo. El catéter de Swan-Ganz es especialmente útil durante el período inicial de reanimación para guiar la reposición líquida y la administración de drogas inotrópicas. Tampoco se debe dudar en indicar tempranamente la entubación endotraqueal y la asistencia respiratoria mecánica. Esto permite la administración de altas concentraciones de oxígeno y la reducción del trabajo respiratorio.

La insuficiencia renal se debe tratar rápidamente con hemodiálisis para permitir la administración adecuada de líquidos y de nutrientes. Otras medidas incluyen la aspiración gástrica continua, la protección de la mucosa gástrica, el monitoreo de los factores de la coagulación y la reposición de calcio en caso de que sea necesario. La analgesia es de importancia debido al intenso dolor del ataque grave. El empleo de morfina o sus derivados es lo más indicado, aunque también se aconseja recurrir a la analgesia epidural continua.

Antibióticoterapia

Estudios recientes indican que la administración temprana de antibióticos disminuye el riesgo de infección local se-

cundaria. Solamente el imipenem, la ciprofloxacina y la ofloxacina demostraron que penetran en el tejido pancreático en concentraciones útiles y cubren la flora habitual de la infección pancreática²⁻³⁻⁴⁻¹³⁻¹⁴. Dado que el objetivo es la profilaxis, la antibiótica terapia se debe iniciar una vez que la ecografía o la tomografía computada determinan el diagnóstico de colecciones o de necrosis pancreática.

Nutrición

Teniendo en cuenta que la realimentación por vía oral es una posibilidad muy remota en el ataque grave, desde el comienzo se debe considerar la necesidad de contrarrestar el hipercatabolismo con una nutrición adecuada⁹. Es habitual comenzar con alimentación parenteral una vez superado el desequilibrio hemodinámico y metabólico de los primeros tres o cuatro días. Cuando se restablece el tránsito intestinal, se debe probar la tolerancia a la alimentación enteral a través de un catéter nasoyeyunal. De hecho, la alimentación enteral se debe preferir sobre la parenteral por su efecto protector sobre la barrera mucosa intestinal. La hipótesis reciente de que la alimentación enteral, desde el comienzo mismo del ataque, disminuye la incidencia de infección secundaria aún se debe investigar. Por otro lado, la disfunción intestinal y el íleo severo imposibilitan la alimentación enteral en los ataques más graves.

MEDIDAS DE EFICACIA TERAPÉUTICA NO PROBADA

Limitación de la lesión pancreática

La interrupción de la cadena inflamatoria en su origen, o sea, en la lesión enzimática inicial, es históricamente la forma de tratamiento más investigada en la pancreatitis aguda. El tratamiento antienzimático se intentó mediante aprotinina, gabexato y otras antienzimas sin que ninguna mostrara utilidad⁶. Tampoco resultó útil la inhibición de la secreción exócrina mediante somatostatina, glucagón o calcitonina¹⁷.

Bloqueo de la respuesta inflamatoria

Dado que tanto la gravedad inicial como la tardía esta en relación directa con la magnitud de la respuesta inflamatoria temprana, es comprensible que la forma de tratamiento actualmente más investigada sea la modulación farmacológica de esa respuesta. Tanto la inhibición de mediadores proinflamatorios (TNF, IL-1, IL-6, factor activador plaquetario) como la administración de mediadores antiinflamatorios (IL-10) se ensayaron experimentalmente en la pancreatitis aguda con resultados contradictorios. Es probable que, en el futuro, un conocimiento más claro sobre la fisiopatología de la cascada inflamatoria permita un bloqueo eficaz de la respuesta inmune sin consecuencias adversas ulteriores.

Desordenes de la microcirculación del páncreas en la pancreatitis aguda:

Evidencias experimentales y clínicas determinan que alteraciones de la microcirculación pancreática desempeñan un papel importante en la patogénesis de la pancreatitis aguda. Por este motivo, se ha sugerido que la hemodilución isovolémica con dextrán protege la circulación pancreática. Sin embargo la evidencia a favor de esta terapéutica es mayoritariamente experimental y aún no existen estudios controlados que la avalen.

Papilotomía endoscópica

Durante los últimos años ha cobrado vigencia la hipótesis que en la pancreatitis aguda biliar, la desobstrucción temprana de la papila mediante una papilotomía endoscópica, podría limitar la injuria pancreática y la inflamación subsecuente. Tres estudios prospectivos randomizados han investigado esta hipótesis. El primero, realizado en Leicester¹⁰, concluyó que la endoscopia temprana con eventual papilotomía mejoraba el pronóstico de los ataques graves. El segundo, realizado en Hong Kong⁷, no halló diferencias significativas cualquiera fuese la gravedad del ataque y concluyó que la endoscopia temprana prevenía la infección biliar grave. El tercero realizado en Alemania⁸, tampoco halló diferencias significativas entre los grupos pero observó un aumento en la incidencia de complicaciones respiratorias en los pacientes tratados con endoscopia.

En estos tres trabajos existen graves fallas de diseño. A pesar de que se sabe que el tratamiento de la colangitis aguda es el rápido drenaje, tanto el estudio de Leicester como el de Hong Kong incluyeron al ingreso pacientes con colangitis aguda. En este estudio el 41% de los ataques graves de pancreatitis se asociaban con colangitis aguda, es comprensible que la endoscopia temprana haya sido beneficiosa. Por su parte, el 35% de los ataques de pancreatitis en el estudio de

Hong Kong eran secundarios a patologías tales como dislipemia, ascariasis y alcohol; y a su vez se incluyeron las colangitis aguda. Finalmente, el estudio alemán excluye no solo las colangitis sino también a todo paciente con ictericia obstructiva. Esto constituye un hecho insólito, ya que son los pacientes con ictericia obstructiva al ingreso los más propensos a presentar una obstrucción papilar y por ende a beneficiarse con la endoscopia temprana.

Se desprende del análisis anterior que ninguno de los tres estudios ha abordado directamente la hipótesis en cuestión; esto es, si la desobstrucción temprana de una papila litiasica mejora el pronostico de la pancreatitis aguda biliar. Por lo tanto para investigar esta hipótesis es necesario diseñar un modelo para identificar la obstrucción litiasica de la papila y monitorizar su evolución. En 1988 el grupo de trabajo de los autores describió un modelo ecográfico basado en el monitoreo de las modificaciones del diámetro de los conductos biliar y pancreático durante la obstrucción y migración litiasica¹³. Más recientemente Acosta y col.¹ describieron otro modelo basado en signos clínicos tales como la desaparición del dolor, la disminución de la bilirrubina y la aparición de bilis en la sonda nasogástrica. En 1991 publicamos una serie de pacientes con pancreatitis y obstrucción litiasica de la papila al ingreso estudiados mediante nuestro modelo ecográfico. En 23 casos la obstrucción papilar persistió entre 27 y 144 horas después del ingreso (media: 54 horas). Ninguno de los pacientes presento evidencias de empeoramiento clínico, salvo uno que desarrolló colangitis y fue operado de urgencia. Esta experiencia sugiere que no existe correlación entre la duración de la obstrucción papilar y la gravedad del ataque, sin embargo se trata de una serie pequeña y no controlada¹². En conclusión no existen aun evidencias sustanciales que apoyen la indicación de una endoscopia temprana en la pancreatitis aguda biliar. Se requieren nuevos estudios randomizados que enfoquen solo en el paciente con obstrucción papilar litiasica y excluyan los casos de colangitis aguda asociada.

BIBLIOGRAFIA

- ACOSTA JM, PELLEGRINI CA, SKINNER DB : Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. *Surgery*. 88:118-125,1980.
- ACOSTA J.M., LEDESMA C.L.: Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N. England. J. Med.* 290; 484 – 497, 1974.
- BASSI C: Infected pancreatic necrosis. *Int J Pancreatol*, 1994; 16:10.
- BASI C, PEDERZOLI P: Antibiotics in necrotizing pancreatitis. En Brabley III E.L. (ed). *Acute pancreatitis: Diagnosis and therapy*. Raven Press Ltd. New York 1994: 93-99.
- BUCHLER M, MALFERTHEINER P, FRIESS H, y colab.: Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotic. *Gastroenterology* 1992; 103(6): 1902-1908.
- DERVENIS C, JOHNSON CD, BASSI C, y colab. : Diagnosis, objective assessment of severity and management of acute pancreatitis. Santorini Consensus Conference . *Int J Pancreatol* 1999; 25: 195-210.
- FAN ST, LAI ECS, MOK FPT. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N. Engl. J.Med.* 328:229-232,1993.
- FOLSCH U B, NITSCHKE R, LUDTKE R y colab.: 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.
- GREEN J, POLLACK R, BARKIN J: Medical therapy for severe acute pancreatitis. En Bradley III E.L.(ed). *Acute pancreatitis: Diagnosis and therapy* . Raven Press Ltd. New York 1994: 77-85.
- NEOPTOLEMOS JP y colab.: *Lancet*, 1988 ; 2 : 97-83
- OPIE E.L: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 12:182 – 188, 1901.
- ORIA A, ALVAREZ J, CHIAPPETTA L y colab.: Cholelithiasis in acute gallstone pancreatitis. Incidence and clinical significance. *Arch. Surg.* 1991; 126:566-568.
- ORIA A, FRIDER B, ALVAREZ J y colab.:Biliary and pancreatic obstruction during gallstone migration. *It. J Pancreatol* 1988 ; 3 : 157-164.
- ORIA A, ZANDALAZINI H. Pancreatitis aguda. Pronostico e indicaciones quirúrgicas PROACI 2002. Ed. Medica Panamericana.Buenos Aires. Pag 11-31.
- PEDERZOLI P, BASSI C, VASENTINI S, CAMPEDELLI A: A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176(5): 480-483.
- RUNKEL N, EIBL G. Pathogenesis of pancreatic infection. In acute pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy. Edited by Buchler M, Uhl W, Fries H. (1999) Blackwell
- WYNOLL D: The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature. *Intensive Care Med* 1999;25: 146-156.
- ZANDALAZINI H, ORIA A, OCAMPO C.: Superioridad de los signos clínicos sobre los morfológicos en el pronostico de la mortalidad por necrosis pancreática infectada. *Rev Arg Cir.* 1999; 76, 6: 243- 246.