

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE MEDICINA**

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
FACTORES PRONÓSTICOS
DE LA PANCREATITIS AGUDA"**


María José Vallejo Herrera

MÁLAGA, 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: María José Vallejo Herrera

 <http://orcid.org/0000-0001-7540-3320>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



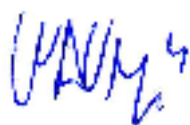
Prof. Miguel Ángel García Ordoñez, Director de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna del Hospital Área Sanitaria Norte de Málaga

CERTIFICA:

Que Dña. María José Vallejo Herrera, licenciada en Medicina por la Universidad de Málaga ha realizado bajo su dirección la realización de esta tesis doctoral, cuyo título es “Características clínicas y factores pronósticos de la pancreatitis aguda”, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a su juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarios para ser sometido a la lectura y defensa ante el tribunal.

Y para que conste, firmo al presente en Málaga, 2017.



Fdo. Director: Dr. Miguel Ángel García Ordóñez

Prof. Ricardo Gómez Huelgas, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y Director de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna de los Hospitales Universitarios, Regional y Virgen de la Victoria de Málaga

CERTIFICA:

Que Dña. María José Vallejo Herrera, licenciada en Medicina por la Universidad de Málaga ha realizado bajo su dirección la realización de esta tesis doctoral, cuyo título es “Características clínicas y factores pronósticos de la pancreatitis aguda”, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a su juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarios para ser sometido a la lectura y defensa ante el tribunal.

Y para que conste, firmo al presente en Málaga, 2017.



Fdo. Director: Prof. Dr. Ricardo Gómez Huelgas

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dedicar este trabajo a mis directores de tesis, Miguel Ángel García Ordoñez y Ricardo Gómez Huelgas. Además de profesionales y jefes de Servicio ejemplares, son excelentes personas. Gracias a los dos por ayudarme siempre que lo necesito.

Mi agradecimiento especial a Miguel Ángel García Ordoñez, por su decisivo apoyo en este trabajo. Gracias por confiar en mí y por guiarme en esta aventura de la tesis doctoral. Gracias por tu paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento. Has hecho fácil lo difícil. Ha sido un privilegio poder contar con tu ayuda y conocimientos, sin los que no hubiera sido posible realizar este proyecto.

Gracias a mis padres, José y María, por haberme proporcionado la mejor educación y lecciones de vida. Gracias por ser los principales promotores de mis sueños, por creer en mí y en mis expectativas, por aconsejarme y estar siempre a mi lado.

Gracias a mis hermanos, Pedro y Verónica, quienes con su apoyo y sus palabras de aliento me empujan a seguir adelante, asegurándome que con perseverancia y esfuerzo siempre alcanzaré lo que me proponga.

A mi sobrina Paola, a la que quiero con locura, por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más. Gracias por hacerme sonreír ante la adversidad.

Gracias a mis abuelos, que después de mis padres fueron las personas que más se preocuparon por mí. Son sinónimo de sabiduría y de superación, me enseñaron las cosas más importantes de la vida, y me encaminaron por el buen sendero.

Gracias a todas las personas que, de una manera u otra, han sido claves en mi vida profesional y personal.

A todos mis compañeros del Servicio de Medicina Interna del Área Sanitaria Norte de Málaga. A los adjuntos, quienes sin esperar nada a cambio, me acompañaron y ayudaron durante mis cinco años de residencia, y con su conocimiento me transmitieron el amor por la Medicina Interna. A los primeros residentes, Antonio, M^a Ángeles, Cristina, Ana, Juan Jesús y Miguel, que me ayudaron a realizar la

base de datos en la que se fundamenta esta tesis. Hoy día son grandes amigos, además de compañeros, les agradezco su apoyo incondicional.

Gracias a mis amigos, con los que he compartido grandes momentos, alegrías y tristezas, por estar a mi lado, en la toma de muchas de mis decisiones y detrás de cada uno de mis retos.

A María del Mar Pérez Hidalgo, biblioteconomista de mi hospital, y Amelia, secretaria del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Málaga, por facilitarme el trabajo. Y por supuesto, a todos los componentes de mi tribunal y evaluadores externos, por brindarme su dedicación y su tiempo.

Creo que no me olvido de nadie. Gracias de corazón a todas las personas que me apoyaron y creyeron en la realización de esta tesis y lograron que este sueño se haga realidad.

A todos aquellos que siguen estando cerca de mí y que le regalan a mi vida algo de ellos.

Nadie dijo que fuera fácil, pero “todo esfuerzo tiene su recompensa”.

ÍNDICE

I.	REVISIÓN DOCTRINAL.....	11
1.	Introducción.....	13
2.	Definición.....	15
3.	Anatomía y Fisiología del Páncreas y del Árbol Biliar... 16	
3.1	Anatomía.....	16
3.2	Histología.....	18
3.3	Fisiología.....	20
4.	Reseña histórica.....	24
5.	Epidemiología.....	30
6.	Patogénesis.....	34
7.	Etiología.....	38
7.1	Obstrucción ampular mecánica: por cálculos biliares y otros trastornos.....	38
7.2	Alcohólica.....	39
7.3	Hipertrigliceridemia.....	40
7.4	Post-CPRE.....	40
7.5	Hipercalcemia.....	41
7.6	Hereditaria.....	41
7.7	Fármacos.....	42
7.8	Infecciones y tóxicos.....	44
7.9	Traumática.....	44
7.10	Páncreas Divisum y otras alteraciones estructurales.....	45
7.11	Enfermedades vasculares.....	45
7.12	Embarazo.....	45
7.13	Idiopática.....	45
7.14	Pancreatitis autoinmune.....	46
8.	Clasificación.....	47
9.	Clínica.....	51
9.1	Manifestaciones clínicas.....	51
9.2	Exploración física.....	53
10.	Diagnóstico.....	57
10.1	Laboratorio.....	57
10.1.1	Tests séricos para el diagnóstico de Pancreatitis Aguda.....	57
10.1.2	Tests urinarios para el diagnóstico de Pancreatitis Aguda.....	61
10.1.3	Marcadores séricos de gravedad.....	62
10.1.4	Marcadores urinarios de gravedad.....	63
10.1.5	Marcadores de necrosis pancreática.....	64
10.1.6	Otros hallazgos de laboratorio.....	65
10.2	Técnicas de imagen.....	66
10.2.1	Radiografía simple de tórax y abdomen.....	66
10.2.2	Ecografía abdominal.....	67

10.2.3	Ecoendoscopia.....	69
10.2.4	Tomografía Computerizada abdominal.....	70
10.2.5	Resonancia Magnética y colangiopancreatografía.....	72
10.2.6	Colangiopancreatografía retrógrada	73
10.2.7	Nuevas técnicas.....	75
10.3	Estudio etiológico.....	75
11.	Diagnóstico Diferencial.....	78
12.	Historia Natural y Complicaciones.....	81
12.1	Curso clínico.....	81
12.2	Complicaciones.....	85
12.2.1	Complicaciones sistémicas.....	85
12.2.2	Complicaciones locales.....	88
13.	Evaluación de la Gravedad.....	96
13.1	Criterios de Ranson.....	98
13.2	Criterios de Glasgow modificados (o criterios de Imrie).....	100
13.3	Sistema APACHE II.....	101
13.4	Sistema APACHE III.....	103
13.5	Sistema APACHE-O.....	105
13.6	SAPS.....	105
13.7	Simplified prognostic criteria.....	106
13.8	SIRS.....	106
13.9	BISAP.....	107
13.10	MOSS.....	109
13.11	HAPS.....	110
13.12	Otros sistemas multifactoriales.....	111
13.13	Sistemas de evaluación del fallo multiorgánico.....	111
13.14	Índice de gravedad por TAC.....	112
13.15	Nuevos sistemas: MEWS.....	115
14.	Tratamiento.....	117
14.1	Tratamiento médico.....	118
14.2	Colangiografía pancreática retrógrada y esfinterotomía.....	126
14.3	Colecistectomía.....	127
14.4	Tratamiento de las complicaciones locales.....	127
14.5	Tratamiento de las complicaciones vasculares.....	134
14.6	Tratamiento de otras complicaciones locales.....	135
14.7	Tratamiento de las complicaciones sistémicas.....	136
15.	Pronóstico.....	137
15.1	Mortalidad.....	137
15.2	Factores pronósticos.....	138
15.2.1	Factores demográficos y epidemiológicos.....	138
15.2.2	Criterios clínicobiológicos.....	142
15.2.3	Radiología.....	142
15.2.4	Marcadores serológicos.....	144
15.2.5	Tipo de tratamiento (tratamiento quirúrgico).....	150
II.	OBJETIVOS.....	152
1.	Objetivos principales.....	153
2.	Objetivos secundarios.....	153

III.	PACIENTES Y MÉTODO.....	155
	1. Población y ámbito de actuación.....	156
	2. Diseño y periodo de estudio.....	156
	3. Definición y selección de casos.....	157
	4. Recogida de datos.....	158
	5. Definiciones utilizadas.....	158
	6. Criterios e índices pronósticos.....	159
	7. Análisis estadístico.....	159
IV.	RESULTADOS.....	161
	1. Características demográficas y epidemiológicas.....	162
	2. Enfermedades concomitantes y comorbilidad.....	163
	3. Etiología.....	165
	4. Manifestaciones clínicas.....	166
	5. Laboratorio.....	166
	6. Radiología.....	168
	7. Evolución.....	169
	8. Modelos pronósticos.....	172
V.	DISCUSIÓN.....	173
VI.	CONCLUSIONES.....	188
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	190
VIII.	FIGURAS Y TABLAS.....	214

I. REVISIÓN DOCTRINAL

1. INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria del páncreas. El síntoma más común es el dolor abdominal agudo, y el aumento de las concentraciones de amilasa y lipasa confirman el diagnóstico. Es leve en el 80% de los casos, con recuperación sin complicaciones. Sin embargo, un 20% de los pacientes presentan una pancreatitis aguda moderada-grave o grave con complicaciones locales o sistémicas y fallo multiorgánico. La migración de cálculos a la vía biliar y el abuso de alcohol son las causas más frecuentes de pancreatitis en adultos. El 15-25% de los episodios de pancreatitis son de origen desconocido.¹

El diagnóstico de pancreatitis aguda requiere la presencia de dos de los siguientes criterios: aparición aguda y persistente de dolor epigástrico intenso a menudo irradiado a espalda, elevación de lipasa o amilasa sérica tres veces el límite superior de la normalidad, y los hallazgos característicos de pancreatitis aguda en las pruebas de imagen (tomografía computerizada con contraste, resonancia magnética o ecografía abdominal).²⁻³

Son necesarios sistemas fiables de evaluación de gravedad, marcadores de laboratorio y radiológicos para poder identificar los pacientes de alto riesgo de forma precoz, con objeto de iniciar las medidas terapéuticas más adecuadas. Se han utilizado numerosos sistemas de gravedad y parámetros de laboratorio para predecir la gravedad y mortalidad: puntuación de Ranson, Imrie

(Glasgow), Goris y *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE II), tomografía computerizada con contraste, proteína C reactiva (PCR). La puntuación de APACHE II y el nivel de PCR han demostrado ser marcadores útiles.⁴

El fallo multiorgánico persistente y la necrosis pancreática infectada son los principales determinantes de la mortalidad en la pancreatitis aguda.⁵ La pancreatitis aguda leve tiene una mortalidad menor del 5%, mientras que la pancreatitis aguda grave se asocia con una mortalidad del 25%.⁶

El tratamiento de la pancreatitis aguda ha cambiado en los últimos años debido a una mejor comprensión de la enfermedad así como una mejora en las técnicas usadas para la evaluación de la gravedad y mejoras terapéuticas.⁷ Mientras el tratamiento de las formas leves es conservador, dirigido a mantener la situación nutricional y hemodinámica, así como terapia sintomática con analgesia, los episodios graves necesitan la gestión de un equipo multidisciplinario que incluye a digestivos, radiólogos intervencionistas, intensivistas y cirujanos.¹

Estrategias de tratamiento instauradas hasta ahora, como la profilaxis antibiótica han sido abandonadas, así como la fluidoterapia libre y agresiva y la cirugía abierta que están siendo cuestionadas. La reanimación con fluidoterapia temprana restrictiva e intervenciones menos agresivas como el drenaje percutáneo han surgido como opciones válidas.⁸

2. DEFINICIÓN

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo del páncreas en el que se activan enzimas proteolíticas liberadas por los acinos pancreáticos bajo la influencia de diversos estímulos que producen la autodigestión de la glándula.⁹El proceso inflamatorio puede limitarse al páncreas, puede extenderse a estructuras vecinas o incluso puede afectar a órganos a distancia.¹⁰

La pancreatitis aguda leve es autolimitada. Sin embargo, la pancreatitis aguda grave puede causar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) a consecuencia de la diseminación sistémica de productos inflamatorios.⁹

Aproximadamente el 85% de los pacientes con pancreatitis aguda tienen una pancreatitis edematosa intersticial caracterizada por un aumento del páncreas debido al edema inflamatorio.¹¹ Alrededor del 15% presentan una pancreatitis necrotizante con necrosis del parénquima pancreático, del tejido peripancreático o ambos.

3. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL PÁNCREAS Y DEL ÁRBOL BILIAR

3.1 Anatomía

El páncreas es una glándula retroperitoneal de aproximadamente 12-15 cm de longitud y 2.5 cm de ancho. Se halla por detrás de la curvatura mayor del estómago. Tiene tres porciones: cabeza, cuerpo y cola, y está conectado con el duodeno por dos conductos secretores (el conducto pancreático o conducto de Wirsung y el conducto accesorio o conducto de Santorini). La cabeza es la porción más ensanchada cercana a la curvatura del duodeno; por encima y a la izquierda de la cabeza se encuentran el cuerpo y la cola de forma ahusada. El jugo pancreático se secreta en las células exocrinas dentro de conductillos que se unen íntimamente para formar dos largos conductos, el conducto pancreático y el conducto accesorio. El conducto pancreático (conducto de Wirsung) el más grande de los dos, es el conducto excretor principal, se inicia a nivel de la cola y recoge la secreción del resto de los canalículos intrapancreáticos. En la mayoría de las personas, se une con el colédoco y entran en el duodeno como un conducto común llamado ampolla hepatopancreática (ampolla de Vater). La ampolla se abre en una elevación de la mucosa duodenal conocida como papila duodenal, a unos 10 cm. por debajo del esfínter pilórico del estómago. El paso de los jugos pancreático y biliar por la ampolla de Vater hacia el intestino delgado está regulado por el esfínter de Oddi. El otro conducto excretor del páncreas, es el conducto accesorio (conducto de Santorini), que se origina del conducto pancreático principal y se

extiende desde la cabeza del páncreas hasta el duodeno, donde desemboca a unos 2.5 cm por encima de la ampolla hepatopancreática.¹² (Figuras 1 y 2)

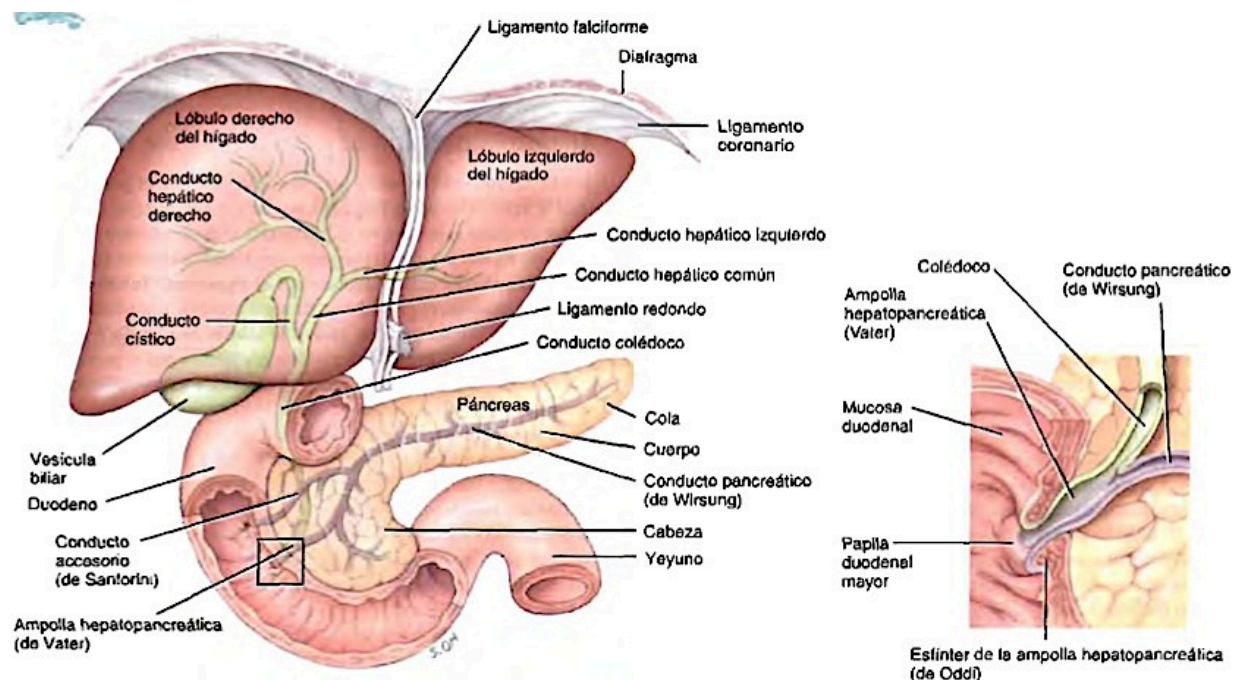


Figura 1. Anatomía del páncreas y estructuras vecinas (tomado de Tortora G et al.)¹²

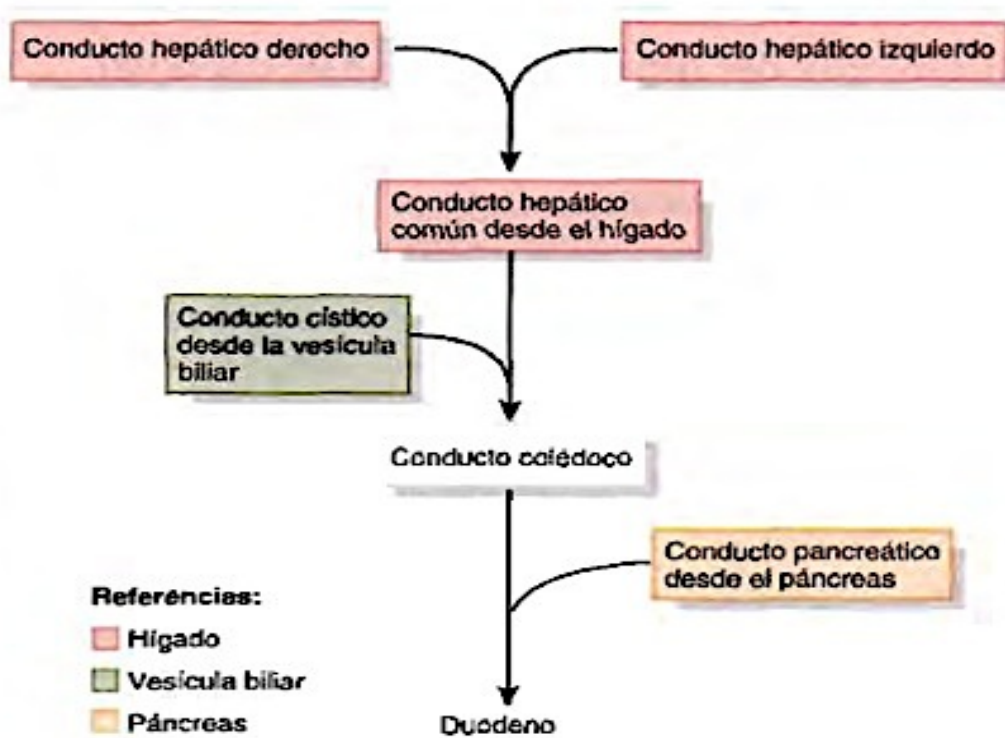


Figura 2. Conductos pancreáticos y su relación con vía biliar (tomado de Tortora G et al.)¹²

3.2 Histología

El páncreas está rodeado por una delicada cápsula de tejido conjuntivo de densidad moderada. De esta cápsula parten tabiques que dividen la glándula en lobulillos. Dentro del lobulillo se hallan numerosos acinos, un conducto intralobulillar, conductos intercalares e islotes de Langerhans. También dentro del lobulillo hay vasos sanguíneos de pequeño calibre y tejido conjuntivo que sirve como estroma para los elementos parenquimatosos de la glándula.

El páncreas está dividido tanto funcional como estructuralmente en una porción exocrina (acinos y células ductales) y una porción endocrina (los islotes de Langerhans).¹³

El tejido glandular exocrino está compuesto por numerosas células glandulares, dispuestas radialmente alrededor de un conducto excretor, formando acinos. Estos acinos secretan sustancias a un sistema de conductos excretores que progresivamente van aumentando su calibre y modificando sus epitelios. Por tanto, el acino es la unidad anatómica y funcional del páncreas exocrino. A mayor aumento, los acinos pancreáticos aparecen formados por células de forma piramidal que proyectan sus vértices hacia la luz de un pequeño conducto. Sus núcleos se localizan basalmente y están rodeados por citoplasma basófilo, rico en retículo endoplásmico rugoso que se encarga de la síntesis de las enzimas pancreáticas; las porciones apicales de las células están repletas de gránulos secretores eosinófilos de zimógeno. (Figura 3)

En algunos acinos aparece una célula más clara de ubicación central cuyo citoplasma no tiene características tioriales particulares en los cortes de parafina teñidos con hematoxilina-eosina. Estas son las células centroacinosas que en realidad pertenecen al segmento inicial de los conductos intercalares.

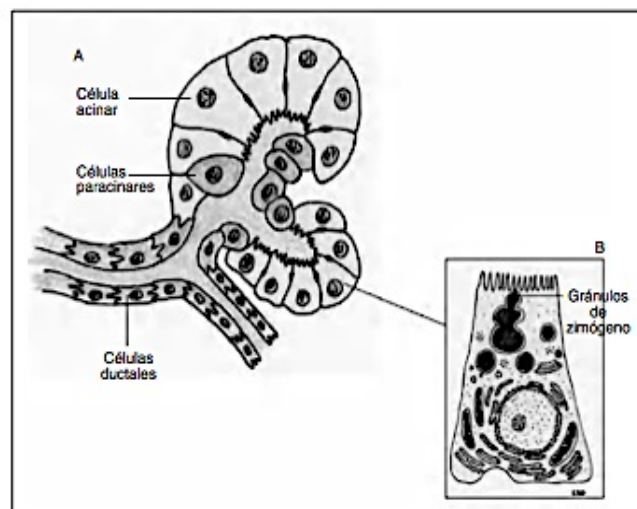


Figura 3. Estructura microscópica del acino pancreático y de la célula acinar (tomado de Sastre J et al.)¹⁶

En cuanto a la morfología y las relaciones de los conductos pancreáticos, cada acino está formado por un grupo irregular de células secretoras que drenan hacia un conducto diminuto, no secretor. Estos pequeños conductos drenan hacia conductos de mayor tamaño progresivamente: en primer lugar, el conducto intercalar que sale del acino, el conducto intralobulillar formado por la unión de varios conductos intercalares, el conducto interlobulillar que aparece de la unión de varios conductos intralobulillares y por último, el conducto de Wirsung y Santorini. Los conductos pequeños están revestidos por un epitelio cúbico simple que se transforma en cúbico estratificado en los conductos de

mayor calibre.¹⁴

Los islotes de Langerhans corresponden a la porción endocrina del páncreas. Son agrupaciones celulares pequeñas, compuestas por 2000-3000 células endocrinas de diferentes tipos. La cantidad de islotes es de 1-2 millones; forman alrededor del 1-3% del volumen del tejido pancreático. Los islotes de Langerhans son más frecuentes en la cola que en la cabeza del páncreas. En la mayoría de los casos los islotes están dentro de un lobulillo pancreático; con muy poca frecuencia se encuentran en el tejido conjuntivo extralobulillar.

En los islotes de Langerhans pueden distinguirse cuatro tipos celulares, cada uno con su hormona característica:¹⁵

- Células A (células α). Suelen encontrarse en la periferia del islote, sintetizan el glucagón y comprenden alrededor del 20% de las células insulares. Son más grandes que las células B y levemente acidófilas.

- Células B (células β). Se concentran sobre todo en el centro del islote, producen la insulina. Constituyen alrededor del 70% del tejido insular. En los preparados teñidos con hematoxilina-eosina permanecen pálidas, pero pueden identificarse de forma selectiva con aldehído fucsina o con técnicas inmunohistoquímicas.

- Células D (células δ). Suponen el 10% de las células insulares y producen somatostatina.

- Células PP (células productoras de polipéptido pancreático).

3.3 Fisiología

El páncreas tiene como ya hemos dicho dos funciones, una exocrina y otra endocrina.

Función exocrina. La función exocrina consiste en la secreción del jugo pancreático al duodeno para que prosiga la digestión de los alimentos que han salido del estómago, por lo que ésta función debe estar regulada para que coincida con la salida del material gástrico al duodeno. El mecanismo regulatorio se pone en marcha cuando las células que se encuentran en la mucosa del intestino delgado, son estimuladas por el contenido ácido del estómago. Estas células secretan dos hormonas que pasan a la sangre y llegan al páncreas: la secretina, que estimula la secreción hidroelectrolítica, y la colecistoquinina (CCK), que estimula la secreción rica en enzimas.

El jugo pancreático es un líquido incoloro, acuoso, de densidad entre 1.007 y 1.035 según la concentración de proteínas, con pH alcalino, que contiene dos tipos de secreciones: la enzimática (células acinosas) y la hidroelectrolítica (células centroacinares y ductales). Esta secreción hidroelectrolítica está constituida principalmente por agua, en un 98%, y es muy rica en sodio y bicarbonato.

La enzimática es la causante de la hidrólisis de las sustancias nutritivas de los alimentos, mientras que la hidroelectrolítica actúa como vehículo de la enzimática y proporciona un medio alcalino, necesario para la actuación de las enzimas. Para ello se precisa la neutralización del quimo ácido procedente del estómago que entra en el duodeno, gracias a la alta concentración de bicarbonato tan característica de esta secreción.

El volumen de secreción de jugo pancreático oscila entre 0,2-0,3 ml/min en condiciones basales y 5 ml/min cuando se estimula de forma adecuada; el volumen diario es de 1-4 litros.

La mayoría de las enzimas pancreáticas se secretan en forma de zimógenos o proenzimas inactivas, para evitar la autodigestión y la consiguiente lesión del propio páncreas. Las células acinares son las encargadas de la síntesis y la secreción de las enzimas y proenzimas, que según la función que desarrollan, se clasifican en cuatro grupos: proteolíticas, lipolíticas, glucolíticas y nucleolíticas.

Por lo tanto, las enzimas digestivas pancreáticas participan en la hidrólisis tanto de proteínas (tripsina, quimiotripsina) como de glúcidos (amilasa), lípidos (lipasa) y ácidos nucleicos (carboxipeptidasas y nucleasas), y desempeñan un papel clave en la digestión de los principios inmediatos.¹⁶

Función endocrina. La función endocrina tiene lugar en los islotes de Langerhans en los que se produce insulina, glucagón y somatostatina, que tiene como función regular la glucemia de la sangre.

La insulina es secretada en reacción a la hiperglucemia, por las células beta, como resultado del consumo de alimentos ricos en carbohidratos. Su acción principal es disminuir el nivel de glucosa sanguínea. Ésta disminución del nivel de glucosa se logra cuando la insulina estimula la conversión de glucosa en los

hepatocitos y miocitos, y también incitando la síntesis de lípidos en el tejido adiposo. Además, incrementa la entrada de potasio a las células y por lo tanto desciende su concentración plasmática.

Las acciones del glucagón son contrarias a las de la insulina. Es secretado por las células alfa. El glucagón aumenta el nivel de glucosa sanguínea el estimular la formación de éste carbohidrato a partir del glucógeno almacenado en los hepatocitos. La liberación del glucagón es inhibida por la hiperglucemia.

La somatostatina es una neurohormona peptídica y neurotransmisor o neuromodulador, secretada por las células delta. Su nombre proviene de su primera acción descubierta como hormona hipofisiotrópica hipotalámica, que inhibe la liberación de hormona del crecimiento. Sin embargo, se sabe que la somatostatina inhibe la liberación de otras hormonas, como insulina, glucagón e incluso de la propia somatostatina.

4. RESEÑA HISTÓRICA

En la antigüedad, la mayoría de enfermedades inflamatorias del páncreas fueron llamadas cirrosis del páncreas (término de Galeno) y por un largo período de tiempo cubrían una multitud de enfermedades. La historia ofrece numerosos relatos de enfermedades que podrían haberse tratado de una pancreatitis aguda, un ejemplo es la enfermedad mortal de Alejandro Magno.¹⁷

Los primeros casos de Necrosis aguda del Páncreas fueron descritos por Aubert (1578-1579), Eburnius (1599), Schenkus (1600) y Greisel (1673). Los de absceso pancreático por Tulpius (1614), Portal (1804), Percival (1856) y Becourt (1830). Morgagni (1761) descubre durante una autopsia el primer pseudoquiste del páncreas. Classen (1842) y Mondiere y Neuman (1856), especialmente el primero, precisaron algo el cuadro anatomoclínico de las pancreatopatías agudas. Edouard Ancelet (1856) reconoció que la supuración pancreática es consecuencia de la pancreatitis. Oppolzer (1861) diagnosticó por primera vez la necrosis aguda del páncreas en una persona viva. Rokitansky (1865) clasificó las pancreatopatías agudas en dos formas anatomoclínicas: la hemorrágica y la supurada. Friedreich (1878) confirmó el rol del alcohol en la pancreatitis y propuso el término de páncreas del alcohólico. Prince (1882) fue el primero en describir la asociación entre cálculos biliares y pancreatitis aguda. Porlich y Blazer (1882) describen la necrosis del tejido adiposo. Langherhans provocó experimentalmente esta necrosis por la

inyección de jugo pancreático en el tejido adiposo subcutáneo atribuyendo esto a la acción de la lipasa pancreática.¹⁸

El primer análisis sistemático de esta enfermedad fue de Reginald Huber Fitz (1843-1913), patólogo de la Universidad de Harvard que publicó en el *Boston Medical and Surgical Journal* (1889) su ya famosa descripción de la afección en lengua inglesa “*Acute Pancreatitis: A Consideration of Pancreatic Hemorrhage, Hemorrhagic, Suppurative, and Gangrenous Pancreatitis, and of Disseminated Fat-Necrosis*” (Figura 4), añadiendo a las formas hemorrágicas y supuradas de Rokitansky, la forma gangrenosa y la diseminación de la necrosis grasa.¹⁹ Fitz presentó características clínicas detalladas de cincuenta y tres pacientes (presencia o ausencia de dolor abdominal, náuseas, anorexia, fiebre, ictericia, hallazgos de la exploración abdominal), distinguiendo entre las formas hemorrágica, supurativa y gangrenosa de la enfermedad. Mencionó los factores etiológicos (cálculos biliares, alcohol, perforación de la úlcera gástrica, traumatismos), haciendo hincapié en el diagnóstico diferencial, especialmente con la obstrucción intestinal y describió el absceso pancreático, la trombosis de la vena esplénica y el pseudoquiste pancreático.²⁰ Sus conclusiones fueron que la inflamación aguda del páncreas era una enfermedad bien caracterizada y que era mucho más frecuente de lo que generalmente se creía. Fitz pensaba que esta entidad debía reconocerse como tal por varias razones: era una causa importante de peritonitis y había sido repetidamente confundida con una obstrucción intestinal, lo que habría llevado en varias circunstancias a una laparotomía infecciosa, una operación que, en estadios tempranos de la enfermedad, era extremadamente arriesgada. Sin embargo, un error es que creía que la pancreatitis aguda era una complicación de una gastroduodenitis

que se originaba por la extensión de la inflamación gastroduodenal a lo largo del conducto pancreático.^{17,18}

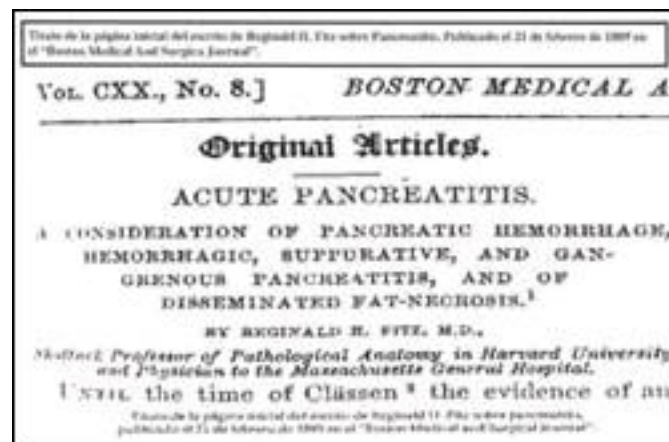


Figura 4. Portada del artículo de Fitz publicado en 1889 en el *Boston Medical and Surgical Journal* (tomado de Fitz RH.)¹⁹

Korte (1894 y 1898) aportó una serie de ideas personales basada en su experiencia, sentando las bases de las indicaciones quirúrgicas que hasta cerca de los años cuarenta de este siglo, se tenían como exactas. Chiari (1896) estipuló por vez primera que el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad era la autodigestión del páncreas por sus propias enzimas. Opie (1901) propone su teoría del canal común, sugiriendo que un cálculo puede producir obstrucción de la ampolla de Vater, permitiendo que la bilis refluya del conducto biliar común hacia el conducto pancreático. A partir de ahí otros investigadores han producido pancreatitis aguda mediante la inyección de jugo gástrico, ácidos clorhídrico y nítrico, hidróxido de sodio, así como de bilis y sales biliares en el conducto pancreático principal.

Woolsey (1903) describió magistralmente el cuadro clínico: una afección aguda

del páncreas, probablemente inflamatoria, de inicio súbito y que se manifiesta en una o más formas. Los pacientes pueden morir en las primeras horas o pueden sobrevivir pasando a la supuración y necrosis del páncreas o a una supuración peritoneal difusa. Archibald (1919) demostró que podía producirse pancreatitis aguda en animales de experimentación al producir un espasmo del esfínter de Oddi incrementando la presión biliar. Elman (1927) cuando aún era residente de cirugía descubrió la prueba de la amilasa sérica y con ello la mayor contribución al diagnóstico diferencial de la pancreatitis aguda. Rich y Duff (1936) publicaron sus estudios experimentales, apreciando que los cambios vasculares patológicos causados por el escape de los fermentos pancreáticos hacia el intersticio del órgano resultaban en hemorragia, digestión y necrosis del páncreas. El escape de jugo pancreático hacia el tejido intersticial puede haber causado una gran variedad de cambios, incluyendo edema, necrosis grasa y necrosis vascular con hemorragia, dependiendo de la concentración y activación de los fermentos lipolíticos y proteolíticos en el jugo extravasado.

Los primeros investigadores clasificaron la pancreatitis como aguda y crónica basados ampliamente en criterios clínicos. Hasta que en 1946, Confort y colaboradores de la Clínica Mayo establecieron un nuevo concepto de carácter clínico y anatomopatológico al introducir el término de *Pancreatitis Crónica Recidivante*. Las clasificaciones basadas en los factores etiológicos fueron presentadas a mediados de los años 50, y pocos años después los grupos de Filadelfia y Ciudad del Cabo se encargaron de diferenciar a la pancreatitis inducida por alcohol de la pancreatitis biliar, como entidades diferentes, con

distinta historia natural y diferentes aspectos característicos tanto diagnósticos como terapéuticos. La clasificación etiológica hace mención a aspectos clínicos, radiológicos y funcionales, pero era muy poco lo concerniente a la histopatología. El Simposio de Marsella (1963) favoreció una clasificación clínico-patológica comprendiendo la variante aguda, aguda recidivante, crónica recidivante y pancreatitis crónica. Esta clasificación obtuvo una amplia aceptación puesto que tenía la virtud de parecer simple y porque tenía la autorización de la mayoría de pancreatólogos de esos días. Aunque su aplicación en algunos casos creaba confusión debido a la dificultad en distinguir las variantes agudas de los ataques agudos de la pancreatitis crónica en los estadios iniciales de la enfermedad.

Los nuevos avances en el conocimiento de los cambios estructurales y funcionales en la pancreatitis facilitados por el advenimiento de nuevas tecnologías tales como la ecografía, la tomografía axial computerizada (TAC) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) obligaron a una revisión del Simposio de 1963. Así, se llegó a la Reunión de Cambridge (1983), en la que no se modificó radicalmente la clasificación anterior, favoreciendo la retención de los términos pancreatitis aguda y pancreatitis crónica; elaboraron un índice de gravedad y trataron de precisar el daño morfológico según la ayuda de las imágenes por ecografía, TAC y CPRE. El segundo Simposio de Marsella (1984) recomendó una clasificación más simplificada en pancreatitis aguda y crónica y que los términos pancreatitis aguda recidivante y crónica recidivante fueran omitidos. Pero a su vez, subdividieron las formas crónicas en pancreatitis crónica clásica y en pancreatitis crónica obstructiva asociada a una

obstrucción distal tumoral o cicatricial. No fue hasta el Simposio de Atlanta, Georgia (1992) donde se estableció un sistema de clasificación de la gravedad de la pancreatitis aguda basado en la clínica, que incluía la aportación de las nuevas técnicas de imagen que sería de utilidad para el cuidado de los pacientes individuales.

En cuanto a la pancreatitis aguda de origen biliar, el trabajo publicado por Acosta y Ledesma (1974) en el *New England Journal of Medicine* dio muchas luces sobre su etiopatogenia. Nuevos enfoques terapéuticos de la pancreatitis biliar aguda como Safrany y Cotton (1981) quienes abogan por la esfinterotomía endoscópica, han tenido una mayoritaria aceptación.¹⁸

5. EPIDEMIOLOGÍA

Entre el 0,15% y el 1,5% de los diagnósticos de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias de un hospital corresponden a pancreatitis aguda. En España, esta cifra se sitúa entre el 0,2% y el 0,6% y supone del 0,7% al 4% de los ingresos hospitalarios. Un estudio multicéntrico internacional realizado en base de 6.000 episodios de dolor abdominal agudo, estableció que el 2,3% de los mismos se debían a enfermedad pancreática aguda.²¹ Es importante tener en cuenta que un cierto número de pancreatitis agudas, estimado entre el 3,5% y el 19% según series, cursan sin dolor, y sobre todo que entre el 13% y el 42% de los casos son diagnosticados sólo en la necropsia, sin que se haya constatado previamente el diagnóstico. Existen diferentes dificultades para calcular con precisión la incidencia de pancreatitis aguda de forma adecuada, entre ellas el correcto diagnóstico de la enfermedad, la inclusión de todos los episodios independientemente de su gravedad, la temporalidad o el ámbito geográfico de registro, la consideración de sólo primeros ataques, o todo tipo de episodios, y por supuesto la calidad de las fuentes de información.

Así existen diferencias significativas en la incidencia y etiología de la pancreatitis aguda según distribución geográfica.²² En Estados Unidos y Europa la incidencia anual varía ampliamente de 4.8 a 42/100.000 habitantes/año, siendo la pancreatitis aguda una de las principales causas de hospitalización en Estados Unidos.²³ En España, no existen en la literatura

muchos estudios epidemiológicos sobre el tema, siendo la mayoría de tipo retrospectivo (Figura 5). El impacto de la pancreatitis aguda en España puede establecerse en, al menos, unos 15.000 casos anuales, asumiendo una incidencia media algo superior a 350 casos/100.000 habitantes/año.^{24,25}

Autor	Ciudad/Pais	Año	N.º de años	Incidencia (año/10 ⁴)	Tipo de estudio
Estudios nacionales					
Gatell	Barcelona	1975-1977	3	50	Retrosp.
Grau	Tortosa (Tarragona)	1977-1980	4	115	Retrosp.
Raga	Valencia	1977-1987	11	163	Retrosp.
Grilo	Córdoba	1983-1986	3	457	Prosp.
Carballo	Guadalajara	1989	1	465	Prosp.
De las Heras	Cantabria	1989	1	440	Prosp.
Artaza	Toledo	1991	1	331	Prosp.
Minguez	Alicante	1991	1	451	Prosp.
Estudios internacionales					
O'Sullivan	Rochester-Minnesota-(EE.UU.)	1940-1969	30	110	Retrosp.
Trapnell	Bristol (Reino Unido)	1950-1969	20	53,8	Retrosp.
Graham	West Lothian (Reino Unido)	1957-1977	21	238	Retrosp.
Wilson	Escocia (Reino Unido)	1961-1985	25	69-750	Retrosp.
Corfield	Bristol (Reino Unido)	1968-1979	12	53,8-73	Retrosp.
Thomson	Aberdeen-N y NE Escocia-(Reino Unido)	1968-1980	13	94	Retrosp.
Bourke	Nottingham (Reino Unido)	1969-1974	15	48	Retrosp.
Giggs	Nottingham (Reino Unido)	1969-1983	15	117	Prosp.
Jaakkola	Finlandia	1970-1989	20	466 ^a -734 ^b	Retrosp.
Tran	Holanda	1971-1990	20	65-102	Retrosp.
McMahon	Leeds (Reino Unido)	1977	1	110	Retrosp.
CPSG	Copenhague (Dinamarca)	1978-1979	2	281	Prosp.
Worning	Dinamarca	1981-1990	10	268 ^a -354 ^b	Retrosp.
Thomson	N y E Escocia (Reino Unido)	1983-1985	3	242	Retrosp.
Go	EE.UU.	1987	1	495 ^a -798 ^b	Retrosp.
Appelros	Suecia	1988-1997	10	234	Retrosp.
Assmus	Lüneburg (Alemania)	1989-1994	6	156	Retrosp.
John	Sudáfrica	1995	1	227	Retrosp.
Toh	Wessex (Reino Unido)	n.d.	1	152	Prosp.
Halvorsen	Buskerud (Noruega)	n.d.	1	415	Prosp.
Maes	Nice (Francia)	n.d.	1	121	Prosp.

Incluye ^aprimer diagnóstico y ^bnuevos episodios.

Figura 5. Incidencia de pancreatitis aguda en diferentes estudios nacionales e internacionales (tomado de Carballo Álvarez F et al.)²⁴

En las últimas décadas, se ha producido un aumento en la incidencia de

pancreatitis aguda en los países occidentales, en algunos casos debido al aumento de cálculos biliares y, en otros, al aumento del consumo de alcohol.^{26,27} Asimismo, la mayor prevalencia de obesidad en los países desarrollados ha contribuido también a la mayor incidencia de pancreatitis. No existe una distribución estacional determinada para la pancreatitis aguda.²⁷ Por otro lado, la mayor disponibilidad y mejoras técnicas en la medición de niveles séricos de enzimas pancreáticas y la mayor capacidad de resolución de las pruebas de imagen, ha permitido diagnosticar casos leves de pancreatitis, que antes no se detectaban.²⁸

En cuanto a la edad de presentación, puede afectar a cualquier época de la vida, aumentando la incidencia con la edad (normalmente entre los 30 y 70 años, siendo la media alrededor de los 55). Antes de los 50 años, la incidencia es mayor en varones, en relación con la etiología alcohólica, mientras que a partir de los 50 años, se presenta con mayor frecuencia en mujeres, debido a litiasis biliar. La enfermedad es infrecuente en la infancia, y cuando aparece en los dos primeros años de vida es habitualmente debida a anomalías congénitas del sistema biliopancreático. Hoy en día tiende a reconocerse que la causa más frecuente de pancreatitis aguda recidivante en los niños es la pancreatitis hereditaria.

Respecto a la distribución por sexos, la relación entre varones y mujeres varía entre 1:0,3 y 1:5,6 en función de las series estudiadas, según predomine el alcoholismo o la litiasis biliar como la etiología más frecuente. En España esta relación se sitúa globalmente al 50% para ambos sexos. Existe un marcado

predominio de la etiología alcohólica en varones y de la litiásica en el sexo femenino. El riesgo de pancreatitis es 2-3 veces mayor en la raza negra que en la raza blanca.

Diversos factores y estilos de vida se han relacionado con un aumento del riesgo de padecer pancreatitis aguda: consumo de alcohol, tabaco, dieta, obesidad, diabetes tipo 2,²⁹ fármacos, cálculos biliares, trastornos metabólicos, autoinmunes y alteraciones anatómicas.

En general, alrededor del 20%-30% de los pacientes con pancreatitis aguda tienen una recurrencia, y aproximadamente el 10% desarrolla una pancreatitis crónica.²⁸

Por lo general, la mitad de las muertes que se producen en el curso de una pancreatitis aguda ocurren en las dos primeras semanas y son debidas a fallo multiorgánico. El resto de fallecimientos suceden más tardíamente en relación a las complicaciones asociadas con pancreatitis necrotizante. La mortalidad de la pancreatitis aguda en la población general se ha estimado en 1.3/100.000 habitantes en Suecia³⁰, 0.9-1.6/100.000 habitantes en Inglaterra³¹ y 1.3/100.000 habitantes en Escocia³². En España, puede calcularse que anualmente mueren por pancreatitis aguda más de 750 personas, cifra nada despreciable para un proceso agudo.^{24,25} En general, la mortalidad en pacientes hospitalizados es alrededor del 10%, aunque las cifras descritas varían del 2% al 22%. No obstante, es más alta en pacientes de mayor edad (15-25%) que en individuos más jóvenes (<10%).²⁷

6. PATOGÉNESIS

La patogénesis no es totalmente conocida. Aunque existen una serie de condiciones que pueden precipitar una pancreatitis aguda (alcohol, cálculos biliares, hipertrigliceridemia, mutaciones genéticas), sólo una pequeña fracción de los pacientes con condiciones predisponentes desarrolla una pancreatitis. Así, la incidencia de pancreatitis aguda, es sólo del 3-7% en pacientes con cálculos biliares y del 10% en alcohólicos.

Atendiendo a su etiología se han propuesto diversos mecanismos patogénicos.

Así en la pancreatitis alcohólica, intervienen varios factores:³³

- Sensibilización de las células acinares a la colecistoquinina (CCK).
- Activación de factores de transcripción, como el factor nuclear kB y la proteína-1.
- Producción de metabolitos tóxicos: tales como el acetaldehído y los ésteres etílicos de los ácidos grasos.
- Sensibilización del páncreas a los efectos tóxicos del virus Coxsackie B3.
- Activación de células estrelladas pancreáticas (células similares a miofibroblastos situadas en las regiones periacinar, perivascular y periductal del páncreas exocrino que juegan un papel clave en la fibrosis y reparación del tejido lesionado), con aumento de la producción de colágeno y otras proteínas de la matriz.

En cuanto a la pancreatitis aguda biliar, se han sugerido dos factores como el evento inicial: el reflujo de la bilis en el conducto pancreático debido a la obstrucción transitoria de la ampolla durante el paso de los cálculos biliares, o la obstrucción de la ampolla secundaria al cálculo o edema resultante del paso de éste.

Otros mecanismos implicados pueden ser las mutaciones genéticas relacionadas con el desarrollo de pancreatitis de carácter hereditario.³⁴

El fenómeno fisiopatológico inicial determinante de la pancreatitis aguda es la activación intrapancreática de enzimas proteolíticas con autodigestión enzimática. Las razones por las que se pone en marcha el proceso de activación enzimática intrapancreática de forma inadecuadamente precoz no están totalmente aclaradas. Hoy día se intenta dar una explicación a los fenómenos responsables de convertir una célula quiescente dedicada intensamente a la síntesis y la secreción de enzimas digestivas (célula acinar) en una verdadera bomba proinflamatoria.

- Hipótesis de colocalización: Debido a que la síntesis es continua, al bloquearse su excreción hay una acumulación progresiva de zimógenos que finalmente trae como consecuencia la aproximación y la fusión entre los gránulos de zimógeno y las enzimas lisosomales en un proceso denominado colocalización, esto conduce a que las enzimas lisosomales como la catepsina B activen los zimógenos a tripsina. Esta enzima inicia el daño acinar pancreático. Estudios experimentales han comprobado que en fases

tempranas de la inducción de pancreatitis (en menos de 10 minutos) se produce un bloqueo de la secreción enzimática apical en la célula acinar y una colocalización de enzimas lisosomales y zimógenos.

- Otros mecanismos moleculares implicados en el inicio de la lesión celular incluyen: la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), el fallo en los sistemas de defensa o la elevación del calcio intracelular como evento inicial en la activación de los zimógenos.³⁴⁻³⁷

Al igual que en condiciones fisiológicas intraduodenales, la tripsina actúa como catalizador en el paso de quimotripsinógeno a quimotripsina, procarboxipeptidasa a carboxipeptidasa, proelastasa a elastasa, profosfolipasa a lipasa y caliceinógeno a caliceína. La elastasa produce lesión vascular, favoreciendo la hemorragia, la caliceína produce dolor y aumenta la permeabilidad vascular participando activamente en la generación de shock. La fosfolipasa activada favorece el paso de lecitina a lisolecitina, que a su vez es capaz de escindir los fosfolípidos generando necrosis por coagulación.

En la pancreatitis aguda grave existe además desbalance proteasas-antiproteasas del que se sigue activación del sistema del complemento, aumentándose la reacción inflamatoria intraperitoneal y activándose a nivel sérico el sistema de las cininas. Por otra parte, la lesión pancreática inicial libera radicales libres oxigenados, que atraen poderosamente por quimiotaxis a macrófagos y leucocitos polimorfonucleares (PMN). Estos elementos, cuando ven desbordada su capacidad fagocítica, comienzan a verter en el medio

proteasas activas y más metabolitos oxigenados, cerrándose un nuevo e importante círculo vicioso. La activación de los granulocitos y los macrófagos conlleva la liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), o las interleucinas 1, 6 y 8, así como metabolitos del ácido araquidónico como prostaglandinas, factor activador de las plaquetas y leucotrienos, que se suman a los mecanismos inflamatorios ya descritos incrementando la permeabilidad vascular y favoreciendo la trombosis y la hemorragia. En los casos más graves esta cascada inflamatoria se amplifica hasta provocar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), en paralelo a lo que acontece en la sepsis, que puede dar lugar a fallo multiorgánico y muerte.^{24,38} (Figura 6)

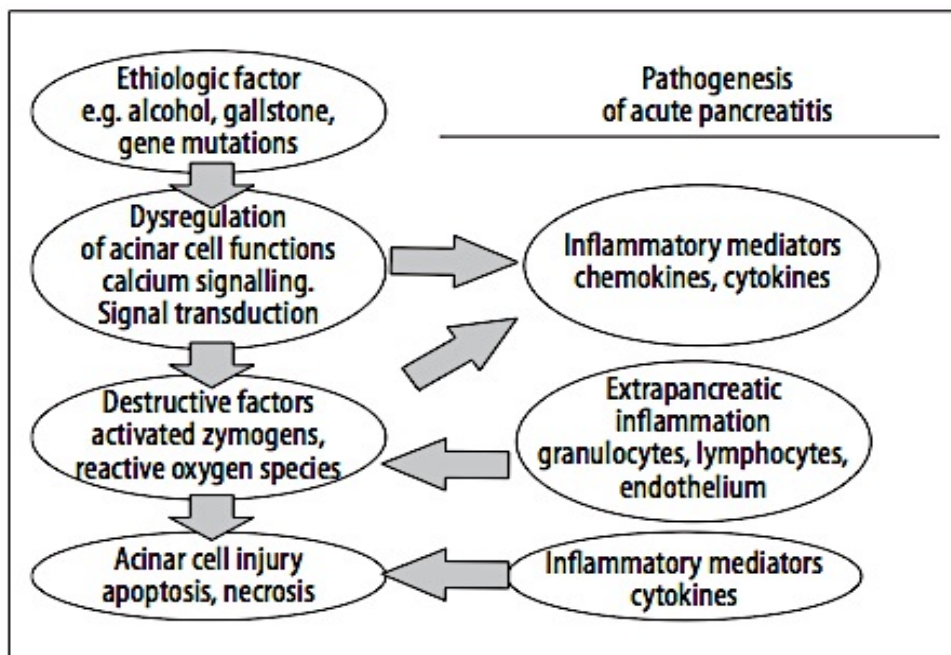


Figura 6. Cascada patogénica de la pancreatitis aguda (tomado de Jha RK et al.)⁹

7. ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de pancreatitis aguda son la litiasis biliar y el consumo de alcohol. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de casos no logra identificarse un origen claro.

7.1. Obstrucción ampular mecánica: por cálculos biliares y otros trastornos.

Los cálculos biliares y la microlitiasis son la causa más frecuente de pancreatitis aguda (supone el 35-40% de los casos).² Sin embargo, sólo el 3-7% de los pacientes con litiasis desarrolla una pancreatitis.

Es más común en mujeres mayores de 60 años, y el número de casos está aumentando, posiblemente como consecuencia de la obesidad.³⁹ Son factores de riesgo para el desarrollo de litiasis biliar: la edad, el sexo femenino, ciertas razas (grupos de nativos americanos), el embarazo, la obesidad, la pérdida rápida de peso, algunos fármacos (estrógenos, clofibrato, nutrición parenteral, ceftriaxona u octreótido) y enfermedades (hipertrigliceridemia, cirrosis, anemias hemolíticas, resección ileal). La pancreatitis aguda se produce cuando la litiasis obstruye la salida del jugo pancreático por mecanismos no del todo conocidos. Los cálculos biliares pequeños se asocian con un mayor riesgo de pancreatitis.⁴⁰ Las litiasis que se asocian a pancreatitis son de un tamaño

inferior a 5 mm, el necesario en líneas generales para pasar a través del conducto cístico y acceder al colédoco.

Aunque tiene baja sensibilidad (48%), unos niveles de alaninoaminotransferasa (ALT) de más de 3 veces el límite superior de la normalidad, a las 24-48 horas del inicio, sugieren una pancreatitis de origen biliar, con un valor predictivo positivo del 95%.³⁹

El barro biliar se encuentra presente en el 20 al 40% de los pacientes con pancreatitis aguda idiopática. La microlitiasis y la colesterosis vesicular se asocian a pancreatitis, y de hecho explican gran parte de las pancreatitis agudas supuestamente idiopáticas tras un estudio inicial. La ecoendoscopia ha sustituido ampliamente al estudio microscópico de la bilis tras un sondaje duodenal como estándar de diagnóstico de microlitiasis. En algunos casos la coledocolitiasis puede persistir y causar otras complicaciones como colangitis o ictericia. Tras el diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar se debe proceder a una colecistectomía para evitar nuevos episodios.

Otras causas de obstrucción al flujo pancreático diferentes de la litiasis biliar son lesiones o alteraciones anatómicas o funcionales, como neoplasias o parasitaciones del árbol biliar, que dificultan el paso del jugo pancreático.

7.2. Alcohólica.

Es la segunda causa más común, y en algunos estudios supone la causa predominante. El alcohol es responsable del 30% de los casos de pancreatitis aguda en Estados Unidos.⁴¹ Es más frecuente en varones, afectando a sujetos

más jóvenes respecto de los que sufren ataques de origen biliar. El tiempo medio de consumo abusivo de alcohol antes del primer episodio no suele ser inferior a 5 años, y generalmente la pancreatitis aparece después de 10 a 20 años de ingesta continuada. El grado de consumo de alcohol es siempre alto, y es excepcional que la pancreatitis se dé en bebedores ocasionales.

Hay estudios que demuestran que los pacientes que presentan episodios repetidos de pancreatitis aguda, progresan más rápidamente hacia pancreatitis crónica. Por lo tanto, parece que a pesar de que la pancreatitis aguda y crónica tienen diferentes manifestaciones clínicas, los mecanismos por el cual se inicia el proceso de enfermedad es similar.⁴²

7.3. Hipertrigliceridemia.

Es una causa rara, supone del 1 al 4% de los casos de pancreatitis. Se caracteriza por niveles de triglicéridos en plasma $>1.000-2.000$ mg/dL (11 mmol/L)⁴³ bien de origen hereditario o adquirido (obesidad, diabetes mellitus, alcohol, hipotiroidismo, embarazo, terapia hormonal con estrógenos o tamoxifeno, exceso de glucocorticoides, síndrome nefrótico y fármacos como los betabloqueantes).

7.4. Post-CPRE.

La hiperamilasemia asintomática ocurre en un 35-70% de los pacientes sometidos a una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). El diagnóstico de pancreatitis post-CPRE consiste en un síndrome clínico compatible (dolor abdominal intenso, a veces acompañado de náuseas y

vómitos) con hiperamilasemia (tres veces el límite superior la normalidad), en las siguientes 24 horas tras el procedimiento.⁴⁴

La pancreatitis aguda ocurre en el 3% de los pacientes sometidos a CPRE diagnóstica, en el 5% de CPRE terapéutica, y en el 25% de las manometrías del esfínter de Oddi.

7.5. Hipercalcemia.

El hiperparatiroidismo es una causa rara de pancreatitis, sólo el 8-19% de todos los pacientes con hiperparatiroidismo desarrolla una pancreatitis aguda. Otras causas de hipercalcemia como son las metástasis óseas, el exceso de vitamina D y la sarcoidosis, rara vez producen pancreatitis.²⁷

7.6. Hereditaria.

La primera mutación en identificarse en 1996 fue la mutación del gen PRSS1, que codifica el tripsinógeno catiónico, su herencia es autosómica dominante, con una penetrancia del 80%. En general, los síntomas aparecen en la infancia y se ha descrito un aumento en la incidencia de cáncer de páncreas. Desde entonces se han establecido numerosas mutaciones en los genes relacionados con la activación e inactivación de la tripsina (tripsinógeno) como son: mutaciones en el gen CFTR (gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística), el inhibidor de la serin-proteasa Kazal tipo 1 (SPINK1) y el de la quimotripsina C (CTRC), todos estos genes están asociados con pancreatitis. En 2013, el gen que codifica la carboxipeptidasa A1 (CPA1) fue identificado como un nuevo gen productor de pancreatitis.⁴⁵

7.7. Fármacos.

Su incidencia varía entre los diferentes estudios (0,1%-5,3% de los casos). Aunque se han identificado más de quinientos medicamentos diferentes asociados con pancreatitis, el riesgo de la mayoría de estos fármacos no está claro.⁴⁶ En los últimos años, se han añadido nuevos fármacos a esta larga lista, debido a la introducción de nuevos tratamientos para la diabetes tipo 2 (análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP-4)⁴⁷ u otras enfermedades como la hepatitis C (terapia combinada con boceprevir).⁴⁸ Se consideran grupos de riesgo los pacientes pediátricos, pacientes de edad avanzada, mujeres, pacientes con VIH avanzado y con enfermedad inflamatoria intestinal.⁴⁹

Los fármacos inductores de pancreatitis se clasifican en (clase I-IV) basándose en el número de casos, periodo de latencia (tiempo de inicio de la toma del fármaco hasta el desarrollo de pancreatitis) y la reacción con una reexposición.⁵⁰ (Figuras 7 y 8)

Group of drugs	Evidence of acute pancreatitis	Criteria: (1) pancreatitis develops during the treatment with a suspected drug; (2) there is no evidence of any other etiologic factors; (3) symptoms disappear after the withdrawal of the drug, (4) there is a recurrence of pancreatitis upon reintroduction of the pharmacological agent	Group of drugs	Criteria
A	Definite	All criteria fulfilled	I	At least one case report on the recurrence of acute pancreatitis after readministration of the drug with (1a) or without (1b) exclusion of other causes of AP such as alcohol, hypertriglyceridemia, gallstones, and other drugs
B	Probable	Criteria fulfilled without proof of recurrent pancreatitis after readministration of the drug	II	At least four cases in the literature and a consistent latency in 75% or more of the case reports
C	Possible/ questionable	Single case reports on pancreatitis	III	Two or more case reports published, but neither a rechallenge nor a consistent latency period documented
			IV	One case report published, but neither a rechallenge nor a consistent latency period documented

Figura 7. Relación entre exposición al fármaco y presencia de pancreatitis aguda (tomado de Książyna D.)⁵⁰

Drug category	Drugs
Antimicrobial agents	Erythromycin, clarithromycin, isoniazide, metronidazole, nitrofurantoin, ceftriaxone, trimetoprim-sulfamethoxazole, pentamidine, ampicillin, rifampin, tetracycline
HIV therapy	Didanosine, nelfinavir
Diuretics	Furosemide, chlorthalidate, hydrochlorothiazide
Medications used in relation to gastrointestinal and pancreaticobiliary disorders	Mesalamine, cimetidine, ranitidine, 6-mercaptopurine, azathioprine, omeprazole, hydrocortisone, cyclosporine, lamivudine, interferon, ribavirin, octreotide, propofol used eg. in endoscopic procedures (ERCP, colonoscopy)
Cardiac agents	Procainamide, α -methyl dopa, captopril, enalapril, lisinopril, amiodarone, losartan
Immunosuppressives or chemotherapeutics	L-asparaginase, cytosine arabinoside, dexamethasone, ifosfamide, paclitaxel, tacrolimus
Neuropsychiatric agents	Valproic acid, clozapine, carbamazepine, risperidone, sertraline
Other commonly used drugs	Bezafibrate, carbimazole, codeine, pravastatin, simvastatin, all-trans retinoic acid, acetaminophen, estrogens, alendronate, indomethacin, metformin, naproxen, diclofenac, sulindac, orlistat, danazol, ergotamine

Figura 8. Medicamentos que se han relacionado con la pancreatitis aguda (tomado de Książyna D.)⁵⁰

El pronóstico de la pancreatitis inducida por fármacos es generalmente excelente, con un curso benigno y una mortalidad baja.

La patogénesis es incierta. Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar porqué estos fármacos producen pancreatitis: reacciones inmunológicas (por ejemplo. 6-mercaptopurina, aminosalicilatos, sulfamidas), efectos tóxicos directos (diuréticos, sulfamidas), acumulación de metabolitos tóxicos (ácido valproico, didanosina, pentamidina, tetraciclina), isquemia (diuréticos, azatioprina), trombosis intravascular (estrógenos) e incremento de la viscosidad del jugo pancreático (diuréticos y esteroides).

Para su diagnóstico, es necesario una alta sospecha clínica y una historia clínica detallada, excluyendo otras causas etiológicas, principalmente el alcohol

y los cálculos biliares.

El tiempo hasta que se desarrolla la pancreatitis va a depender del fármaco. Así, la pancreatitis que se desarrolla a las pocas semanas del inicio del fármaco, se asocia con una reacción adversa de tipo inmunológico; en este caso los pacientes presentan rash y eosinofilia. Al contrario, los pacientes que toman ácido valproico o pentamidina no van a desarrollar pancreatitis hasta meses después de su inicio, probablemente debido a la acumulación de metabolitos tóxicos.

7.8. Infecciones y tóxicos.

Las siguientes infecciones se han asociado con el desarrollo de pancreatitis: virus (parotiditis, coxsackievirus, hepatitis B, citomegalovirus, varicela-zoster, herpes simple, VIH), bacterias (mycoplasma, legionella, leptospira, salmonella), hongos (aspergillus), parásitos (toxoplasma, cryptosporidium, ascaris).

La pancreatitis aguda en el VIH forma parte de la primoinfección, pero lo más frecuente es que ocurra como complicación del tratamiento antirretroviral (por ejemplo. didanosina) o del tratamiento de las infecciones oportunistas (pentamidina), incluso puede suceder debido a la propia infección oportunista (*Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium avium*).⁵¹

Algunos venenos de arañas, reptiles y escorpiones se han asociado con pancreatitis debido a la estimulación colinérgica.

7.9. Traumática.

Debido a traumatismos abdominales. Del mismo modo, la pancreatitis aguda puede aparecer tras operaciones abdominales o cardíacas.

7.10. Páncreas Divisum y otras alteraciones estructurales.

Las anomalías estructurales que pueden ser responsables de la pancreatitis aguda incluyen: lesiones del conducto biliar como el quiste de colédoco o la colangitis esclerosante y anomalías del conducto pancreático como el páncreas divisum, el páncreas anular, el cáncer de páncreas o ampular y otros, como el divertículo duodenal y la disfunción del esfínter de Oddi (SOD).²⁷

7.11. Enfermedades vasculares.

La isquemia pancreática es una causa rara de pancreatitis. Puede ocurrir en las siguientes circunstancias: vasculitis (lupus eritematoso sistémico y poliarteritis nodosa), ateroembolia, hipotensión intraoperatoria y shock hemorrágico.

7.12. Embarazo.

La pancreatitis aguda durante el embarazo es una enfermedad rara. Por lo general, se produce durante el tercer trimestre del embarazo o el postparto temprano. Las causas más comunes son los cálculos biliares (65 a 100%), el abuso de alcohol y la hipertrigliceridemia.⁵²

7.13. Idiopática.

A pesar de una historia y examen minucioso, las pruebas de laboratorio y la

ecografía abdominal, no es posible objetivar la etiología de la pancreatitis hasta en un 30% de los casos. Los estudios indican que la mayoría de los casos de pancreatitis etiquetada como idiopática eran causados en realidad por barro biliar o microlitiasis. Además, se ha observado que los pacientes con pancreatitis aguda idiopática sometidos a una esfinterotomía endoscópica, colecistectomía o tratamiento con ácidos biliares, no presentan nueva recurrencia de pancreatitis. Es un hecho debatido la elección del momento para investigar exhaustivamente a un paciente con un primer episodio de pancreatitis idiopática, para excluir otras causas. Pero, dado que la mayoría de los pacientes no llegan a presentar posteriores episodios agudos, se recomienda en general iniciar los estudios invasivos y la investigación de causas infrecuentes sólo a partir de la primera recidiva.

7.14. Pancreatitis autoinmune.

Es una entidad muy infrecuente, puede presentarse a veces como una pancreatitis aguda, aunque normalmente se engloba dentro de las enfermedades inflamatorias crónicas del páncreas. Existen dos formas conocidas como tipo I y tipo II, que se diferencian en algunas características clínicas y serológicas. La pancreatitis autoinmune tipo I, se asocia frecuentemente a afectación de otros órganos o sistemas (sistema biliar, glándulas salivales, pulmón, riñones, etc.) y se relaciona frecuentemente con otras enfermedades de base autoinmune, cursando con la aparición de autoanticuerpos en la sangre y aumento de inmunoglobulinas. La pancreatitis autoinmune tipo II sólo afecta al páncreas, no cursa con autoanticuerpos en sangre ni aumento de inmunoglobulinas, y no se suele asociar a otras

enfermedades de base autoinmune, excepto la colitis ulcerosa.^{53,54}

8. CLASIFICACIÓN

Atendiendo a la evolución temporal, la pancreatitis aguda se clasifica en: inicial (primeras 1-2 semanas) y tardía (a partir de entonces, puede persistir semanas o meses). Mientras la fase inicial se caracteriza por una respuesta inflamatoria local y a veces sistémica, en la fase tardía, pueden aparecer complicaciones de la enfermedad.⁵⁵

Según su morfología la pancreatitis aguda se puede clasificar en dos tipos: pancreatitis aguda edematosa intersticial y pancreatitis aguda necrotizante.^{56,57}

La pancreatitis edematosa intersticial (80-90% de los casos), es una forma leve y se caracteriza por la inflamación aguda del parénquima pancreático y tejidos peripancreáticos, sin necrosis tisular reconocible. La pancreatitis necrotizante, requiere la presencia de inflamación asociada con necrosis del parénquima pancreático y/o necrosis peripancreática.³

Existen diversas clasificaciones de la pancreatitis aguda según su gravedad. En 1992, se publicó la clasificación de Atlanta, definiendo la pancreatitis aguda como leve o grave según se desarrollen o no complicaciones mayores de la enfermedad, locales o sistémicas.

Durante más de un siglo, la gravedad de la pancreatitis aguda ha sido

clasificada como «leve» o «grave». Con los años, las limitaciones de esta dicotomía han puesto de manifiesto que los pacientes etiquetados como enfermedad «grave» incluían subgrupos con resultados muy diferentes. Estos subgrupos incluyen a pacientes con mayor riesgo de mortalidad debido a un fracaso o insuficiencia orgánica «persistente» más que «transitoria», o a los que sin presentar una insuficiencia de órganos se clasifican en el grupo con mayor riesgo de morbilidad debido a un signo morfológico de pancreatitis necrotizante más que intersticial, y a los que tienen una mortalidad muy alta porque coexisten necrosis pancreática infectada y fallo orgánico persistente.

Ante la necesidad de desarrollar sistemas de clasificación que discriminen entre estos subgrupos de pacientes con una mayor precisión, recientemente se han publicado dos nuevas propuestas de clasificación de gravedad, la clasificación basada en determinantes (2012)⁵⁸ y la revisión de la clasificación de Atlanta (2013)³. En ambas, se introduce una nueva categoría de gravedad intermedia (pancreatitis moderada) y se reconoce la importancia del fallo orgánico persistente (comparado con el transitorio). El desarrollo de fallo orgánico persistente, es decir aquel que no revierte tras 24 horas de tratamiento adecuado, es el factor clave para definir una pancreatitis como grave, con independencia del desarrollo de complicaciones locales. Igualmente, existe una clara relación entre el riesgo de fallecer por pancreatitis aguda y el número de órganos que fracasan en el contexto del fallo multiorgánico de la enfermedad grave.

Los criterios de Atlanta revisados (2013), definen tres categorías de gravedad:

leve, moderada-grave y grave, mientras que la clasificación internacional multidisciplinaria (2012) define cuatro categorías: leve, moderada, grave y crítica. En la nueva clasificación de Atlanta de 2013, la pancreatitis aguda leve se caracteriza por la ausencia de disfunción orgánica y de complicaciones locales o sistémicas, la pancreatitis aguda moderada se define por disfunción de órganos transitoria (desaparece en menos de 48 horas) y complicaciones locales o sistémicas, sin disfunción de órganos persistente (> 48 horas) y la pancreatitis aguda grave incluye disfunción orgánica persistente que puede englobar a uno o múltiples órganos.^{3,55}

El segundo sistema de clasificación se introdujo recientemente, y es conocido como clasificación de la gravedad basada en determinantes. Se basa principalmente en los factores que están causalmente asociados con la gravedad de la pancreatitis aguda. Estos factores se denominan «determinantes» y son tanto locales como sistémicos. Existen un factor determinante local (necrosis de tejido pancreático o peripancreática) y otro sistémico (insuficiencia de órganos, o fallo orgánico). Sobre estas consideraciones, aparece una clasificación de cuatro niveles, con una categoría de pancreatitis moderada y, además de eso, una nueva categoría de pancreatitis aguda crítica.

La pancreatitis aguda leve, se caracteriza por la ausencia tanto de la necrosis pancreática/peripancreática como de fallo orgánico. La pancreatitis aguda moderada, se define por la presencia de cualquier tipo de necrosis pancreática/peripancreática estéril o fallo orgánico transitorio. La pancreatitis

aguda grave incluye la presencia de cualquier grado de necrosis pancreática/peripancreática infectada o fallo orgánico persistente. Por último, la pancreatitis aguda crítica, se caracteriza por la presencia de necrosis pancreática/peripancreática infectada y fallo orgánico persistente.⁵⁸⁻⁶⁰

Se desconoce qué clasificación es mejor; un estudio reciente que compara los dos sistemas de clasificación no encontró diferencias significativas.⁸

Lo que sí está claro, es que en los últimos 20 años, ha habido progresos en el conocimiento de la historia natural de esta enfermedad. que han dejado obsoleta a la primera clasificación.⁶¹ (Figura 9)

Clasificación	Categorías	Definición
Atlanta (1993)	Leve	Sin fallo orgánico ni complicaciones sistémicas
	Grave	Fallo orgánico y/o complicaciones locales (necrosis, absceso o pseudoquistes)
Clasificación basada en determinantes (2012)	Leve	Sin necrosis pancreática ni peripancreática y sin fallo orgánico
	Moderada	Necrosis (pancreática y/o peripancreática) estéril y/o fallo orgánico transitorio
	Grave	Necrosis (pancreática y/o peripancreática) infectada o fallo orgánico persistente
	Crítica	Necrosis (pancreática y/o peripancreática) infectada y fallo orgánico persistente
Revisión de la clasificación de Atlanta (2013)	Leve	Sin fallo orgánico y sin complicaciones locales ^a ni sistémicas ^b
	Moderadamente grave	Fallo orgánico transitorio y/o complicaciones locales/ sistémicas sin fallo orgánico persistente
	Grave	Fallo orgánico persistente (un órgano o multiorgánico)

^aComplicaciones locales: colecciones peripancreáticas líquidas agudas, necrosis pancreática y/o peripancreática, pseudoquistes, "walled-off necrosis" (necrosis tabicada).

^bComplicaciones sistémicas sin fallo orgánico persistente: exacerbación de comorbilidad preexistente como cardiopatía isquémica o EPOC, precipitada por la pancreatitis aguda. Fallo orgánico transitorio: duración < 48 h. Fallo orgánico persistente: duración > 48 h.

Figura 9. Clasificaciones de gravedad en pancreatitis aguda (tomado de De-Madaria E.)⁶¹

9. CLÍNICA

9.1 Manifestaciones clínicas

El síntoma cardinal de la pancreatitis aguda es el dolor abdominal. El dolor de la pancreatitis aguda es en parte consecuencia de la dilatación de la cápsula pancreática por el edema, pero también aparece por la liberación masiva de quininas; típicamente intenso, continuo, epigástrico irradiado a ambos hipocondrios “en cinturón”.^{62,63} En otras ocasiones, es generalizado. Con el paso de las horas, el dolor puede localizarse en zonas donde se están formando colecciones agudas como la fosa renal o vacío y fosa ilíaca derecha. En pacientes con pancreatitis biliar, el dolor está bien localizado y su inicio es rápido, alcanzando su máxima intensidad en 10-20 minutos. Por el contrario, en los pacientes con pancreatitis hereditaria, enólica o metabólica, el dolor es menos brusco y puede estar mal localizado. Se irradia a ambos hipocondrios “en cinturón” hasta en el 50% de los pacientes y es más intenso cuando el paciente asume la posición supina. El dolor puede persistir durante varias horas o días. Un dolor persistente más allá de este tiempo, se asocia con el desarrollo de complicaciones locales, como colecciones agudas, pseudoquistes y necrosis. Aproximadamente el 5-10% de los pacientes con pancreatitis aguda grave puede tener la enfermedad sin dolor (por ejemplo, en la diálisis peritoneal, en situaciones postoperatorias, en el trasplante renal y en la infección por Legionella).²⁷

En el 80% de los pacientes con pancreatitis, el dolor se asocia a náuseas y vómitos, que pueden ser alimentarios, biliosos o gastromucosos. Los vómitos hemáticos pueden aparecer en pancreatitis agudas complicadas, con hemorragia de la glándula, pero también por lesiones agudas de la mucosa gástrica o síndrome de Mallory-Weiss. Es muy frecuente la existencia de hipomotilidad intestinal, que en ocasiones llega a manifestarse como íleo paralítico con distensión abdominal y ausencia de ruidos intestinales.²⁵

La fiebre es otro síntoma importante en la pancreatitis aguda. En la primera semana se debe a la inflamación aguda y está mediada por citoquinas, mientras que en la segunda o tercera semana, en pancreatitis aguda necrotizante, es debida a la infección del tejido necrótico. Cuando aparece fiebre, se deben descartar otros cuadros sépticos como colangitis o colecistitis aguda.²⁷

En caso de desarrollar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (hasta 60% durante el primer día), se puede observar taquicardia, taquipnea y fiebre. Los casos más graves se asocian a fallo orgánico, que puede estar ya presente en Urgencias.⁶²

Eventualmente el individuo con pancreatitis aguda puede referir disnea, muchas veces por la ansiedad, el dolor y la inmovilización diafragmática, pero hay que tener en cuenta que en otras ocasiones esta sintomatología refleja derrame pleural o incluso síndrome de distrés respiratorio del adulto. En un 10 a 20% de los pacientes, existen signos pulmonares, como estertores basales,

atelectasias y derrame pleural (generalmente izquierdo).⁶⁴ Además pueden desarrollar insuficiencia renal aguda y oliguria.

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, en pacientes alcohólicos, pueden darse síntomas de abstinencia etílica. Ocasionalmente, se presenta un cuadro psiquiátrico asociado a los primeros momentos de una pancreatitis aguda grave denominado encefalopatía pancreática (en este contexto se debe descartar una encefalopatía de Wernicke por etilismo o desnutrición y valorar la administración de tiamina).

La retinopatía de Purtscher es una complicación poco frecuente que parece estar relacionada con la oclusión de las arteriolas de la retina; se caracteriza por una disminución brusca de la agudeza visual, asociada a signos oftalmológicos de isquemia del polo posterior, con exudados blanquecinos y hemorragias alrededor de la papila.^{27,65}

9.2 Exploración física

La exploración del abdomen muestra dolor e hipersensibilidad con la palpación, incluso a la exploración superficial, predominantemente en hemiabdomen superior, epigastrio y mesogastrio, característicamente están ausentes los signos de irritación peritoneal franca, dada la localización retroperitoneal del proceso. Los hallazgos varían dependiendo de la gravedad de la pancreatitis. En pacientes con pancreatitis leve, el epigastrio muestra una defensa leve a la palpación. En contraste, en pacientes con pancreatitis grave, puede haber sensibilidad significativa a la palpación en epigastrio o más difusamente sobre el abdomen.⁶⁶ La posición antiálgica que suele adoptar el paciente es en

reposo y flexión ventral (posición fetal), ya que el dolor alivia al sentarse con el tronco flexionado y las rodillas recogidas.

Puede existir distensión abdominal, disminución o ausencia de ruidos hidroaéreos y ascitis secundaria a peritonitis química y exudación de fluido desde el lecho pancreático inflamado.

Algunos pacientes desarrollan hipertensión portal, debido a trombosis de la vena esplénica. Otra complicación infrecuente, pero potencialmente letal, es la necrosis del colon transverso que aparece como una peritonitis grave.⁶⁷

A veces aparece subictericia conjuntival, o incluso ictericia franca. La ictericia es frecuente en las pancreatitis de origen biliar, si bien también puede originarse por edema de la cabeza pancreática.

El enfermo grave o complicado puede presentar fiebre, taquicardia, taquipnea, cianosis o incluso signos de deshidratación y shock cardiocirculatorio.

En las pancreatitis necrotizantes, en raras ocasiones (3% de los pacientes), el exudado hemorrágico diseca planos anatómicos hasta alcanzar el tejido subcutáneo, produciendo un tinte violáceo de la piel de los flancos (signo de Grey-Turner), o en la región periumbilical (signo de Cullen); ambos signos se asocian a un mal pronóstico. Estos hallazgos, sugieren la presencia de hemorragia retroperitoneal en el contexto de una necrosis pancreática.^{62,68}

(Figura 10)

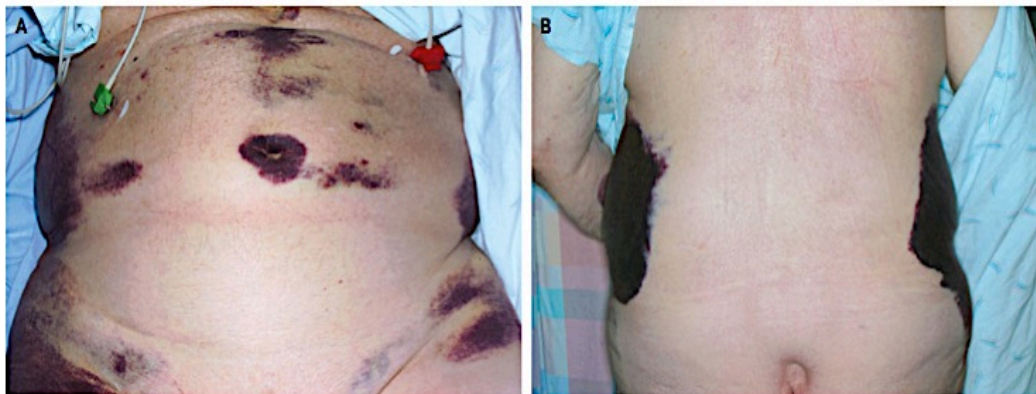


Figura 10. Signos de Cullen y Grey-Turner (tomado de Mookadam F et al.)⁶⁸

Es típico, pero muy infrecuente, el desarrollo de pancreatitis subcutánea por acción de las enzimas pancreáticas (panniculitis pancreática). Estas lesiones son similares al eritema nodoso, nódulos eritemato-violáceos, que aparecen de forma más frecuente en las partes distales de las extremidades inferiores y que se resuelven cuando cede el episodio de pancreatitis, dejando una zona hiperpigmentada.⁶⁹ (Figura 11)



Figura 11. Panniculitis pancreática (tomado de García-Romero D et al.)⁶⁹

En el tórax, puede observarse semiología de derrame pleural, con matidez a la percusión y abolición de ruidos respiratorios, estertores basales de despegamiento alveolar, hipoventilación o disminución del murmullo vesicular por atelectasias.

También pueden aparecer datos sugestivos de la etiología subyacente. Por ejemplo, hepatomegalia en la pancreatitis alcohólica o xantomas en la hiperlipidemia.

10. DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse la posibilidad de una pancreatitis aguda en todo paciente que presente dolor en hemiabdomen superior o en la espalda, sobre todo si se acompaña de náuseas y vómitos y además posee factores predisponentes. El diagnóstico se establece mediante la demostración de una elevación de los niveles séricos de las enzimas pancreáticas. De este modo el diagnóstico es sencillo y requiere dos de los siguientes criterios: aparición aguda y persistente de dolor epigástrico intenso a menudo irradiado a espalda, elevación de lipasa o amilasa sérica tres veces el límite superior de la normalidad, y los hallazgos característicos de pancreatitis aguda en las pruebas de imagen (tomografía computerizada con contraste, resonancia magnética o ecografía abdominal). Hay que considerar que no todos los pacientes requieren de pruebas de imagen, como el caso de un paciente con dolor abdominal característico y aumento de la actividad de la amilasa/lipasa sérica (en los valores anteriormente citados), y sin otros datos clínicos y/o analíticos que hagan sospechar complicación. No es necesaria la realización de pruebas de imagen (tomografía computerizada o resonancia magnética) para establecer el diagnóstico de pancreatitis aguda.⁵⁶

10.1 Laboratorio

10.1.1. Tests séricos para el diagnóstico de Pancreatitis aguda

Amilasa sérica

La determinación de la amilasa sérica constituye la prueba de laboratorio inicial más práctica para el diagnóstico y durante años ha sido la prueba de

laboratorio universal para establecer el diagnóstico de pancreatitis aguda. Se eleva a las 6-12 horas del inicio de la pancreatitis. Tiene una vida media corta, de aproximadamente 10 horas y vuelve a la normalidad de 3 a 5 días.

Unos niveles de amilasa sérica tres veces el límite superior de la normalidad tiene una sensibilidad para el diagnóstico del 67 al 83% y una especificidad del 85 al 98%.⁷⁰ Un nivel normal de amilasa constituye una importante evidencia en contra del diagnóstico de pancreatitis excepto en casos de hiperlipidemia y de pancreatitis alcohólica donde la sensibilidad es limitada.^{70,71} Por otro lado, no tiene una alta especificidad, ya que sus niveles pueden elevarse en numerosas situaciones clínicas (Figura 12). Sin embargo, si se excluye patología franca de las glándulas salivares y la isquemia intestinal, valores de tres veces por encima del límite de la normalidad son prácticamente diagnósticos, aunque no existe una correlación precisa entre cifras de amilasa y gravedad del proceso.⁷²

La determinación del cociente aclaramiento de amilasa/aclaramiento de creatinina, así como la medición de isoenzimas pancreáticas, ha sido abandonada por no contribuir a aumentar la especificidad diagnóstica.

Enfermedades pancreáticas: pancreatitis aguda y crónica, carcinoma de páncreas, pseudoquiste y absceso pancreático
Postcolangiopancreatografía endoscópica
Hepatitis aguda y crónica
Colecistitis aguda, cólico biliar
Perforación de víscera hueca
Salpingitis, rotura de embarazo ectópico, quistes ováricos, tumores ováricos benignos y malignos
Insuficiencia renal
Aneurisma de aorta
Isquemia mesentérica
Parotiditis
Macroamilasemia
Cetoacidosis diabética
Grandes quemados

Figura 12. Causas de hiperamilasemia (tomado de Calabrese Sánchez Set al.)⁷²

Lipasa sérica

La medición de la lipasa sérica tiene similar sensibilidad que la amilasa pero es más específica, con una sensibilidad y especificidad para la pancreatitis aguda del 82 al 100%. Aumenta a las 4-8 horas del inicio de los síntomas, con un pico a las 24 horas, y vuelve a la normalidad de 8 a 14 días.⁷⁰ Por tanto, la elevación de lipasa se produce de forma más precoz y prolongada que la de amilasa y es la prueba más específica para el diagnóstico de la pancreatitis aguda, en su fase temprana y tardía⁷³ (Figura 13). También es más sensible en pacientes con pancreatitis enólica. Aunque mejor que la amilasa, un aumento de lipasa no es específico de pancreatitis aguda, puede elevarse en caso de insuficiencia renal avanzada y en ciertos procesos intraabdominales. (Figura 14)

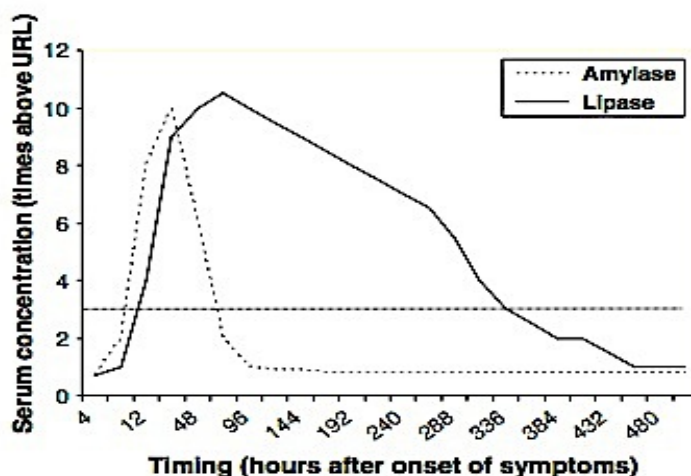


Figura 13. Evolución temporal en los niveles de amilasa y lipasa séricas (tomado de Al-Bahrani AZ et al.)⁷⁶

Amylase	Lipase
Acute pancreatitis	Acute pancreatitis
Diseases that might mimic acute pancreatitis	
Pancreatic pseudocyst	Pancreatic pseudocyst
Chronic pancreatitis	Chronic pancreatitis
Pancreatic carcinoma	Pancreatic carcinoma
Biliary tract disease (cholecystitis, cholangitis, choledocholithiasis)	Biliary tract disease (cholecystitis, cholangitis, choledocholithiasis)
Intestinal obstruction, pseudo-obstruction, ischemia, or perforation	Intestinal obstruction, pseudo-obstruction, ischemia, or perforation
Acute appendicitis	Acute appendicitis
Ectopic pregnancy	
Other disorders	
Renal failure	Renal failure
Parotitis	
Macroamylasemia	
Ovarian cyst or cystic neoplasm	
Carcinoma of the lung	
Diabetic ketoacidosis	
Human immunodeficiency virus infection	
Head trauma with intracranial bleeding	

Figura 14. Situaciones que cursan con aumento de amilasa y lipasa (tomado de Forsmark CE et al.)²

Existen numerosos estudios que comparan amilasa versus lipasa, que concluyen que la lipasa sérica es un biomarcador más preciso de pancreatitis aguda que la amilasa.⁷⁴

Otros tests séricos

También han sido utilizados para el diagnóstico de la pancreatitis aguda la determinación del tripsinógeno, elastasa⁷⁵ y fosfolipasa A, pero estas pruebas no ofrecen ventajas respecto a la determinación de amilasa y lipasa.

10.1.2. Tests urinarios para el diagnóstico de Pancreatitis aguda

Existen determinaciones de amilasa y tripsinógeno en orina aunque ninguno de ellos se encuentra incluido en los actuales criterios diagnósticos.⁷⁶

La determinación del tripsinógeno-2 urinario en pacientes con pancreatitis aguda es un test útil y rápido equiparable a la determinación de amilasa o lipasa plasmática para el diagnóstico de esta patología.^{77,78} Se ha postulado como un método rápido y sencillo para disminuir el número de diagnósticos erróneos de pancreatitis aguda en pacientes que acuden a un servicio de urgencias, en atención primaria u otro tipo de consultas que carecen del acceso rápido a un laboratorio de bioquímica y en pacientes que desarrollan una pancreatitis aguda tras ser sometidos a una CPRE.^{79,80} En la pancreatitis aguda, la elevación del tripsinógeno-2 en orina se evidencia a las pocas horas del comienzo de la pancreatitis y desaparece a los tres días. Tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 95% para el diagnóstico, superior a lo descrito para amilasa y lipasa séricas. Esta prueba también tiene falsos

positivos en neoplasias pancreáticas, diabetes mellitus, hipercalcemia, hipertrigliceridemia, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, pancreatitis crónica e ictericia obstructiva extrahepática. Se ha descrito que niveles elevados de tripsinógeno-2 urinario se asocian a un incremento en la mortalidad por pancreatitis aguda.⁷⁷

10.1.3. Marcadores séricos de gravedad

Dado que la pancreatitis aguda grave se relaciona con alta mortalidad, es importante realizar una detección precoz de esta patología. Para ello, además de los hallazgos clínicos podemos ayudarnos de los siguientes marcadores inflamatorios.

Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es útil para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda. Un nivel de PCR por encima de 150 mg/dl a las 48 horas se asocia con pancreatitis grave.⁸¹

Interleuquinas (IL) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF)

Las interleuquinas en suero (especialmente la IL-6 y la IL-8) poseen alta sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) y parecen mostrar beneficio en la predicción de gravedad al ingreso y a las 24 horas; sin embargo, su utilidad sigue siendo experimental y basada en la investigación.

Procalcitonina

La procalcitonina en suero⁸² y los precursores de la calcitonina⁸³ han sido

evaluados en numerosos estudios por su utilidad como predictores de gravedad en la pancreatitis aguda.

Elastasa polimorfonuclear (PMN)

La enzima elastasa PMN se libera de los granulocitos polimorfonucleares activados en el curso de la pancreatitis y por lo tanto, la cuantificación de los niveles de elastasa polimorfonuclear en plasma es un método muy preciso para la evaluación pronóstica precoz de pancreatitis aguda, y es fácilmente aplicable en el ámbito clínico.⁸⁴

Amiloide A sérico

La concentración plasmática de amiloide A sérico es un marcador precoz de gravedad en la pancreatitis aguda. Un estudio sugiere que puede ser aún mejor que la PCR.⁸⁵

Otros marcadores: Ribonucleasa, β -2 microglobulina, antitrombina III.

10.1.4. Marcadores urinarios de gravedad

Péptido de activación del tripsinógeno urinario (TAP urinario)

El TAP urinario es un valioso marcador temprano de la gravedad de la pancreatitis aguda. Proporciona una predicción exacta de la misma tras la aparición de los síntomas.⁸⁶ Un estudio prospectivo concluye que el TAP urinario es aún mejor predictor de gravedad que el hematocrito.⁸⁷

Péptido de activación de la carboxipeptidasa B (CAPAP)

Se libera de cualquier pro-enzima pancreática, muy estable en suero y orina. Los niveles de CAPAP en suero y orina junto con el péptido de activación del tripsinógeno urinario (TAP) son marcadores precisos en la evaluación precoz de la gravedad de la pancreatitis aguda. El nivel de CAPAP en orina fue el marcador más preciso 24 horas después de la aparición de los síntomas.⁸⁸

10.1.5. Marcadores de necrosis pancreática

Existen marcadores de necrosis como la *PCR*, *el hematocrito* o *la láctico deshidrogenasa (LDH)*.

Una PCR menor o igual a 200 mg/l obtenida a las 72 horas del inicio de los síntomas es útil para descartar con elevada probabilidad la presencia de necrosis; cuando se supera este valor, se deberían practicar estudios adicionales para comprobar con certeza la existencia o no de necrosis pancreática, aunque cuando el valor es >279 mg/l el riesgo de necrosis aumenta notablemente.⁸⁹

La hemoconcentración ha sido identificada como factor de riesgo y marcador temprano de pancreatitis necrotizante y fallo orgánico.⁹⁰

Asimismo, disponemos de marcadores de necrosis infectada y mortalidad.⁹¹

(Figuras 15 y 16)

Marker
1 C-reactive protein (CRP)
2 Procalcitonin (PCT)
3 Serum amyloid A (SAA)
4 Interleukin-6, 8 (IL-6, IL-8)
5 Soluble intracellular adhesion molecule (sICAM-1)
6 Reactive nitrogen intermediates (RNIs)
7 US- or CT-guided FNA

Figura 15. Marcadores de necrosis infectada (tomado de Al Mofleh IA.)⁹¹

Marker
1 Obesity
2 Serum creatinine > 2 mg/dL
3 Pleura effusion on chest radiograph
4 Early nonenhanced CT
5 Multiorgan dysfunction syndrome (MODS)
6 Pancreatic necrosis (PN)
7 Infected pancreatic necrosis (IPN)
8 Interleukin-6 (IL-6)
9 Reactive nitrogen intermediates (RNIs)

Figura 16. Marcadores de mortalidad (tomado de Al Mofleh IA.)⁹¹

10.1.6. Otros hallazgos de laboratorio

En la pancreatitis aguda se produce una serie de alteraciones inespecíficas de los parámetros bioquímicos y hematológicos: es frecuente la leucocitosis moderada y la elevación del hematocrito debido a la hemoconcentración; suele haber hiperglucemia sin cetoacidosis que remite sin necesidad de tratamiento insulínico; es habitual la hipoalbuminemia y puede ocurrir un descenso de la calcemia sin signos de tetania. Los niveles elevados de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina traducen el compromiso de la vía biliar y son más frecuentes en las pancreatitis de origen biliar. Los triglicéridos pueden aumentar como consecuencia exclusiva de la enfermedad, pero también por la coexistencia de diabetes, alcoholismo o dislipidemia primaria. El 20% de los pacientes tienen hipoxemia que puede preceder al desarrollo de un distrés

respiratorio del adulto. Asimismo es frecuente la presencia de azotemia, en general debido a mecanismos prerrenales, pero en ocasiones secundaria a daño renal agudo.⁷²

10.2 Técnicas de Imagen

Las técnicas de imagen juegan un papel importante en el diagnóstico de pancreatitis aguda, en casos clínicamente sospechosos o para sugerir diagnósticos alternativos. Ayudan a determinar la causa de la pancreatitis, a clasificar la gravedad de la enfermedad y a identificar el páncreas o complicaciones peripancreáticas. Además, las imágenes se pueden utilizar para guiar las intervenciones terapéuticas.⁹²

10.2.1. Radiografía simple de tórax y abdomen

Los estudios radiológicos convencionales son útiles para ayudar a descartar otras afecciones; la radiografía de tórax está alterada en el 25% de los casos (derrame, atelectasias laminares basales o más raramente cambios alveolo-intersticiales si existe síndrome de distrés respiratorio del adulto). En la radiografía de abdomen pueden observarse calcificaciones si coexiste pancreatitis crónica, signos de íleo generalizado, o local (asa centinela), y también ocasionalmente el denominado signo del colon cortado, que se caracteriza por la amputación del luminograma colónico transversal a nivel del ángulo esplénico por afectación de la serosa del colon.

10.2.2. Ecografía abdominal

La ecografía abdominal constituye la primera técnica de imagen en la evaluación inicial de una pancreatitis aguda, debiendo realizarse en las primeras 24 horas. Tiene importancia en el diagnóstico de la pancreatitis aguda, pero sobre todo adquiere relevancia en el establecimiento de su etiología, siendo más sensible que la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética en el diagnóstico de litiasis biliar. Además, puede detectar dilatación de la vía biliar, coledocolitiasis, colecistitis o complicaciones locales y sirve como guía en las punciones tanto diagnósticas como terapéuticas.⁹³

La pancreatitis aguda se presenta, la mayoría de las veces, como un aumento difuso y generalizado del tamaño del páncreas, junto con límites y contornos más imprecisos y disminución de la ecogenicidad del órgano. En la forma edematosa el parénquima es uniforme y homogéneo, aunque hipoecogénico con respecto al parénquima normal. En las formas más graves se pueden observar áreas intraparenquimatosas de carácter quístico, indicativas de la existencia de necrosis o hemorragia.

Los resultados técnicos de la exploración mejoran 48 horas después del episodio agudo, al resolverse el íleo paralítico. La exploración ecográfica seriada desempeña un papel importante para monitorizar la evolución: resolución, formación de pseudoquistes o pancreatitis crónica. Los hallazgos ecográficos en la pancreatitis aguda pueden clasificarse por su distribución (focal o difusa) y por la gravedad (leve, moderada y grave).

La pancreatitis focal, que consiste en un aumento de tamaño focal del páncreas, constituye un problema para el ecografista. Se localiza generalmente en la cabeza, y es más frecuente en pacientes alcohólicos y con historia previa de pancreatitis o dolor, lo que demuestra que las pancreatitis focales tienden a ocurrir en el contexto de una pancreatitis crónica.

En una pancreatitis difusa el páncreas es hipoecogénico respecto al hígado normal y está aumentado de tamaño. A medida que la inflamación es más grave son más evidentes la disminución de la ecogenicidad y el aumento de tamaño debidos al mayor contenido líquido en el intersticio.

La ecografía no permite distinguir, como lo hace la tomografía axial computarizada, entre pancreatitis necróticas y no necróticas.

Las manifestaciones extrapancreáticas en los pacientes con pancreatitis aguda son importantes y hay que buscarlas, dado que las alteraciones intrapancreáticas tienden a ser subjetivas. Consisten en colecciones líquidas y edema a lo largo de los diferentes planos de partes blandas, y, en general, se ven en los casos severos. Los cambios en las partes blandas peripancreáticas se ven como bandas hipoecogénicas adyacentes al páncreas o rodeando el sistema venoso portal. Otros hallazgos extrapancreáticos incluyen: ascitis, engrosamiento del tracto gastrointestinal adyacente (estómago, duodeno y colon) y engrosamiento de la pared de la vesícula, con o sin líquido perivesicular.

Pese a los recientes avances tecnológicos en las pruebas de imagen, la ecografía no ha sido desplazada como primer escalón diagnóstico debido a su inocuidad, accesibilidad y bajo coste. Aunque también tiene limitaciones, como la sobreposición de gas intestinal que impide una adecuada valoración del área pancreática.⁹⁴

10.2.3. Ecoendoscopia

La ecoendoscopia aporta una gran precisión diagnóstica para documentar la presencia de litiasis y otras lesiones orgánicas (tumores), por lo que puede ser de gran utilidad para confirmar el origen biliar de la pancreatitis aguda en caso de duda; así como para determinar qué pacientes se pueden beneficiar de la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) terapéutica cuando la probabilidad de coledocolitiasis es baja o moderada.⁹⁵

(Figura 17)

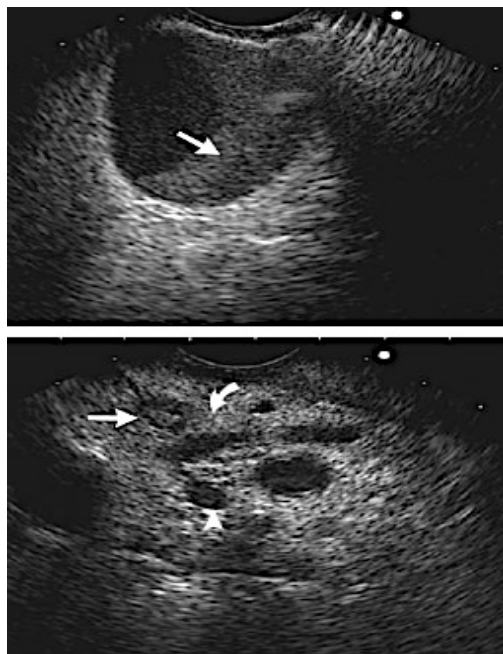


Figura 17. Ecoendoscopia desde el duodeno que muestra microlitiasis en vesícula biliar y conducto biliar común (tomado de Whitcomb DC.)⁹⁵

Tiene una alta sensibilidad (94%) y especificidad (95%) para la detección de cálculos del conducto biliar común, y es superior a la ecografía abdominal, la tomografía computerizada (TC) y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), con un valor predictivo negativo mayor al 95% para coledocolitiasis.

Con una sensibilidad similar a la CPRE, los pacientes con pancreatitis aguda biliar con ecoendoscopia normal, no precisan la realización de CPRE, y por lo tanto no existe riesgo de pancreatitis post-CPRE u otras complicaciones. En este contexto, la realización de una ecoendoscopia antes de la CPRE aunque un poco más costosa, ha demostrado que disminuye la necesidad de CPRE en casi un 70%, al tiempo que reduce significativamente el riesgo global de complicaciones (riesgo relativo 0,35) y de pancreatitis post-CPRE (riesgo relativo 0,21).⁹⁶⁻⁹⁸ También puede ser beneficiosa en la evaluación de pacientes con pancreatitis aguda recurrente idiopática, en particular para la exclusión de anomalías estructurales o neoplasias.^{99,100}

Por último, ante la sospecha de pancreatitis autoinmune, puede demostrar patrones característicos de imagen y permite la biopsia histológica para confirmar el diagnóstico.^{96,97}

10.2.4. Tomografía Computerizada abdominal

La tomografía computerizada (TC) con contraste, es la técnica de elección para el estudio de los pacientes con pancreatitis moderada o grave, ya que diferencia la pancreatitis intersticial aguda de la pancreatitis necrotizante. En la

actualidad, se utiliza no sólo en el diagnóstico sino como herramienta pronóstica, junto a los criterios clínicos clásicos, en un intento de predecir la evolución de los pacientes. Se ha documentado una buena correlación entre la ausencia de captación en la TC con la necrosis pancreática y la gravedad clínica del episodio.

Algunas de sus ventajas son que las imágenes no dependen de la subjetividad del explorador, es más específica que la ecografía y permite confirmar el diagnóstico, excluir diagnósticos alternativos, determinar la gravedad, e identificar necrosis, pseudoquistes u otras complicaciones locales. Asimismo sirve para guiar biopsias y drenajes percutáneos.

Sin embargo, no todos los pacientes necesitan una TC y el estudio debe reservarse para casos con dudas diagnósticas, para las formas graves y/o con complicaciones locales y en aquellos pacientes con fracaso del tratamiento conservador o con deterioro clínico significativo. También está indicada para excluir malignidad en pacientes mayores de 40 años que desarrollan un primer episodio de pancreatitis aguda sin una causa identificada.¹⁰¹

Los hallazgos pueden variar desde un aumento difuso o focal de la glándula a una imagen en deshebrado y colecciones de líquido peripancreático, siendo su punto de mayor gravedad, la necrosis de la glándula pancreática. La necrosis pancreática se identifica por ausencia del reforzamiento en el parénquima pancreático después de la administración de contraste intravenoso.

El momento óptimo para la realización de la TC es, al menos, 72 horas después de la aparición de los síntomas, ya que la necrosis pancreática puede no ser completamente aparente en la TC hasta tres días después del inicio de la enfermedad, y una TC muy temprana puede subestimar la gravedad de la pancreatitis.

Sus principales inconvenientes son la necesidad de administrar contraste yodado oral, para conseguir la opacificación de las asas intestinales, y contraste intravenoso. También representa un problema su realización en el caso de alergia al yodo o en casos de insuficiencia renal, con cifras de creatinina elevadas (≥ 2 mg/dl).¹⁰² Además, la TC dinámica, presenta hasta un 28% de falsos negativos en presencia de necrosis cuando ésta afecta a menos del 30% de la glándula, lo que generalmente ocurre en casos leves de pancreatitis y un 11% cuando la necrosis afecta al 50%. La especificidad de la técnica en pacientes con necrosis superiores al 30% es elevada, cercana al 100%, pero disminuye al 50% si se distribuye en pequeñas zonas dentro de la glándula.

10.2.5. Resonancia magnética (RM) y colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM)

La RM con contraste (gadolinio) proporciona la misma información que la TC en la evaluación de la gravedad de la pancreatitis aguda, siendo ambos métodos igual de eficaces en la predicción de complicaciones locales y sistémicas. La RM debe ser considerada como de primera elección en mujeres embarazadas y en pacientes con insuficiencia renal o alergia a contrastes

yodados.¹⁰³

Las ventajas de la RM en comparación con la TC son: un menor número de efectos adversos, debido a la ausencia de radiación y de nefrotoxicidad. El uso de gadolinio intravenoso ha demostrado ser seguro, sin riesgo de reacciones alérgicas o nefrotoxicidad.

Su uso combinado con secretina (S-CPRM) proporciona una información valiosa sobre la integridad del conducto pancreático, ya que detecta de forma precoz la ruptura del mismo y además evalúa la función exocrina glandular.^{104,105}

Además con la visualización de la vía biliar, la CPRM posee ventaja sobre la TC en la detección de litiasis del conducto biliar común.¹⁰⁶

Sin embargo, a pesar de las mejoras en la tecnología de RM con la introducción de secuencias más rápidas, la RM sigue siendo menos accesible en comparación con la TC y no está exenta de limitaciones como son: contraindicación en pacientes con implantes metálicos (marcapasos) y dificultad de examen en pacientes críticamente enfermos como los de cuidados intensivos conectados a sistemas soporte (al requerir un tiempo de exploración más largo). Por otra parte, el alto coste de la RM limita su uso rutinario.¹⁰⁷

10.2.6. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

La CPRE se utiliza de forma selectiva en la pancreatitis aguda biliar, ya que

tiene mayor potencial de complicaciones, por lo que la CPRE no tiene valor diagnóstico y se reserva como medida terapéutica.

Se han establecido unas indicaciones y contraindicaciones para la CPRE (Figura 18). Sus indicaciones son: pacientes con síntomas o signos de colangitis coexistentes (por ejemplo, fiebre, ictericia y datos de sepsis), obstrucción biliar persistente (bilirrubina conjugada > 5 mg por decilitro) o en pacientes que presentan deterioro clínico y aumento de los enzimas hepáticos. Por último, si las imágenes de la ecografía abdominal o la tomografía computarizada muestran un cálculo en el conducto biliar común, se debe realizar una CPRE.¹⁰⁸

<p>Indications</p> <p>Suspected bile-duct stones as the cause of pancreatitis established clinically, and one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cholangitis (fever, jaundice, sepsis) Persistent biliary obstruction (conjugated bilirubin level >5 mg/dl [86 µmol per liter]) Clinical deterioration (worsening pain, increasing white-cell count, worsening vital signs) Stone detected in the common bile duct on imaging <p>Contraindications</p> <p>Absolute</p> <ul style="list-style-type: none"> Unstable medical condition precluding safe administration of moderate sedation or general anesthesia Decision by competent patient not to provide consent for the procedure Endoscopist with inadequate training in ERCP <p>Relative (may be overcome)</p> <ul style="list-style-type: none"> Anatomical condition (gastroduodenal disease or surgical alteration) that would impede endoscopic access to the major papilla; may be overcome in the case of a long Roux limb, for example, with the use of modified equipment and accessories Clinically significant or uncorrectable coagulopathy; may be overcome, since a biliary stent can be placed without need for sphincterotomy
--

Figura 18. Indicaciones y contraindicaciones para CPRE en pacientes con pancreatitis aguda biliar (tomado de Fogel EL et al.)¹⁰⁸

Por tanto, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) ofrece una fiabilidad diagnóstica en pancreatitis aguda, en cuanto a las alteraciones

de la vía biliar y pancreática, similar a la de la CPRE. A la hora de indicar una u otra, deben distinguirse dos situaciones claramente diferentes. Ante una sospecha de ocupación litiásica de la vía biliar en el contexto de una pancreatitis aguda grave, la técnica de elección es la CPRE, sin previa CPRM, ya que el abordaje endoscópico permite la realización directa de una esfinterotomía terapéutica con extracción de los cálculos y la consiguiente liberación de la vía biliar. Pero cuando de lo que se trata es de investigar lesiones subyacentes en un caso de pancreatitis idiopática, la técnica de elección, por su menor invasividad e índice de complicaciones, es la CPRM.

10.2.7. Nuevas técnicas

Gammagrafía con leucocitos marcados.

Existen datos suficientes que demuestran la intervención de los leucocitos, y más concretamente de los granulocitos y sus productos (radicales libres, hidrolasas, citoquinas, leucotrienos...) en el proceso inflamatorio propio de la pancreatitis. Por este motivo varios grupos de trabajo se han planteado la posibilidad de utilizar los leucocitos radiomarcados en el diagnóstico y pronóstico de gravedad de la pancreatitis aguda. Los pacientes con pancreatitis grave muestran captación en la gammagrafía y la mayoría con pancreatitis leve no. Antes estos resultados, se piensa que la ausencia de captación en el estudio con leucocitos en pacientes con pancreatitis aguda, puede interpretarse como signo de buen pronóstico.¹⁰⁹

10.3 Estudio etiológico

Inicialmente, con la anamnesis, analítica y ecografía abdominal detectaremos

la mayor parte de las etiologías de pancreatitis aguda. En caso contrario, se valora la realización de otras pruebas de imagen.¹¹⁰

De particular interés en este paso es la ecoendoscopia, que permite el diagnóstico de microlitiasis vesicular no detectada por ecografía, así como alteraciones obstructivas al flujo pancreático (tumores, alteraciones anatómicas).¹¹¹

Las pruebas de autoinmunidad (IgG4, anticuerpos antinucleares [ANA]), factor reumatoide, anticuerpos (Ac) anti-músculo liso, anti-lactoferrina, anti-anhidrasa carbónica) pueden orientar a una pancreatitis autoinmune, pero su valor predictivo negativo es bajo.

Es por ello que los hallazgos clínicos, los test de laboratorio, las pruebas de imagen y eventualmente la obtención de muestras histológicas deben ser consideradas en su conjunto para el diagnóstico etiológico. Si no encontramos aun así una etiología, en el caso de ser un episodio único se puede considerar como idiopática, y en caso de ser recidivante o tener antecedentes familiares se debe plantear la posibilidad de una causa genética de pancreatitis (estudio genético) o bien disfunción del esfínter de Oddi (manometría del esfínter de Oddi, aunque se asocia a pancreatitis yatrogénica hasta en el 25% de los casos).^{62,112} (Figura 19)

Etiología de la pancreatitis aguda	Escalón diagnóstico
Biliar	Primero
Alcoholismo	Anamnesis
Hipercalcemia	Análítica
Hipertrigliceridemia	Ecografía abdominal
Fármacos, organofosforados, picadura de escorpión	
Yatrogenia (CPRE, cirugía abdominal o cardíaca)	
Traumatismo	
Infección (virus, bacterias, parásitos)	
Asociada a Crohn con afectación duodenal, síndrome de Sjögren o lupus eritematoso sistémico	
Hereditaria	
Tumores de páncreas, ampuloma	Segundo
<i>Reagudización de pancreatitis crónica</i>	TAC, RMN y/o ecoendoscopia
Alteraciones anatómicas de páncreas (<i>divisum</i> , anular), duodeno (divertículo) y colédoco (quiste, coledococèle)	Autoinmunidad
Microlitiasis biliar no objetivada en ecografía	
Pancreatitis autoinmune	
Pancreatitis de causa genética	Tercero
Disfunción del esfínter de Oddi	Estudio genético
	Manometría de esfínter de Oddi

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computerizada.

Figura 19. Etiología de la pancreatitis aguda y estudio etiológico (tomado de De-Madaria Pascual E et al.)⁶²

11. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por sus manifestaciones clínicas, la pancreatitis aguda puede ser confundida inicialmente con otras entidades patológicas, entre las que destacan:

- Úlcera péptica perforada. Dolor abdominal de aparición repentina, con signos de irritación peritoneal (no asociados con la pancreatitis aguda dada la localización retroperitoneal del páncreas). Los pacientes pueden tener una amilasa elevada pero inferior a tres veces el límite superior de la normalidad.

En las pruebas de imagen destaca aire libre.

- Colecistitis aguda y colangitis. La colecistitis aguda, coledocolitiasis sintomática y colangitis suelen cursar con dolor en el cuadrante superior derecho, pero también pueden presentarse como dolor epigástrico similar a la pancreatitis aguda. En las pruebas de laboratorio, encontramos niveles de amilasa y lipasa sérica normales, alteración del perfil hepático con enzimas elevadas, así como hallazgos de imagen característicos: engrosamiento de la pared de la vesícula biliar (colecistitis) o cálculos en el conducto biliar común (coledocolitiasis), que ayudan a diferenciar la enfermedad biliar de la pancreatitis aguda.

- Obstrucción intestinal. Distensión abdominal, dolor abdominal de tipo cólico con anorexia, vómitos y estreñimiento. También puede tener niveles de amilasa sérica elevados, pero generalmente más bajos que los asociados con

pancreatitis aguda. En la TC abdominal, además de dilatación intestinal con niveles hidroaéreos, podemos ver la etiología y el sitio de obstrucción.

- Isquemia mesentérica. Dolor periumbilical, generalmente postprandial, con discrepancia entre los síntomas (dolor muy intenso) y la exploración física. Debe sospecharse en pacientes con factores de riesgo, enfermedad vascular o cardiaca subyacente (edad avanzada, aterosclerosis, arritmias cardiacas, etc). Aunque puede existir elevación de amilasa o lipasa, es menos marcada que en la pancreatitis aguda. En la TC abdominal puede haber engrosamiento de la pared intestinal focal o segmentario, pneumatosis intestinal y gas intravascular portomesentérico, además de trombosis arterial o venosa e infartos hepáticos o esplénicos.

- Cólico renal. Dolor lumbar irradiado a genitales; puede acompañarse de disuria.

- Infarto agudo de miocardio. Dolor torácico o epigástrico, generalmente asociado a alteraciones electrocardiográficas y de enzimas cardiacas.

- Disección de aneurisma aórtico. Dolor de inicio repentino que puede irradiarse a extremidades inferiores.

- Otros posibles diagnósticos son: cetoacidosis diabética, vólvulo gástrico, hepatitis, cáncer de páncreas, enfermedades del tejido conectivo con vasculitis,

apendicitis, embarazo ectópico, absceso tubárico-ovárico o neumonía.^{113,114}

(Figura 20)

<i>Disease</i>	<i>Characteristics</i>	<i>Findings</i>
Perforated viscus, especially peptic ulcer	Sudden onset of pain that increases over 30–60 min	Intraperitoneal air present
Acute cholecystitis and biliary colic	Epigastric or right upper quadrant pain that radiates to right shoulder or shoulder blade	Liver enzymes often elevated; ultrasonography may show thickened gallbladder, pericholecystic fluid
Intestinal obstruction	Constant colicky pain	Obstructive pattern can be seen on CT scan or abdominal series
Mesenteric vascular occlusion	Classic triad is postprandial abdominal pain, weight loss, and abdominal bruit	Discrepancy between symptoms (severe pain) and examination (benign abdominal examination)
Dissecting aortic aneurysm	Sudden onset; pain may radiate to the lower extremities	
Renal colic	Flank pain radiates to the genitals; dysuria may be present	Urinalysis with active sediment
Myocardial infarction	Upper abdominal or chest pain	Electrocardiography usually abnormal
Connective tissue disorders with vasculitis	Acute pancreatitis can be due to vasculitis	Other signs of vasculitis usually present (skin, joint, eye, and kidney involvement)
Appendicitis	Pain may start in epigastrium or periumbilical then migrate to right lower quadrant	Ultrasonography and and CT aid in diagnosis
Ectopic pregnancy	Sudden onset of pain; menstrual abnormalities often precede pain	Rapid drop in hematocrit and intraperitoneal pelvic fluid on imaging should raise suspicion
Pneumonia	Fever, malaise, and other respiratory symptoms (dyspnea, cough, sputum production, chest pain) usually present	Changes on physical examination of the chest and abnormalities on chest X-ray possibly due to ARDS or pleural effusion

AP = acute pancreatitis; ARDS = acute respiratory distress syndrome; CT = computed tomography; HCT = hematocrit.

Figura 20. Diagnóstico Diferencial de Pancreatitis Aguda (tomado de Gupta K et al.)¹¹³

12. HISTORIA NATURAL Y COMPLICACIONES

12.1 Curso clínico

La pancreatitis aguda no es una enfermedad estable, se caracteriza por etapas tiempo-dependientes con cambios clínicos y morfológicos específicos.¹¹⁵

(Figura 21)

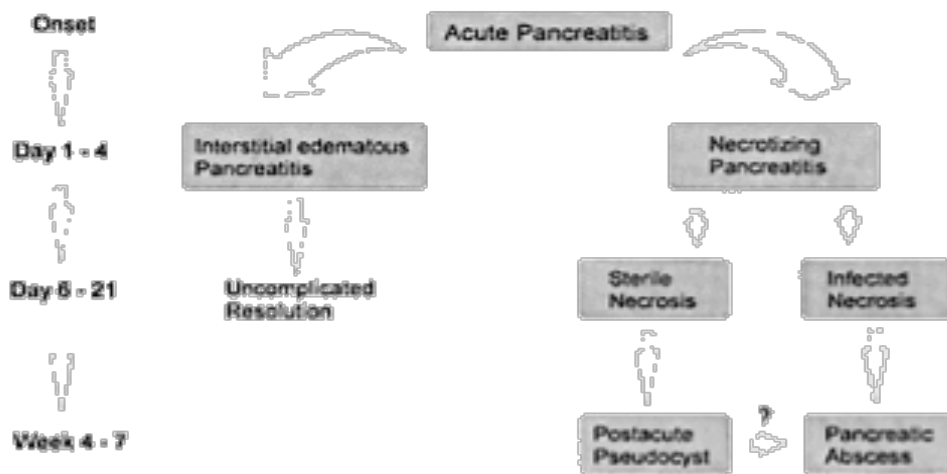


Figura 21. Curso clínico de la pancreatitis aguda y posibles complicaciones

(tomado de Beger HG et al.)¹¹⁵

En la mayoría de los pacientes (80%-90%), el curso clínico de la pancreatitis aguda es autolimitado y se resuelve espontáneamente en cuatro-siete días; se trata de formas con evolución clínica leve, que tienen una baja tasa de complicaciones y cuyo sustrato anatomopatológico corresponde a la pancreatitis edematosa-intersticial. Por otra parte, las pancreatitis graves correspondientes a las formas necrotizantes (20%), presentan un elevado porcentaje de complicaciones locales y sistémicas y una mortalidad próxima al 50%.^{72,116}

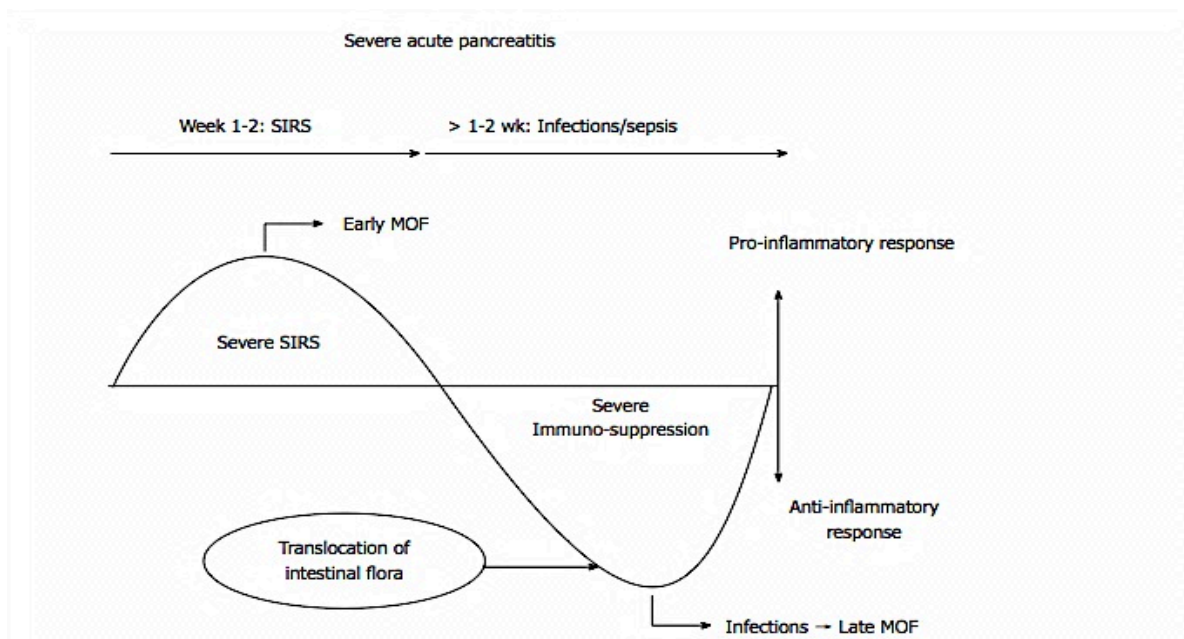
En un estudio prospectivo de 86 pacientes con pancreatitis, el 32% desarrolló enfermedad grave. La tasa de mortalidad en el grupo de pancreatitis aguda grave fue del 43% (las muertes se debieron en el 59% de los casos a fallo multiorgánico, y el 50% ocurrieron en la primera semana).¹¹⁷

Por lo tanto, uno de los factores determinantes de la evolución natural de la pancreatitis aguda es la aparición de necrosis pancreática y extrapancreática (pancreatitis necrotizante). La necrosis pancreática se desarrolla de forma temprana, quedando bien establecida 96 horas después de la aparición de los síntomas. Aunque la necrosis pancreática sea estéril y no esté infectada, puede causar la liberación de numerosas citoquinas y mediadores inflamatorios a la circulación sistémica, lo que conduce a activación de células inflamatorias, fiebre y fallo multiorgánico. Aproximadamente un 30%-35% de los pacientes con pancreatitis necrotizante desarrollan una necrosis infectada, que puede identificarse en la segunda o tercera semana de la enfermedad y que lleva asociado el desarrollo de complicaciones sépticas.^{118,119}

Posteriormente, en la tercera-quinta semana, pueden aparecer complicaciones tardías como el pseudoquiste y absceso pancreático.

El curso de la pancreatitis aguda grave puede dividirse en una fase inicial (14 días desde el comienzo de los síntomas) y una fase tardía (a partir de la segunda semana). En la fase inicial, se desarrolla una respuesta inflamatoria sistémica, que puede progresar a fallo multiorgánico provocado por la liberación excesiva de mediadores inflamatorios y de leucocitos activados

atraídos por la lesión pancreática. En esta fase, rara vez está indicada la cirugía. En la última fase, el fallo multiorgánico suele ser secundario a sepsis por necrosis pancreática infectada. Sin cirugía, la mortalidad de estos pacientes se aproxima al 100%, y con la cirugía puede reducirse al 24%-39%.¹²⁰⁻¹²² (Figura 22)



SIRS: Systemic inflammatory response syndrome;; MOF: Multisystem organ failure.

Figura 22. Curso clínico natural de la pancreatitis aguda grave (tomado de Zerem E.)¹²¹

Como se ha mencionado anteriormente, la mortalidad global de la pancreatitis grave se aproxima al 50%; las muertes que ocurren en las primeras dos semanas de enfermedad son debidas a un fallo multiorgánico causado por la liberación de mediadores inflamatorios y citoquinas, mientras que las muertes tardías son debidas a las complicaciones infecciosas. (Figura 23)

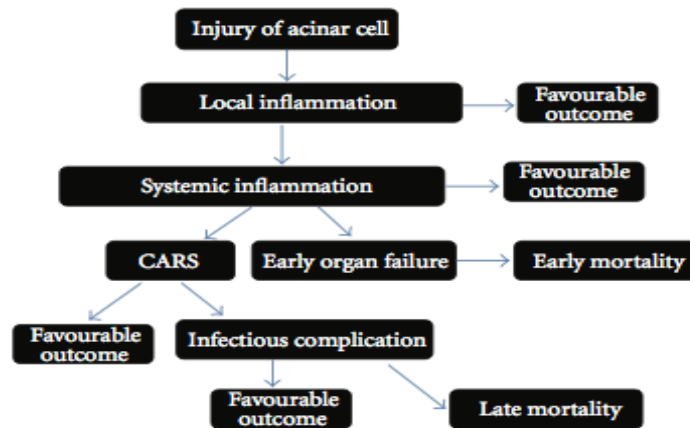


Figura 23. Causas de mortalidad temprana y tardía en la pancreatitis aguda
(tomado de Kylänpää L et al.)¹²²

Los pacientes con pancreatitis aguda también pueden tener ataques recurrentes.¹²³ En un estudio observacional, se siguieron 532 pacientes hospitalizados por pancreatitis aguda durante una media de ocho años, el 17 por ciento de los pacientes tuvieron un ataque recurrente.¹²⁴ Las tasas de recurrencia de la pancreatitis aguda varían en función de la etiología¹²⁵, siendo más alta en los pacientes con pancreatitis enólica. (Figura 24)

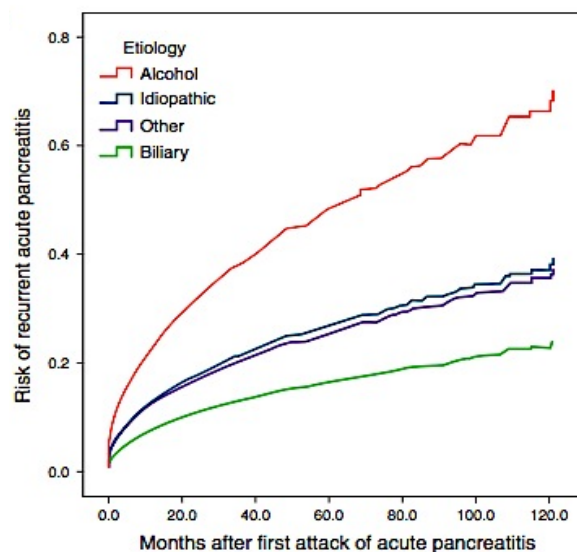
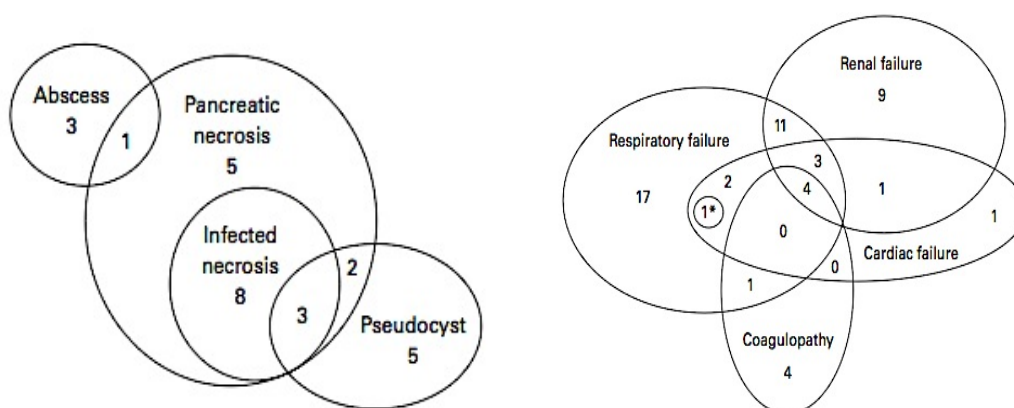


Figura 24. Riesgo de recurrencia de la pancreatitis aguda según etiología
(tomado de Yadav D et al.)¹²³

12.2 Complicaciones

Según la Clasificación de Atlanta de 1992 en la pancreatitis aguda grave pueden desarrollarse una serie de complicaciones locales y sistémicas que a continuación se detallan (actualmente los términos utilizados en dicha clasificación han sido modificados por el *Working Group* e incluidos en la última revisión de la Clasificación Atlanta).³

En un estudio prospectivo de 186 pacientes con pancreatitis aguda, 54 pacientes desarrollaron alguna complicación sistémica y 27 complicaciones locales.¹²⁶ (Figura 25)



*Patient with neurological, respiratory, and cardiac failure.

Figura 25. Complicaciones locales y sistémicas en 186 pacientes con pancreatitis aguda

(tomado de Toh SK et al.)¹²⁶

12.2.1. Complicaciones sistémicas

- *Shock*, generalmente debido a hipovolemia causada por los vómitos y secuestro de líquidos en el área pancreática y en el tubo digestivo (íleo), aunque también contribuyen sustancias vasoactivas liberadas al torrente

circulatorio. Si se desarrolla en fase tardía suele ser de origen séptico. El shock es un importante factor de mortalidad en la pancreatitis aguda necrotizante y siempre ha de considerarse como un signo de mal pronóstico.

- *Insuficiencia respiratoria*, se caracteriza por una hipoxemia arterial ($pO_2 < 60$ mmHg) que persiste a pesar del aporte de oxígeno. Es la complicación sistémica más frecuente y una importante causa de muerte en la primera semana de enfermedad. La incidencia de insuficiencia respiratoria en la pancreatitis aguda edematosa es inferior al 10%, mientras que en la pancreatitis aguda con necrosis estéril alcanza el 45%, en tanto que en los pacientes con necrosis infectada llega al 75%. La patogénesis no se conoce con exactitud, pero contribuyen la presencia de atelectasias, derrames pleurales, alteraciones de la ventilación-perfusión y el desarrollo de un síndrome de distrés respiratorio del adulto.

- *Alteraciones cardíacas*, como hipotensión, taquicardia, y reducción de la contractilidad secundarias a hipovolemia y alteraciones metabólicas (hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia). Los cambios en el electrocardiograma (ECG) más frecuentes son las modificaciones en la onda T y la depresión del segmento ST.¹²⁷

- *Disfunción renal* (creatinina plasmática > 2 mg/dl), es una complicación frecuente en la pancreatitis aguda grave, aparece precozmente y ensombrece su pronóstico.¹²⁸ Su incidencia es del 5% en la pancreatitis aguda edematosa, del 20% en los pacientes con necrosis estéril y del 45% en la necrosis

infectada. Se ha considerado a la hipovolemia-hipotensión y al shock como los principales factores etiológicos, aunque también es posible un daño renal directo. A pesar de la reposición de volumen, se ha detectado una disminución del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal. Desde el punto de vista patogénico, la alteración de la microcirculación renal puede ser consecuencia del mismo mecanismo implicado en la insuficiencia pulmonar.

- *Trastornos de la coagulación*, es poco frecuente. Sin embargo, la pancreatitis aguda induce un estado de hipercoagulabilidad. Se han descrito alteraciones que oscilan entre trombosis dispersas en los capilares pancreáticos, pulmonares y renales, y una coagulación intravascular diseminada grave. El fibrinógeno y las plaquetas aumentan de forma significativa durante la primera semana de la enfermedad. Los valores elevados de tripsina y el desequilibrio entre proteasas y antiproteasas pueden ser los responsables de un aumento de la coagulabilidad del fibrinógeno.

- Otras complicaciones incluyen disfunción del sistema nervioso central, necrosis del tejido graso subcutáneo, alteraciones metabólicas (hipocalcemia-acidosis-hiperlipidemia-hiperglucemia), etc.⁷²

De acuerdo con la clasificación de Atlanta revisada, una complicación sistémica se define como la exacerbación de una comorbilidad subyacente (por ejemplo, enfermedad coronaria o enfermedad pulmonar crónica).

El fallo multiorgánico (insuficiencia respiratoria aguda, shock e insuficiencia renal) aparece como una entidad distinta y separada de las complicaciones sistémicas.³

12.2.2. Complicaciones locales

- *Colecciones líquidas agudas*, se consideran bajo esta denominación a las colecciones que tienen menos de 4 semanas de evolución y que carecen de una pared definida. Aproximadamente, el 40-50% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan colecciones líquidas peripancreáticas. Los pacientes con más de tres colecciones tienen un mayor riesgo de complicaciones y de fallecimiento. El 50-60% de estas colecciones se reabsorbe espontáneamente en el transcurso de las primeras semanas. La composición del líquido puede ser variable y puede tratarse de sangre, jugo pancreático, grasa licuada, restos necróticos o una combinación de todos ellos. Las complicaciones son similares a las de los pseudoquistes, e incluyen dolor, infección, aumento de tamaño, rotura, obstrucción del duodeno o de la vía biliar y hemorragia.

- *Pseudoquistes pancreáticos*, son colecciones estériles que contienen detritus, líquido rico en enzimas, restos de tejido necrótico y sangre; están delimitados por una pared constituida por tejido necrótico, tejido de granulación y tejido fibroso. Se suelen desarrollar entre la primera y cuarta semana de enfermedad y complican el curso de aproximadamente el 15% de las pancreatitis agudas. Generalmente se localizan en el cuerpo o cola del páncreas y se manifiestan

por la presencia de dolor y distensión abdominal, presencia de masa palpable y elevación de amilasa sérica. La ecografía y la TC permiten el diagnóstico y seguimiento evolutivo. Los pseudoquistes pueden causar dolor por compresión sobre las otras vísceras, pueden sobreinfectarse, sufrir roturas y hemorragias, pero también es posible su resolución espontánea.

- *Necrosis pancreática*, definida como la presencia de una o varias áreas focales o difusas de parénquima pancreático no viable. Generalmente, la necrosis pancreática se asocia a necrosis de la grasa peripancreática. Se produce en el 20% de los casos de pancreatitis y debe ser sospechada cuando los indicadores precoces del sistema de Ranson o APACHE II son desfavorables, cuando la PCR está elevada y cuando existe disfunción orgánica grave; se debe confirmar mediante TC dinámica con contraste.

- *Infección de la necrosis pancreática*, se debe sospechar ante la persistencia de la leucocitosis, de la fiebre o del dolor abdominal o cuando se produce deterioro de la situación clínica. Ocurre en el 30-70% de los pacientes y representa más del 80% de los fallecimientos por pancreatitis aguda. El riesgo de que se infecte la necrosis aumenta con su extensión y con el tiempo transcurrido desde el inicio de la pancreatitis, presentando su máxima incidencia a las 3 semanas. En la mayoría de pacientes, la infección de la necrosis es ocasionada por bacterias gramnegativas de origen intestinal (E.Coli, Klebsiella, Pseudomonas) y enterococos. En un tercio de las infecciones éstas son polimicrobianas. La translocación de bacterias intestinales, así como la vía hemátogena y la del reflujo duodeno-biliar, se han

implicado en este proceso. La mortalidad de los pacientes con necrosis infectada que no son intervenidos quirúrgicamente es cercana al 100%. Dado que la TC no es capaz de diferenciar la necrosis estéril de la infectada, es necesario realizar el diagnóstico por medio del estudio bacteriológico de material obtenido mediante punción-aspiración guiada por TC o ecografía.

- *Abscesos pancreáticos*, son colecciones de pus que se forman en las proximidades del páncreas; son complicaciones del período tardío de la enfermedad, por lo general entre la cuarta y sexta semana de evolución y ocurren en el 3%-4% de los casos. El absceso se diferencia de la necrosis infectada porque ésta carece de signos de encapsulación y suele desarrollarse en la fase temprana, mientras que el absceso aparece varias semanas después del inicio de un episodio de pancreatitis aguda. Su espectro bacteriano es similar al de la necrosis infectada, lo que sugiere el mismo origen entérico de las bacterias. Suelen ser polimicrobianos. Su diagnóstico se establece mediante ecografía y sobre todo con la TC, técnicas que permiten además su punción percutánea con fines diagnósticos (estudio bacteriológico) y terapéutico (drenaje percutáneo).

- *Fístula pancreática*, se origina por la ruptura del conducto pancreático y debe sospecharse si se desarrolla derrame pleural o ascitis masiva. También son posibles las comunicaciones con el colon, intestino delgado o sistema biliar. Por lo general, los niveles de amilasa en el líquido ascítico o pleural son muy elevados, pero el diagnóstico se establece mediante CPRE que permite demostrar la fuga del medio de contraste.⁷²

- *Trombosis venosa porto-espleno-mesentérica (PSMVT)*, es una complicación frecuente de la pancreatitis crónica y aguda. Se desarrolla en aproximadamente el 50% de las pancreatitis agudas necrotizantes y es rara en ausencia de necrosis.^{129,130}

La patogenia de esta entidad parece estar relacionada con la compresión de la vena por el proceso inflamatorio y fibrótico de la pancreatitis crónica, la agresión de la íntima producida en el proceso agudo y la compresión por pseudoquistes. Las consecuencias clínicas de la trombosis venosa dependen de la velocidad de instauración, el grado y distribución de la obstrucción y la existencia o no de colaterales. En ocasiones la trombosis se origina en la unión de las venas esplénica y mesentérica superior, extendiéndose a través de la porta, siendo necesario en estos casos descartar la existencia de un carcinoma pancreático o un proceso maligno en la vecindad. También se han descrito trombosis de vena cava inferior asociada a pancreatitis aguda, aunque esta es una entidad muy rara.¹³¹

La trombosis aislada de la vena esplénica da lugar a hipertensión portal izquierda y provoca el desarrollo de varices gástricas sin varices esofágicas¹³², en tanto que la trombosis de la vena porta, provoca una hipertensión portal prehepática con aparición de una amplia circulación colateral. El episodio inicial de hemorragia digestiva alta suele tener muy mal pronóstico.

Las complicaciones de la PSMVT son poco frecuentes. En un estudio que incluyó a 45 pacientes con trombosis venosa esplácnica en el contexto de una

pancreatitis aguda, 17 pacientes (38%) fueron tratados con anticoagulantes, y aunque el uso de anticoagulantes no se asoció con mayor tasa de sangrado, no hubo diferencias significativas en las tasas de recanalización con o sin el uso de anticoagulantes.¹³³

- *Hemorragia*, es una complicación poco frecuente de la pancreatitis aguda con una alta mortalidad. Suele ser brusca, persistente y difícil de controlar. Puede ocurrir por hemorragia de un pseudoquiste (19,5%), por la erosión de arterias pancreáticas o gastrointestinales cercanas (19,5%) o derivada de la formación de pseudoaneurismas y su rotura (61%), con la consiguiente hemorragia en la propia glándula, en el retroperitoneo, en el mesocolon transversal, en la transcavidad de los epiplones o en el bazo. La hemorragia aparece casi exclusivamente en presencia de necrosis pancreática con o sin infección asociada y puede provenir de pequeñas arterias y arteriolas, o bien de un vaso importante como la arteria gastroduodenal, esplénica, etc. Los métodos diagnósticos que aportan más información son la TC y la arteriografía selectiva, que a su vez puede ser útil para la embolización a través de catéter del vaso responsable y así tratar de controlar la hemorragia.¹³⁴

Reconociendo la falta de consenso y la necesidad de uniformidad de los términos usados para definir las colecciones en la pancreatitis, el *Working Group* ha propuesto en su revisión de la Clasificación Atlanta que las colecciones agudas se dividan en cuatro categorías principales (Figura 26). Dentro de las primeras 4 semanas después de la aparición de la pancreatitis: *Colecciones líquidas peripancreáticas agudas (APFCs)* y *Colecciones líquidas*

necróticas pancreáticas y peripancreáticas (PNPFCs). Después de 4 semanas, aparecen el *Pseudoquiste pancreático* y la *Necrosis pancreática organizada (WOPN)*.

Las APFCs y los pseudoquistes pueden ocurrir en pacientes con pancreatitis edematosa intersticial; por el contrario, las PNPFCs y la WOPN surgen en la pancreatitis necrotizante.

Las principales diferencias entre los dos sistemas de clasificación, incluyen: la división de las colecciones líquidas agudas en clases separadas que se caracterizan por la ausencia/presencia de necrosis en las primeras 4 semanas (APFCs y PNPFCs), el reconocimiento de la WOPN como una entidad independiente que representa las etapas finales de la necrosis, y la eliminación de la expresión "absceso pancreático".¹³⁵

Atlanta classification (1992)		Working group (2007)
		< 4 wk after onset of acute pancreatitis
(1) Acute fluid collections	↔	(1) Acute peripancreatic fluid collections (APFCs) (a) Sterile APFCs (b) Infected APFCs
	↔	(2) Acute post-necrotic pancreatic/ peripancreatic fluid collections (PNPFCs)
(2) Pancreatic necrosis	↔	(a) Sterile PNPFCs
(3) Infected Necrosis	↔	(b) Infected PNPFCs
		> 4 wk after onset of acute pancreatitis
(1) Acute pseudocyst	↔	(1) Pancreatic pseudocyst (a) Sterile pseudocyst (b) Infected (suppurative) pseudocyst
(2) Pancreatic abscess	↔	(2) Walled-Off pancreatic necrosis (WOPN) (a) Sterile WOPN (b) Infected WOPN

AP indicates acute pancreatitis; APFCs, acute peripancreatic fluid collections; PNPFCs, postnecrotic pancreatic/peripancreatic fluid collections; WOPN, walled-off pancreatic necrosis.

Figura 26. Nueva clasificación para las colecciones en pancreatitis aguda

(tomado de Brun A et al.)¹³⁵

- *Colección líquida peripancreática aguda (APFC)*: es el nuevo término para definir las colecciones líquidas agudas que no están asociadas con necrosis. Ocurre como resultado de una pancreatitis edematosa intersticial, sin evidencia de necrosis, y en las primeras 4 semanas de la aparición de pancreatitis. Tiene una localización peripancreática (sin extensión intrapancreática). No posee pared definida, y en la TC aparece como una colección homogénea con densidad líquida. Esta colección puede ser estéril o infectada. Por lo general, se resuelve de forma espontánea.

- *Pseudoquiste pancreático*: Es una APFC que se ha encapsulado con una pared bien definida, con mínima o nula presencia de necrosis. Se produce al menos 4 semanas después del inicio de la pancreatitis edematosa intersticial, debido a la maduración de tejido fibroso que rodea a la colección. Tiene una forma regular, con una densidad interna líquida y homogénea. Contiene un líquido claro, rico en enzimas pancreáticas y habitualmente estéril. Aproximadamente la mitad sufre una resolución espontánea con el tiempo, pero también puede desarrollar complicaciones.

- *Colección necrótica aguda (ANC)*: colección mixta que posee cantidades variables de tejido necrótico y jugo pancreático como resultado de una pancreatitis necrotizante. Por lo general, aparece en el curso temprano de la pancreatitis necrotizante (en las 4 primeras semanas). Puede presentarse dentro del parénquima pancreático, o en la región peripancreática. La necrosis del parénquima pancreático y del tejido peripancreático (es el tipo más común). Todos los tipos pueden ser estériles o infectados. No tiene pared de

encapsulación. En la TC aparece como una colección heterogénea con diferentes densidades no líquidas. Su historia natural no está bien establecida y puede complicarse.

- *Necrosis pancreática organizada (WON)*: es el “antiguo absceso pancreático”. Una ANC que ha sufrido una encapsulación fibrosa. La necrosis pancreática y/o peripancreática posee una pared inflamatoria bien definida, es decir, está completamente encapsulada. Se produce después de 4 semanas del desarrollo de una pancreatitis necrotizante. Es heterogénea con diferentes densidades no líquidas. Puede ser estéril o infectada. Su historia natural no está bien establecida, aunque la patogénesis es similar a la de un pseudoquiste. Puede llegar a ser complicada, pero con el tiempo puede observarse una reducción de su tamaño.^{3,136,137}

13. EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

El 20% de los pacientes con pancreatitis aguda adoptan un curso evolutivo grave, con aparición de sepsis, síndrome de distrés respiratorio, insuficiencia renal y fallo multiorgánico, con una tasa de mortalidad del 25%. Esta evolución sólo puede evitarse mediante la rápida instauración de monitorización y terapia intensivas, por lo que es fundamental establecer el pronóstico de la pancreatitis aguda de forma temprana. Los sistemas de puntuación multifactoriales valoran conjuntamente una serie de factores clínicos y analíticos para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda. El APACHE-II modificado es el método de puntuación más ampliamente utilizado, aunque su valor predictivo positivo es limitado.¹³⁸

Se ha investigado el papel de numerosos factores clínicos y analíticos en la predicción de gravedad de la pancreatitis aguda. Clásicamente se ha observado que la presencia de edad avanzada, fiebre, taquipnea, tetania, masa abdominal palpable, íleo paralítico persistente, obesidad, shock y signos hemorrágicos (Cullen y Grey-Turner) tienen valor pronóstico, pero sólo algunos de ellos pueden ser cuantificados, y su precisión es baja (39-64%) para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda. Diferentes parámetros analíticos (hematocrito, leucocitos, factores de coagulación, glucemia, urea, calcio, amilasa, transaminasas, presión arterial de oxígeno, déficit de bases, lactato-deshidrogenasa) también han sido evaluados en este sentido, pero su eficacia es escasa cuando se valoran aisladamente. No obstante, su valor pronóstico aumenta cuando son integrados en sistemas de puntuación multifactoriales.¹³⁹

Los sistemas pronósticos más utilizados son los criterios de Ranson, Glasgow y APACHE-II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* [evaluación crónica y fisiológica de la salud]), los cuales han demostrado su utilidad en varios estudios clínicos.

La descripción de los criterios de Ranson en 1974 supuso un importante avance en la evaluación de la gravedad de la pancreatitis aguda y se han utilizado en la práctica clínica durante más de tres décadas. Desde entonces, se han desarrollado hasta ocho sistemas de puntuación adicionales: criterios de Glasgow (también conocidos como *Imrie score*), *Acute Physiology and Chronic Health Examination* (APACHE-II), *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), *Panc 3*, *Pancreatitis Outcome Prediction* (POP), *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP), *the revised Japanese severity score* (JSS) y *Harmless Acute Pancreatitis Score* (HAPS).¹⁴⁰

Pero ninguno de estos sistemas de puntuación multifactoriales ha demostrado ser perfecto. Algunos de sus inconvenientes son por ejemplo que (tanto los criterios de Ranson como los criterios de Glasgow) requieren 48 horas para una valoración completa, otros sólo pueden ser usados una sola vez o tienen una baja sensibilidad y especificidad. Como resultado, muchos de ellos no se utilizan en la actualidad. Tienen en común un alto valor predictivo negativo y un bajo valor predictivo positivo.

13.1. Criterios de Ranson

Los criterios de Ranson (1974)¹⁴¹, el primer sistema que ayudó a predecir de forma precoz la gravedad de la pancreatitis aguda, continúa siendo uno de los sistemas más utilizados en la práctica clínica. Estos criterios fueron descritos inicialmente para pacientes alcohólicos y posteriormente se extendió su aplicación a la pancreatitis aguda de origen biliar.

Constan de 11 puntos y se miden en dos etapas (Figura 27): cinco de los criterios se determinan en el momento del ingreso (que reflejan la intensidad del proceso inflamatorio, excepto la edad) y seis de ellos a las 48 horas del mismo (hacen relación a las complicaciones sistémicas). Existe una relación lineal entre el número de criterios y la mortalidad, la cual aumenta de forma paralela al incrementar el número de criterios (del 0 al 3% con <3, del 11 a 15% con ≥ 3 , y del 40% con ≥ 6). Los pacientes con más de tres criterios de Ranson tienen una incidencia más alta de necrosis pancreática y de fallo orgánico.

Criterios	Originales	Modificados
En el ingreso		
Edad (años)	> 55	> 70
Leucocitos ($\times 10^9/l$)	> 16	> 18
Glucosa (mg/dl)	> 200	> 220
LDH (UI/l)	> 350	> 400
AST (UI/l)	> 250	> 250
A las 48 h		
Descenso del hematocrito (%)	> 10	> 10
Elevación del BUN (mg/dl)	> 5	> 2
Calcio (mg/dl)	< 8	< 8
PaO ₂ (mmHg)	< 60	-
Déficit de bases (mEq/l)	> 4	> 5
Pérdida de líquidos (l)	> 6	> 4

Figura 27. Criterios de Ranson (tomado de Fernández Castroagudín J et al.)¹³⁸

En una revisión de siete estudios incluyendo más de 700 pacientes con pancreatitis aguda, la presencia de tres o más criterios de Ranson predijo la existencia de pancreatitis aguda grave, con una sensibilidad del 72% (40-88%), especificidad del 76% (43-99%), valor predictivo positivo del 51% (31-95%) y negativo del 99% (74-94%).¹⁴² El estudio más amplio en que se evaluaron los criterios de Ranson a las 48 horas, es un análisis prospectivo realizado por Larvin en el que analizando 290 episodios de pancreatitis aguda, se obtuvo una sensibilidad del 75%, una especificidad del 68%, un valor predictivo positivo del 37% y un valor predictivo negativo del 91%. Cuando se compararon con los criterios de Ranson al ingreso, se observó que presentaban una mejor sensibilidad (75% frente al 44%), pero una menor especificidad (68% frente al 95%) y valor predictivo positivo (37% frente al 68%).^{143,144}

En conclusión, la escala de Ranson es altamente sensible, pero su especificidad es débil y su valor predictivo positivo (VPP) es pobre. El VPP de la escala de Ranson indica que su aplicación produce una gran cantidad de falsos positivos. Estas características de la escala de Ranson coinciden con los datos aportados en diversos estudios, en los cuales se plantea que no puede ser considerada una escala pronóstica adecuada. Sin embargo, debido a su elevada sensibilidad, puede ser una excelente prueba de cribado. Otra limitación importante de la escala de Ranson es que, para su completa evaluación, es necesario recolectar datos hasta 48 horas después del ingreso. Esto constituye un retraso significativo para los pacientes con pancreatitis aguda grave, ya que en ese tiempo se puede llevar a cabo la reanimación

hídrica o derivar para manejo intensivo.

13.2. Criterios de Glasgow modificados (o criterios de Imrie)

Los criterios de Glasgow modificados por Imrie (1978) incluyen 8 criterios (Figura 28).^{145,146} Son similares a los de Ranson, pero menos complejos y necesitan también 48 horas para su valoración. Estos criterios están más adaptados a los casos biliares (fueron modificados hasta en dos ocasiones para mejorar el uso en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar). Al igual que ocurre con los criterios de Ranson, la presencia de ≥ 3 criterios predice una mayor gravedad, necrosis, fallo orgánico y mortalidad.

Steinberg¹⁴² analizó seis estudios que emplearon los criterios de Glasgow para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda, obteniéndose una sensibilidad del 63% (56-85%), una especificidad del 84% (79-89%), un valor predictivo positivo del 52% (39-71%) y negativo del 89% (85-94%). El estudio prospectivo más extenso proporcionó una sensibilidad y especificidad del 61 y el 89%, respectivamente.¹⁴³

PaO ₂ arterial (mmHg)	< 60
Albúmina (g/dl)	< 3.2
Calcio (mg/dl)	< 8
Leucocitos ($\times 10^9/l$)	> 15
AST (U/l)	> 200
LDH (U/l)	> 600
Glucosa (mg/dl)	> 180
Urea (mg/dl)	> 45

Figura 28. Criterios de Glasgow modificados (tomado de Fernández Castroagudín J et al.)¹³⁸

Por tanto, las limitaciones más importantes de los criterios de Ranson y Glasgow derivan por un lado, de su bajo valor predictivo positivo, y por otro de

la necesidad de esperar 48 horas desde el ingreso para su definición completa, período clave para la instauración adecuada del tratamiento en la pancreatitis aguda. Asimismo, incluye numerosos parámetros y valores a determinar, éstos pueden ser influenciados parcialmente por las medidas terapéuticas instauradas y no permiten un seguimiento del paciente más allá de las 48 horas, ya que han sido definidos sólo para la fase inicial de la pancreatitis aguda.

13.3. Sistema APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*)

Es el sistema de puntuación de gravedad más estudiado en pancreatitis aguda. Inicialmente (1985) fue desarrollado para pacientes críticamente enfermos, en unidades de cuidados intensivos. Es más complejo que los anteriores, mide 12 variables fisiológicas, la edad de los pacientes y el estado de salud de los mismos.^{147,148} (Figura 29)

Physiological parameter	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature, rectum (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean arterial pressure (mmHg)	≥160	130-59	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart rate (n/min)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiration rate (n/min)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation (mmHg)									
α. FiO ₂ >0.5, A-a DO ₂	≥500	350-499	200-349		≤200				
β. FiO ₂ <0.5, PO ₂					PO ₂ >70	61-70		55-60	<55
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	≤7.15
Serum sodium (mmol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum potassium (mmol/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		≤2.5
Serum creatinine (mg/dl) (duplication in acute renal failure)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
White cell blood count (×10 ³ /mm)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
15 minus Glasgow coma scale score									

In these 12 parameters must be added the age (years) [<44: 0, 45-54: 2, 55-64: 3, 65-74: 5, >75: 6] and the coexisting systemic diseases (severe organ failure or immunosuppression: 5; emergency operation: 5; elective operation: 2).

Figura 29. Sistema APACHE II (tomado de Pavlidis TE et al.)¹⁴⁸

En general, un APACHE-II al ingreso igual o inferior a 7 predice una pancreatitis aguda de curso leve, mientras que puntuaciones de 8 o superiores predicen cursos más graves. Un APACHE II ≥ 8 también predice un mayor riesgo de necrosis, fallo orgánico y mortalidad en pancreatitis aguda.

La principal característica diferenciadora de esta escala, es que valora el estado del paciente en un momento determinado de su ingreso, no sólo durante las 48 horas iniciales. Una puntuación APACHE II que aumenta durante las primeras 48 horas es muy sugestiva del desarrollo de pancreatitis grave, mientras que un APACHE II que disminuye en las primeras 48 horas sugiere pancreatitis leve. Varios estudios sugieren que el APACHE II es superior a los criterios de Ranson y Glasgow en la evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda.¹⁴⁹

La exactitud de predicción depende del momento de cálculo de la escala APACHE II. La existencia de una puntuación al ingreso ≥ 8 en APACHE-II proporcionó una sensibilidad del 60,2%, una especificidad del 65,6%, un valor predictivo positivo del 36,3% y negativo del 83,7%.¹⁵⁰ En un estudio reciente, el sistema APACHE II tuvo un valor predictivo positivo para la pancreatitis aguda grave en las primeras 24 horas del 43% y un valor predictivo negativo del 86%.¹⁵¹ A las 48 horas del ingreso, la precisión del APACHE II es similar a la obtenida con los criterios de Ranson y Glasgow (Figura 30).

El bajo valor predictivo positivo del APACHE-II sigue siendo su principal limitación en la predicción de gravedad de la pancreatitis aguda, pero en la

actualidad es uno de los métodos de evaluación pronóstica más utilizados en numerosos centros y ensayos clínicos. Otro de sus limitaciones es que la puntuación APACHE II al ingreso no es fiable para el diagnóstico de pancreatitis necrotizante.¹⁵² Diversos estudios sugieren que la mortalidad es menor del 4% con una puntuación <8 y del 11-18% con una puntuación >8.¹¹

En conclusión, la escala de APACHE II es una prueba menos sensible que la escala de Ranson, pero cuando se consideran los puntos de corte óptimos, es más específica, y su valor predictivo positivo (VPP) es mayor.

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
Larvin ¹⁵					
APACHE-II 48 h	75	92	71	93	88
Ranson 48 h	75	68	37	91	69
Glasgow 48 h	61	89	59	90	83
Valoración clínica 48 h	66	95	76	92	89
Valoración clínica en el ingreso	44	95	68	87	84
Wilson ²¹					
APACHE-II 48 h	82	74	50	93	76
Ranson 48 h	87	71	49	94	75
Glasgow 48 h	71	88	66	91	84
Tran ⁶					
APACHE-II 48 h	60	97	90	86	87
Ranson 48 h	60	96	85	86	86
Glasgow 48 h	58	89	68	84	80
Domínguez-Muñoz ⁵					
Glasgow	84,6	77,0	47,9	95,2	78,2
APACHE-II 24 h	70,4	79,1	45,7	91,4	77,7
APACHE-II 48 h	69,2	77,2	43,1	90,9	76,0
SAPS 24 h	66,7	79,1	44,4	90,5	77,1
SAPS 48 h	73,1	69,0	37,1	91,1	69,6

Figura 30. Sistemas de puntuación multifactoriales en la evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda (tomado de Fernández Castroagudín J et al.)¹³⁸

13.4. Sistema APACHE III (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III*)

La puntuación APACHE III fue desarrollada por Knaus et al. en 1991, incorpora cinco variables fisiológicas al APACHE II para mejorar su precisión.¹⁵³ Ambas puntuaciones APACHE utilizan variables fisiológicas, la edad, y el estado de salud para predecir la gravedad. Se diferencian en el número total de variables

fisiológicas (12 para APACHE II frente a 17 para APACHE III). Ha sido validada en pacientes con pancreatitis aguda críticamente enfermos, en unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, este sistema propuesto para mejorar la estratificación de riesgo en pacientes hospitalizados graves, no ha demostrado beneficios respecto al APACHE II. (Figuras 31 y 32)

Parameter	Ranson	24 h APACHE II	24 h APACHE III
Cutoff point*	≥ 3	≥ 10	≥ 42
Youden index	0.57	0.306	0.436
Sensitivity (%)	82	58	56
Specificity (%)	74	78	86
Correct (%)	76	73	81
Positive predictive value (%)	48	43	51
Negative predictive value (%)	93	86	89
False positive rate (%)	25	21	13
False negative rate (%)	17	41	43
Likelihood ratio of positive test	3.266	2.693	4.356
CI (LR of positive test)	2.310-4.618	1.732-4.184	2.503-7.579
Area under the curve	0.817	0.618	0.676
CI of area under the curve	0.737-0.898	0.482-0.754	0.552-0.801

Figura 31. Comparación del valor predictivo de los sistemas de puntuación (tomado de Chatzicostas C et al.)¹⁵¹

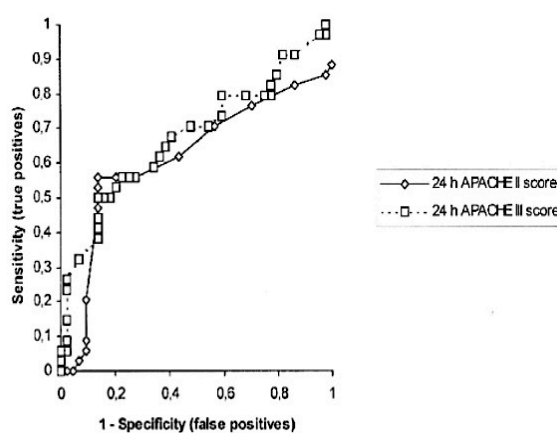


Figura 32. Curvas ROC para las puntuaciones APACHE (tomado de Chatzicostas C et al.)¹⁵¹

13.5. Sistema APACHE-O

La incorporación de la obesidad al sistema APACHE II (APACHE-O) ha incrementado la capacidad de predicción de la gravedad de esta enfermedad. Se añade un punto para un IMC > 25-30 y dos puntos para un IMC > 30.¹⁵⁴

En un estudio realizado en 2004, mejoró la predicción de la pancreatitis grave en comparación con la puntuación APACHE II convencional. Para un punto de corte > 8, APACHE-O tenía una sensibilidad del 82%, especificidad del 86%, un valor predictivo positivo del 74% y un valor predictivo negativo del 91%.¹⁵⁵ Para un punto de corte > 10, APACHE-O tenía una sensibilidad del 69-74%, especificidad del 86-90%, un valor predictivo positivo del 54-80% y un valor predictivo negativo del 85-94%.¹⁵⁶ Sin embargo, en un estudio posterior (2006) APACHE-O no demostró mayor precisión que APACHE II.¹⁵⁷

13.6. SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*)

Fue definido por Le Gall et al. en 1984, un sistema simple llamado SAPS (sistema de puntuación para la evaluación fisiológica aguda simplificada) para pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos.¹⁵⁸

En un estudio que evaluó APACHE II y SAPS, se obtuvo una sensibilidad del 70.4% para APACHE II y del 66,7% para SAPS, y una especificidad del 79,1% para ambos.¹⁵⁹ (Figura 33)

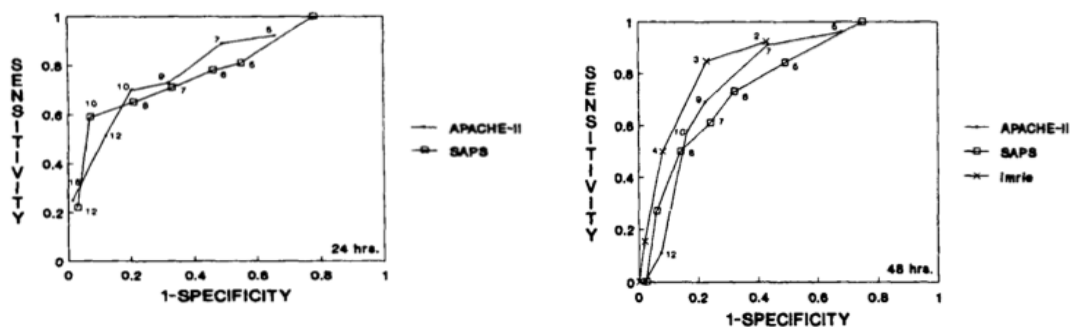


Figura 33. Curvas ROC para los sistemas de puntuación SAPS y APACHE II (tomado de Domínguez Muñoz JE et al.)¹⁵⁹

13.7. Simplified prognostic criteria

Otro de los sistemas alternativos es el *Simplified prognostic criteria*.^{160,161}

(Figura 34)

Cardiac	
Blood pressure	<90 mm Hg
Tachycardia	>130 beats per min
Pulmonary	
Po ₂	<60 mm Hg
Renal	
Urinary output	<50 mL/h
Metabolic	
Calcium level	<8 mg/dL (2 mmol/L)
Albumin level	<32 g/L

Note.—Assessment performed during initial 48 hours.

Figura 34. *Simplified prognostic criteria* en pancreatitis aguda

(tomado de Balthazar EJ.)¹⁶¹

13.8. Systemic inflammatory response syndrome score (SIRS)

La presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) al ingreso se considera un predictor temprano de gravedad de la pancreatitis aguda. Se ha desarrollado un sistema de puntuación basado en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.¹⁶² El SIRS está presente cuando un paciente tiene dos o

más de los siguientes (1 punto por cada componente): (a) recuento total de leucocitos $> 12.000 /\text{mm}^3$ o $< 4.000/\text{mm}^3$; (b) frecuencia cardíaca $> 90 /\text{min}$; (c) frecuencia respiratoria $> 20 /\text{min}$, y (d) temperatura $> 100.4 ^\circ \text{F}$ o $< 96,8 ^\circ \text{F}$. En un estudio realizado en 759 pacientes se demostró que una puntuación SIRS ≥ 2 a las 48 horas del ingreso (pacientes con SIRS persistente) podía predecir una mortalidad de hasta un 25%.¹⁶³ Otro estudio (2009), encontró que la gravedad de la pancreatitis aguda fue mayor entre los pacientes con pancreatitis aguda y SIRS en el primer día, sobre todo en aquellos con puntuaciones más altas (tres o cuatro criterios de SIRS), en comparación con aquellos sin SIRS en el primer día. Tenían mayor incidencia de fallo orgánico persistente, necrosis pancreática, necesidad de atención en UCI y muerte.¹⁶⁴

Así pues, parece que la puntuación del SIRS es barata, asequible, y se compara de forma favorable con otras puntuaciones más complejas.

13.9. *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP)*

En el año 2008 se validó el *score* de BISAP, en base a la información recolectada de 17.992 casos con pancreatitis aguda de 212 hospitales, entre el 2000-2001. El proceso fue revalidado sobre datos de 18.256 casos de pancreatitis aguda de 177 hospitales, entre el 2004-2005.¹⁶⁵ BISAP representa una manera simple de identificar pacientes con un riesgo de mortalidad incrementada y el desarrollo de marcadores intermedios de gravedad dentro de las 24 horas de presentación y consta de cinco variables para la predicción de mortalidad. Se asigna un punto a la presencia de cada uno de los siguientes parámetros durante las primeras 24 horas: nitrógeno ureico en sangre (BUN) $>$

25 mg/dl; deterioro del estado mental; síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS); edad > 60 años; o la presencia de derrame pleural.¹⁶⁶ (Figura 35)

Los pacientes con una puntuación de 0, 1 y 2 tuvieron una mortalidad de 0,1, 0,5 y 1,9%, respectivamente, mientras que la mortalidad fue mucho más alta para puntuaciones de 3, 4 y 5, donde alcanza 5,3, 12,7 y 22,5%, respectivamente. En este mismo estudio se hizo una comparación con el score de APACHE II para predecir mortalidad encontrándose resultados similares entre ambos scores.¹⁶⁵

Variables
Blood urea nitrogen >25 mg/dL
Impaired mental status (Glasgow coma scale score<15)
SIRS
SIRS is defined as two or more of the following:
(1) Temperature of <36°C or >38°C
(2) Respiratory rate >20 breaths/min or PaCO ₂ <32 mmHg
(3) Pulse>90 beats/min
(4) WBC<4×10 ⁹ or >12×10 ⁹ /L or >10% immature bands
Age>60 yr
Pleural effusion detected on imaging
BISAP: bedside index for severity in acute pancreatitis; SIRS: systemic inflammatory response syndrome; WBC: white blood cell.

Figura 35. Componentes del sistema de puntuación BISAP

(tomado de Park JY et al.)¹⁶⁹

Además de la evaluación de mortalidad, una puntuación ≥ 3 se correlacionó con mayor riesgo de desarrollar fallo orgánico, fallo orgánico persistente y necrosis pancreática.¹⁶⁷

Un estudio de validación de la puntuación BISAP que incluyó a 185 pacientes encontró que su rendimiento fue similar al APACHE II, los criterios de Ranson, y el índice de gravedad por TC (Figura 36).¹⁶⁸ Otro estudio reciente (2013) sugiere que BISAP es tan útil como APACHE-II, pero más útil que los criterios de Ranson, índice de gravedad por TC y Proteína C Reactiva para predecir la gravedad, fallo orgánico y mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda.¹⁶⁹

	Sensitivity	Specificity	Likelihood ratio (+)	Post-test probability (%)
<i>Severe pancreatitis (22% pre-test probability)</i>				
BISAP	37	92	4.62	52
Ranson	84	90	8.40	69
APACHE-II	70	72	2.50	48
CTSI	86	71	2.96	49
<i>Pancreatic necrosis (19% pre-test probability)</i>				
BISAP	33	91	3.66	44
Ranson	77	88	6.42	58
APACHE-II	63	68	1.97	30
CTSI	97	76	4.04	45
<i>Mortality (3.8% pre-test probability)</i>				
BISAP	57	88	2.59	9
Ranson	100	77	4.35	14
APACHE-II	100	66	2.94	10
CTSI	100	58	2.38	8

APACHE-II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BISAP, Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis; CTSI, Computer Tomography Severity Index.

Figura 36. AUC de diferentes sistemas multifactoriales para predecir pancreatitis aguda grave (SAP), necrosis pancreática y mortalidad (tomado de Papachristou GI et al.)¹⁶⁸

Aunque BISAP puede ser calculado fácilmente en la cabecera del enfermo, no es tan simple como se informó inicialmente, debido a las cuatro variables necesarias para determinar si el SIRS está presente.¹⁷⁰

13.10. Multiple organ system score (MOSS)

Al igual que el score de BISAP puede calcularse en las primeras 24 horas. Consta de 12 criterios (Figura 37)

Moss, similar al resto de sistemas, se ha usado para predecir la evolución de la pancreatitis aguda.¹⁷¹ Una puntuación ≥ 5 predice mayor gravedad, necrosis, fallo orgánico y mortalidad de la pancreatitis aguda.

Age > 50 y	SaO ₂ <90%
Pulse >100 bpm [9]	Total bilirubin >1.1 mg/dL
MAP < 70 or > 110 mm Hg	AST >30 IU/L
BMI < 18.5 or > 25 kg/m [8,10]	Alkaline phosphatase >95 IU/L
BUN > 20 mg/dL	PT >13.6 s
Creatinine >1.4 mg/dL	PTT >32 s

MAP = mean arterial pressure; BMI = body mass index; BUN = blood urea nitrogen; AST = aspartate transaminase; SaO₂ = arterial saturation of oxygen; PT = prothrombin time; PTT = partial thromboplastin time.

Figura 37. *Multiple Organ System Score* (tomado de Taylor SL et al.)¹⁷¹

13.11. *Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS)*

En un estudio prospectivo que incluyó a 394 pacientes con pancreatitis ingresados en la Clínica Municipal de Lüneburg, Alemania, entre 1987 y 2003, se observó que había tres parámetros que mostraban una predicción leve en la pancreatitis aguda: defensa abdominal en la exploración, hematocrito y creatinina sérica. Según este sistema, un paciente con pancreatitis aguda, sin defensa abdominal, hematocrito y creatinina normales en la primera media hora del ingreso en urgencias es muy poco probable que desarrolle una pancreatitis aguda grave [especificidad 97% (95% CI 89% a 99%); PPV 98% (IC del 95%: 92% a 100%)].¹⁷²

La puntuación HAPS fue validada en un estudio multicéntrico alemán que incluía a 452 pacientes entre los años 2004-2006. Esta puntuación identificó correctamente 200 de 204 pacientes (98%) con un curso inofensivo.¹⁷³

Otro estudio de validación realizado en Suecia concluyó que es muy específico para predecir un curso leve de pancreatitis aguda.¹⁷⁴ En la India, también ha sido validado el uso de la puntuación HAPS, en un estudio con 103 pacientes. 47 (58,8%) fueron positivos para HAPS. De estos, 44 (93,6%) tenían un curso clínico leve, mostrando una especificidad y VPP del 85,7% y 93,8%, respectivamente.¹⁷⁵

Por tanto, HAPS es un sistema diferente, ya que identifica al paciente que no desarrollaría una enfermedad grave. Puede obtenerse en los primeros 30 minutos del ingreso, siendo de gran utilidad en la práctica clínica.

13.12. Otros sistemas multifactoriales

Se han descrito otros sistemas multifactoriales como el **Panc 3** (hematocrito > 44%; IMC > 30 kg/m²; derrame pleural en rayos X),¹⁷⁶ el **Revised Japanese severity score (JSS)** que consta de nueve componentes^{177,178} y el **Pancreatitis Outcome Prediction (POP)**.¹⁷⁹

13.13. Sistemas de evaluación del fallo multiorgánico.

Desde que se describió por primera vez el síndrome de disfunción multiorgánica en 1973, se han diseñado, múltiples sistemas de valoración en cuanto a diagnóstico y evaluación de gravedad de diferentes entidades; dentro de estos sistemas los scores de Goris¹⁸⁰, SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)¹⁸¹, *Modified Marshall scoring system* (Figura 38), MODS (*Multiple Organ Dysfunction score*)¹⁸², y LODS (*Logistic Organ Dysfunction System*),¹⁸³ también han sido utilizados para valorar la gravedad en pacientes con

pancreatitis aguda grave.¹⁸⁴

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301–400	201–300	101–200	≤101
Renal*					
(serum creatinine, μmol/l)	≤134	134–169	170–310	311–439	>439
(serum creatinine, mg/dl)	<1.4	1.4–1.8	1.9–3.6	3.6–4.9	>4.9
Cardiovascular (systolic blood pressure, mm Hg)†	>90	<90, fluid responsive	<90, not fluid responsive	<90, pH<7.3	<90, pH<7.2
For non-ventilated patients, the FiO ₂ can be estimated from below:					
Supplemental oxygen (l/min)	FiO ₂ (%)				
Room air	21				
2	25				
4	30				
6–8	40				
9–10	50				

A score of 2 or more in any system defines the presence of organ failure.

*A score for patients with pre-existing chronic renal failure depends on the extent of further deterioration of baseline renal function. No formal correction exists for a baseline serum creatinine ≥134 μmol/l or ≥1.4 mg/dl.

†Off inotropic support.

Figura 38. *Modified Marshall scoring system* (tomado de Banks Pet al.)³

El sistema SOFA no es específico para la pancreatitis aguda, pero permite calcular e individualizar el grado de disfunción de cada órgano de forma diaria.

13.14. Índice de gravedad por TAC (*Tc severity index*)

Desde 1985 hemos utilizado los criterios clásicos de Balthazar con 5 grados (grados A-E)¹⁸⁵ (Figura 39). En 1990 Balthazar introdujo un nuevo sistema de puntuación para la pancreatitis aguda basada en la presencia o ausencia de necrosis¹⁸⁶ (Figura 40). Este sistema sirve tanto para evidenciar la inflamación pancreática como la necrosis y permite el cálculo de un índice de gravedad por TAC. La presencia de más de 30% de necrosis del páncreas está fuertemente asociada con la morbilidad y mortalidad.^{186,187} (Figura 41)

Así, un índice de gravedad por TAC > 5 se correlacionó significativamente con mayor mortalidad (p=0.0005), estancia hospitalaria prolongada (p<0.0001), y

necesidad de necrosectomía ($p < 0.0001$). Los pacientes con un índice de gravedad por TAC > 5 eran ocho veces más propensos a morir, diecisiete veces más propensos a tener una estancia hospitalaria prolongada, y diez veces más propensos a ser sometidos a necrosectomía que los pacientes con puntuaciones < 5 .¹⁸⁸

GRADO A:	Páncreas normal.
GRADO B:	Aumento de tamaño focal o difuso del páncreas. Incluyendo: contornos irregulares, atenuación heterogénea del páncreas, dilatación del ducto pancreático, pequeñas colecciones líquidas dentro del páncreas, sin evidencia de enfermedad peri pancreática.
GRADO C:	Alteraciones pancreáticas intrínsecas asociadas con: aumento de la densidad peripancreática difusa y parcial, que representa cambios inflamatorios en la grasa.
GRADO D:	Colección líquida única mal definida.
GRADO E:	Dos o múltiples colecciones líquidas pobremente definidas o presencia de gas en o adyacente al páncreas.

Figura 39. Criterios tomográficos clásicos de Balthazar (tomado de Schwaner CJ et al.)¹⁸⁷

BALTHAZAR	Puntos	% NECROSIS	Puntos
A	0	0	0
B	1	30	2
C	2	30-50	4
D	3	>50	6
E	4		
Suma de los puntos en TC= INDICE DE SEVERIDAD			
0 - 3		Bajo	
4 - 6		Medio	
7 - 10		Alto	

Figura 40. Índice de gravedad en TC (tomado de Schwaner CJ et al.)¹⁸⁷

GRADO (Puntos)	MORBILIDAD	MORTALIDAD
Bajo 0-3	8 %	3 %
Medio 4-6	35 %	6 %
Alto 7-10	92 %	17 %
Balthazar, Radiology 1990; 174: 331-336.		

Figura 41. Morbilidad y mortalidad según índice de gravedad (tomado de Schwaner CJ et al.)¹⁸⁷

En 2004, Mortele modificó el CTSI (TCSI modificado), combinando inflamación del páncreas, necrosis y complicaciones extra-pancreáticas (Figura 42).^{189,190}

Prognostic indicator	Score
Pancreatic Inflammation	
Normal pancreas	0
Intrinsic pancreatic abnormalities with inflammatory changes in the peri-pancreatic fat	2
Pancreatic or peri-pancreatic fluid collection or peri-pancreatic fat necrosis	4
Pancreatic necrosis	
None	0
<30%	2
>30%	4
Extra-pancreatic complications	
One or more of pleural effusion, ascites, vascular complications (venous thrombosis, arterial haemorrhage or pseudoaneurysm formation), parenchymal complications (infarction, haemorrhage or sub-capsular fluid collection) or GI involvement (inflammation, perforation or intramural fluid collection)	2

Where mild acute pancreatitis is 0–2 points, moderate is 4–6 points and severe is 7–10 points.

Figura 42. TCSI modificado (tomado de Mortele KJ et al.)¹⁸⁹

Los resultados de un estudio griego (2003) sugirieron que el score de Balthazar es superior a los criterios de Ranson y al APACHE II y III para predecir pancreatitis aguda grave (Figura 43) y necrosis, pero menos exacto para predecir fallo orgánico.¹⁹¹ En otro estudio reciente, Balthazar superó a los criterios de Ranson y APACHE II.¹⁹² Otros estudios han encontrado resultados opuestos, donde APACHE II superaba al índice de Balthazar.

Parameter	Ranson score	APACHE II score	APACHE III score	Balthazar score
Cutoff point*	>2	>10	>41	>3
Youden index	0.4826	0.4225	0.3636	0.6965
Sensitivity	82%	55%	50%	76%
Specificity	65%	86%	86%	93%
Correct classification rate	73%	73%	70%	85%
Positive predictive value	65%	76%	73%	89%
Negative predictive value	82%	71%	69%	83%
False positive rate	34%	13%	13%	6%
False negative rate	17%	44%	50%	23%
Likelihood ratio of positive test	2.4157	4.0980	3.6670	11.2157
CI (LR of positive test)	1.5568–3.7483	1.8389–9.1325	1.6213–8.2923	3.7032–33.968
Area under the curve	0.780	0.618	0.676	0.946
CI of area under the curve	0.676–0.884	0.482–0.754	0.552–0.801	0.901–0.992

*Value giving the best Youden index.

CI indicates confidence interval; LR, likelihood ratio.

Figura 43. Comparación del rendimiento de los sistemas de puntuación para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda (tomado de Chatzicostas C. et al.)¹⁹¹

13.15. Nuevos sistemas: *The Modified Early Warning Score (MEWS)*

Es un sistema de puntuación no invasivo, simple y repetible. Puede ser una alternativa o complemento a los sistemas de puntuación actuales.¹⁹³ (Figura 44)

Además de los sistemas multifactoriales existen una serie de factores (clínicos, de laboratorio y de imagen) que ayudan a predecir la gravedad de una pancreatitis aguda y que serán descritos posteriormente.¹⁹⁴ (Figura 45)

Score	0	1	2	3
Temperature (°C)	36.0-37.9	38.0-38.9	39.0-39.9	≥40.0 ≤35.0
Systolic blood pressure (mmHg)	100-180	180-199	200-219	≥220 ≤70
Respiratory rate	12-20	21-25	26-30	>30 <8
Oxygen saturations (%)	≥94	90-93	85-89	<85
Respiratory support	Nil	O ₂	>60% O ₂	CPAP/BIPAP
Alertness	Alert	Responds to voice, or confused	Responds to pain	Unresponsive
Urine output (mL/h)	>200	>800 120-199	80-119	<80

°C: centigrade; mmHg: milimetres mercury; O₂: oxygen; CPAP: continuous positive airway pressure; BIPAP: bilevel positive inspiratory pressure; mL: mililitres; h: hour

Figura 44. Calculating MEWS (tomado de Suppiah A et al.)¹⁹³

<i>Patient characteristics</i>
Age >55 years (53,57)
Obesity (BMI >30 kg/m ²) (68)
Altered mental status (69)
Comorbid disease (53)
<i>The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (6,53,54,70,71)</i>
Presence of >2 of the following criteria:
- pulse >90 beats/min
- respirations >20/min or PaCO ₂ >32 mmHg
- temperature >38 °C or <36 °C
-WBC count >12,000 or <4,000 cells/mm ³ or >10% immature neutrophils (bands)
<i>Laboratory findings</i>
BUN >20 mg/dl (63)
Rising BUN (63)
HCT >44% (62)
Rising HCT (62)
Elevated creatinine (72)
<i>Radiology findings</i>
Pleural effusions (73)
Pulmonary infiltrates (53)
Multiple or extensive extrapancreatic collections (67)
BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; HCT, hematocrit; WBC, white blood cell.

Figura 45. Hallazgos clínicos asociados con un curso grave en pancreatitis aguda (tomado de Tenner S et al.)¹⁹⁴

14. TRATAMIENTO

En los últimos años se han publicado diferentes guías de tratamiento para el manejo de la pancreatitis aguda, elaboradas de forma multidisciplinar por profesionales de distintas especialidades médicas como la *American College of Gastroenterology guideline* (2013)¹⁹⁴, la *International Association of Pancreatology (IAP)/ American Pancreatic Association (APA) evidence-based guidelines* (2013)¹¹², la *British Society of Gastroenterology guidelines* (2005)¹⁹⁵ o la *JPN Guidelines* (2010).¹⁹⁶ En España, disponemos de las Recomendaciones para el manejo en cuidados intensivos de la pancreatitis aguda de la SEMICYUC (2013)¹⁹⁷ y de las Hojas de Ruta (*Pathways*) de la pancreatitis aguda (2012)¹⁹⁸ con un enfoque multidisciplinar que asegura la gestión y la seguridad del paciente que ingresa con una pancreatitis aguda en el hospital.

En la actualidad, el tratamiento de la pancreatitis aguda ha cambiado gracias al conocimiento sobre la fisiopatología de la pancreatitis, a la mejora en las instalaciones de los servicios de cuidados intensivos y a las nuevas técnicas quirúrgicas.

Las opciones de tratamiento para la pancreatitis aguda y sus complicaciones son: el tratamiento médico, el tratamiento mínimamente invasivo (como el drenaje percutáneo y la endoscopia/ecoendoscopia) y la cirugía.

14.1 Tratamiento médico

Las primeras 24 horas de tratamiento en un paciente con pancreatitis aguda son cruciales para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a dicho proceso.¹⁹⁹ El manejo inicial de un paciente con pancreatitis aguda consiste en un tratamiento de soporte con fluidoterapia, analgesia y apoyo nutricional.²⁰⁰ Asimismo, debe realizarse una monitorización continua en las primeras 24-48 horas (signos vitales, saturación de oxígeno, diuresis, electrolitos y glucemia).

14.1.1 Fluidoterapia

En las formas más graves de pancreatitis aguda se produce hipovolemia, aumento de permeabilidad vascular y disminución de la resistencia vascular periférica.²⁰¹ La administración agresiva precoz de fluidos por vía intravenosa proporciona soporte micro y macrocirculatorio para prevenir complicaciones graves como la necrosis pancreática. Por tanto, se recomienda la administración agresiva precoz de fluidos (250-500 ml por hora de solución cristaloide isotónica), fundamentalmente durante las primeras 12-24 horas a todos los pacientes, salvo que exista enfermedad cardiovascular, renal u otra comorbilidad asociada.^{194,202} *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B)*. En un paciente con hipotensión y taquicardia, es necesario hacer una reposición de volumen más rápida (bolo) ya que manifiestan una reducción de volumen importante. *Grado de recomendación condicional, moderada calidad de evidencia (B)*. Los requerimientos de líquidos deben ser reevaluados de forma frecuente y por intervalos, en las primeras 6 horas del ingreso y en las próximas 24-48 horas. El objetivo de la fluidoterapia es disminuir el hematocrito y la urea (BUN) y mantener una creatinina normal

durante el primer día de hospitalización. *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B).*

Aunque algunos estudios han demostrado un claro beneficio de la hidratación agresiva, otros han sugerido que puede estar asociada con un aumento de la morbilidad y de la mortalidad.²⁰³ Es probablemente más beneficiosa la administración progresiva, controlada y monitorizada que la agresiva, fundamentalmente en los pacientes con pancreatitis graves, inestables y con signos de hipoperfusión (saturación venosa central de oxígeno -SvcO₂- <70% o saturación venosa media de oxígeno -SvmO₂- <65%, lactato > 4 mmol/l, oliguria), así como con comorbilidades asociadas (pacientes con enfermedad cardiaca, renal y/o hepática). La administración de más de 4 litros de fluidos en las primeras 24 horas parece relacionarse con peor pronóstico, debido a mayor incidencia de insuficiencia respiratoria aguda y mayor necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos, ya sea por los efectos directos deletéreos de la infusión de fluidos, ya sea por tratarse probablemente de un paciente con pancreatitis aguda complicada.²⁰⁴

Con respecto al tipo de fluido, cristaloides versus coloides, no existe una recomendación general en pancreatitis aguda, aunque se ha visto que soluciones cristaloides equilibradas (Ringer lactato) consiguen controlar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), así como los niveles de PCR si lo comparamos con el suero salino fisiológico.^{194,205} *Grado de recomendación condicional, moderada calidad de evidencia (B).*

Para monitorizar la reposición de volumen la medida más utilizada es la presión venosa central (PVC), ayudándonos de parámetros clínicos (diuresis > 0,5 ml/kg/h y analíticos (hematocrito, urea).

14.1.2 Analgesia

La analgesia es fundamental en el tratamiento de la pancreatitis aguda.²⁰⁶ *Grado de recomendación fuerte (1), baja calidad de evidencia (C).* No existe una pauta analgésica de elección basada en la evidencia. Los fármacos deben elegirse en función de la intensidad del dolor, desde los analgésicos no opiáceos hasta los opiáceos.²⁰⁷ *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B).*

La analgesia controlada por el paciente (PCA) mediante bomba es una buena opción cuando el dolor es particularmente intenso y en el postoperatorio. *Grado de recomendación fuerte (1), baja calidad de evidencia (C).*

En el caso de dolor no controlable con administración de opiáceos por vía intravenosa, la analgesia locorregional vía epidural puede ser una alternativa. *Grado de recomendación fuerte (1), baja calidad de evidencia (C).*

14.1.3 Nutrición

➤ Pancreatitis aguda leve

En la pancreatitis aguda leve, la alimentación oral puede iniciarse de inmediato si no hay náuseas ni vómitos, y una vez que el dolor abdominal haya desaparecido. *Grado de recomendación condicional, moderada calidad de*

evidencia (B).

El inicio de la alimentación con una dieta sólida baja en grasas parece tan seguro como una dieta líquida.²⁰⁸ *Grado de recomendación condicional, moderada calidad de evidencia (B).*

➤ Pancreatitis aguda grave

El apoyo nutricional con nutrición enteral o parenteral se ha convertido en una de las intervenciones más importantes en el manejo de los pacientes con pancreatitis aguda moderada o grave, ya que se produce una situación de estrés altamente catabólica, hipermetabólica e hiperdinámica.

La nutrición parenteral debe evitarse, ya que diversos estudios (metaanálisis) que comparan nutrición parenteral-nutrición enteral, demuestran una mayor morbilidad y mortalidad con la nutrición parenteral y por el contrario claros beneficios de la nutrición enteral: disminuye la mortalidad, las complicaciones infecciosas, el fallo multiorgánico y la intervención quirúrgica (Figura 46). Se recomienda la nutrición enteral de forma precoz, en las primeras 48-72 horas del ingreso. La nutrición parenteral está indicada si hay imposibilidad de administrar nutrición enteral, si hay intolerancia a la misma o no cumplen con los requerimientos calóricos. *Grado de recomendación fuerte (1), alta calidad de evidencia (A).*²⁰⁹⁻²¹⁴

Ref.	Year	Country/Institution	No. of patients	Control arm	Benefits of enteral vs parenteral feeding
McClave <i>et al</i> ^[2]	1997	United States/University of Louisville, KY	30	Parenteral feeding	Cheaper, better glucose control
Kalfarentzos <i>et al</i> ^[16]	1997	Greece/University of Patras	38	Parenteral feeding	Lower complication rate, cheaper
Windsor <i>et al</i> ^[53]	1998	United Kingdom/St James's Univ Hospital London	34	Parenteral feeding	Decreased organ failure and complication rates
Paraskeva <i>et al</i> ^[7]	2001	Greece/Pireus General Hospital	23	Parenteral feeding	Lower surgical intervention rate
Oláh <i>et al</i> ^[59]	2002	Hungary/Petz A. Teaching Hospital, Győr	89	Parenteral feeding	Less septic complications
Abou-Assi <i>et al</i> ^[9]	2002	United States/Virginia Univ. Hosp., RA	53	Parenteral feeding	Less septic complications, cheaper
Gupta <i>et al</i> ^[10]	2003	United Kingdom/Southampton General Hospital	17	Parenteral feeding	Shorter hospital stay, cheaper
Louie <i>et al</i> ^[12]	2005	Canada/University of Alberta	28	Parenteral feeding	Lower complication rate, better glucose control
Eckerwall <i>et al</i> ^[37]	2006	Sweden/Lund University Hospital	69	Parenteral feeding	Lower complication, MOF and mortality rates
Petrov <i>et al</i> ^[13]	2006	Russia/Nizhny Novgorod Hosp	22	Parenteral feeding	No significant difference

MOF: Multi-organ failure.

Figura 46. Estudios que demuestran posibles beneficios de la nutrición enteral versus nutrición parenteral (tomado de Oláh A *et al.*)²¹⁴

La vía nasoyeyunal es de elección para la nutrición enteral. Si no es posible, colocar la sonda nasoyeyunal se puede iniciar la nutrición por sonda nasogástrica. *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B).*²¹⁵

En la pancreatitis aguda grave, el aporte de nutrientes vía enteral o parenteral, se realizará basándose en las recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Consenso SEMICYUC-SENPE (2011): aporte calórico de 25-30kcal/kg/día, sin sobrepasar un aporte >4 g/kg/día de glucosa, aporte de lípidos de 0, 7-1,5 g/kg/día y aporte proteico de 1-1,8 g/kg/día. *Grado recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B).*

Se recomienda el uso de glutamina en pacientes con pancreatitis aguda grave que reciben nutrición parenteral. *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B).*²¹⁶

Por último, no se recomienda el uso de prebióticos o probióticos en pacientes con pancreatitis aguda grave. *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B).*²¹⁴

14.1.4 Antibioterapia

No se recomienda la utilización de antibióticos profilácticos en la pancreatitis aguda grave con o sin necrosis pancreática. *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B).*

Tampoco se recomienda el uso de antibióticos en pacientes con necrosis estéril para prevenir el desarrollo de la necrosis infectada. *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B).*

Los estudios han demostrado que la profilaxis antibiótica no reduce la necrosis pancreática infectada, ni la mortalidad en la pancreatitis aguda necrotizante.^{217,218} En un metaanálisis reciente publicado en 2015, la profilaxis antibiótica no reduce la incidencia de necrosis pancreática infectada, pero parece que podría reducir la mortalidad. Por tanto, este aspecto no queda claro.²¹⁹ En definitiva, aunque actualmente se desaconseje el uso sistemático de antibióticos profilácticos en la pancreatitis aguda, en la práctica clínica habitual parece recomendable utilizar los antibióticos en los siguientes casos: necrosis mayor del 50 por ciento, necrosis infectada o absceso.

En pacientes con sospecha de necrosis infectada se aconseja el uso empírico de antibióticos después de la obtención de los cultivos necesarios. *Grado de*

recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B). Si la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es negativa inicialmente y persisten los síntomas, se recomienda repetirla a los 7 días (Figura 47).¹⁹⁴

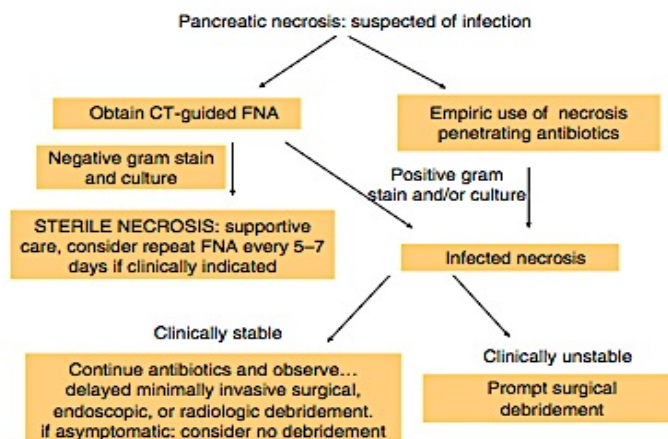


Figura 47. Manejo de la necrosis pancreática cuando se sospecha de infección
(tomado de Tenner S et al.)¹⁹⁴

Los antibióticos más usados en el tratamiento de la necrosis pancreática infectada, son los carbapenems, las quinolonas, el metronidazol y las cefalosporinas a altas dosis. Las guías de práctica clínica recomiendan carbapenem como tratamiento empírico inicial.²²⁰ *Grado de recomendación condicional, moderada calidad de evidencia (B).*

Cuando se sospeche una infección extrapancreática (colangitis, infecciones por catéter, bacteriemia, infecciones del tracto urinario, neumonía), pueden administrarse antibióticos mientras se esté investigado la fuente de la infección. Sin embargo, una vez obtenido el resultado de los cultivos, cuando éstos son negativos y no se identifica ningún foco, deben suspenderse. *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B).*

En conclusión, se debe sospechar infección de la necrosis cuando persiste la respuesta inflamatoria sistémica del paciente más allá de la primera-segunda semana de evolución o bien cuando tras una mejoría inicial de la misma, el paciente empeora apareciendo de nuevo leucocitosis, aumento de la frecuencia cardiaca o respiratoria o fiebre. Ante un paciente de estas características se deben descartar focos infecciosos nosocomiales frecuentes como flebitis-infección de catéter, neumonía o infección urinaria. Si la fiebre no tiene su origen en un foco aparente, debe llevarse a cabo una punción-aspiración con aguja fina de la necrosis, guiada por ecografía o por TC y efectuar tinción de Gram y cultivo de la muestra, al tiempo que se inicia tratamiento antibiótico empírico.

14.1.5 Otros

- ❖ Tratamiento antifúngico. El papel del «tratamiento antifúngico temprano» (mal llamado profilaxis antifúngica) con fluconazol no está claro y no se recomienda la administración rutinaria de agentes antifúngicos, junto con los antibióticos profilácticos o terapéuticos. *Grado de recomendación condicional, baja calidad de evidencia (C)*. Pero una vez confirmada la infección fúngica debe utilizarse un antifúngico de mayor espectro que el fluconazol tan pronto como sea posible.
- ❖ Profilaxis de trombosis venosa profunda: Heparina de bajo peso molecular subcutánea.
- ❖ Corrección de cifras de glucemia: mediante Insulina.
- ❖ Antisecretores. No se ha demostrado su eficacia.
- ❖ Nuevas terapias inmunomoduladoras. Estas terapias están dirigidas

contra mediadores inflamatorios presentes en la pancreatitis aguda grave, como el TNF- α (anti-TNF α) o el factor activador de plaquetas (lexipafant). Han sido estudiados en modelos animales, pero no se recomienda su uso en humanos.^{221,222} (*Nivel 1b, grado de recomendación para lexipafant; nivel 5 pruebas, grado de recomendación D para todas las otras terapias*).

14.2 Colangiografía pancreática retrógrada endoscópica y esfinterotomía endoscópica (CPRE-EE)

Ante una pancreatitis aguda de origen biliar con datos de colangitis es prioritaria la realización de una CPRE con drenaje de la vía biliar de forma urgente (primeras 24 horas). *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B)*.

También ante una pancreatitis aguda de origen biliar con obstrucción mantenida de la vía biliar puede ser beneficiosa la realización de una CPRE con limpieza de la vía biliar de forma precoz (primeras 72 horas). *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B)*.

En pacientes con pancreatitis aguda biliar leve o moderada, sin colangitis ni obstrucción biliar persistente, la realización de una CPRE no reduce de forma significativa el riesgo de complicaciones ni de mortalidad. *Grado de recomendación fuerte (1), alta calidad de evidencia (A)*.

14.3 Colectomía

En los pacientes con pancreatitis aguda leve y colelitiasis, la colectomía se debe realizar antes del alta para evitar una recurrencia de pancreatitis aguda.

Grado de recomendación moderada, moderada calidad de evidencia (B).

En un paciente con pancreatitis aguda necrotizante de origen biliar, la colectomía debe aplazarse hasta que la inflamación activa disminuya y las colecciones líquidas se resuelvan o estabilicen. *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B).*^{194,197}

En pacientes con alto riesgo quirúrgico se puede optar por una CPRE con esfinterotomía como profilaxis de nuevos episodios, ya que disminuye eficazmente la posibilidad de recidiva. Por último, en pacientes que rechacen todo tratamiento invasivo o de muy alto riesgo, se puede optar por el ácido ursodeoxicólico, aunque su utilidad en la profilaxis de la pancreatitis aguda no ha sido bien estudiada.

14.4 Tratamiento de las complicaciones locales

14.4.1. Tratamiento colecciones líquidas peripancreáticas agudas

Por lo general son asintomáticas, y se resuelven espontáneamente sin necesidad de drenaje. En un estudio longitudinal que incluía a 169 pacientes con pancreatitis aguda intersticial, 73 pacientes presentaron colecciones líquidas peripancreáticas agudas, la mayoría se resolvieron en 7-10 días y sólo 5 pacientes desarrollaron pseudoquistes pancreáticos.²²³

14.4.2. Tratamiento del pseudoquiste pancreático

Sólo se considera indicado el drenaje de los pseudoquistes sintomáticos, independientemente del tamaño. *Grado de recomendación fuerte (1), baja calidad de evidencia (C).*

El tratamiento del pseudoquiste sintomático es el drenaje: percutáneo, endoscópico o quirúrgico. Las indicaciones de drenaje incluyen: un crecimiento rápido, la compresión de estructuras adyacentes, dolor o signos de infección.

La vía de drenaje endoscópica es generalmente la de primera elección. *Grado de recomendación fuerte (1), baja calidad de evidencia (C).*

A su vez, el drenaje endoscópico se puede realizar con un abordaje transpapilar o transmural dependiendo de la localización del pseudoquiste. Si existe una comunicación con el conducto pancreático principal, el drenaje transpapilar, es una técnica viable, segura y efectiva. Para realizar un drenaje transmural, tenemos que tener acceso a la cavidad mediante una incisión en la pared gástrica o duodenal.²²⁴ La utilización de ecoendoscopia limita la aparición de complicaciones de la técnica y es útil para el diagnóstico diferencial con otras lesiones quísticas pancreáticas. *Grado de recomendación fuerte (1), moderada calidad de evidencia (B).*

El drenaje percutáneo es otra opción que debe considerarse en pacientes con pseudoquiste complicado o con alto riesgo quirúrgico, pero es menos eficaz y tiene mayor riesgo de recurrencia que el tratamiento endoscópico. Las principales complicaciones del drenaje percutáneo son la fístula pancreática

(hasta 20% de los casos) o la infección.

En la actualidad, el tratamiento quirúrgico se reserva para pacientes en los que el tratamiento percutáneo o endoscópico ha fracasado.²²⁵

14.4.3 Tratamiento de las colecciones necróticas agudas

Se realiza un tratamiento conservador seguido de un desbridamiento mínimamente invasivo, que se realiza posteriormente para limpiar restos necróticos.

- ⇒ En general, sólo se realiza drenaje de las colecciones si son sintomáticas o complicadas.
- ⇒ El drenaje percutáneo o endoscópico es el tratamiento de elección. La elección de una u otra técnica está basada en características anatómicas de las colecciones, disponibilidad del personal que realiza la técnica y experiencia del mismo. *Grado de recomendación fuerte (1), baja calidad de evidencia (C).*
- ⇒ Aunque el drenaje percutáneo no se suele realizar en colecciones peripancreáticas con tejido necrótico, así como tampoco en colecciones líquidas con densidades de sangre en su interior.
- ⇒ Una de las principales complicaciones del drenaje endoscópico es el sangrado, por eso la presencia de pseudoaneurisma debe ser una contraindicación absoluta para el drenaje endoscópico.

14.4.4 Tratamiento de la necrosis

A) Tratamiento de la necrosis estéril

➤ Tratamiento médico

Actualmente existe consenso sobre el manejo conservador de los pacientes con pancreatitis aguda y necrosis estéril, que se basa en el tratamiento médico. En un estudio reciente a nivel nacional sobre pacientes intervenidos, se demuestra que la cirugía de la necrosis estéril se asocia a mayor mortalidad, y se aboga por un tratamiento conservador si no se demuestra infección pancreática o peripancreática.²²⁶

➤ Tratamiento quirúrgico

El manejo actual de los pacientes con pancreatitis aguda y necrosis estéril se basa en el tratamiento conservador. Sin embargo, tras el episodio agudo, un pequeño número de pacientes con necrosis no infectada se puede beneficiar de un tratamiento quirúrgico:

- ❖ Pacientes que tras varias semanas de tratamiento conservador persisten con febrícula, letárgicos, con dolor abdominal recurrente, náuseas y/o vómitos e hiperamilasemia tras intentos de reintroducir la dieta oral; estos pacientes típicamente presentan grandes cantidades de tejido necrótico retroperitoneal y con frecuencia ocultan infecciones en este tejido desvitalizado que son objetivadas tras su desbridamiento.²²⁷
- ❖ Pacientes con ruptura posnecrótica del conducto pancreático principal, catalogados como síndrome del conducto pancreático roto (*disconnected duct syndrome*), con una clínica muy similar a la expuesta anteriormente, que pueden ser tributarios de tratamiento quirúrgico.
- ❖ Oclusión intestinal o estenosis biliar como consecuencia de la organización de la necrosis.²²⁸

B) Tratamiento de la necrosis infectada

En el pasado, el manejo de la necrosis pancreática organizada infectada o sintomática era quirúrgico. Desde el descubrimiento de la terapia endoscópica y la primera descripción del drenaje endoscópico directo de una necrosis pancreática organizada (Baron et al., 1996) se ha recopilado suficiente evidencia para indicar que la ruta preferida de desbridamiento es la mínimamente invasiva preferiblemente mediante necrosectomía endoscópica.

Existen diferentes maneras en las que se puede abordar la necrosis pancreática. Se puede realizar una necrosectomía abierta, un procedimiento invasivo con una alta tasa de complicaciones (34-95%) y mortalidad (11-39%) que solo debe utilizarse como último recurso en caso de no contar con la tecnología o recursos necesarios. Como una alternativa viable existen los métodos mínimamente invasivos, ya sean percutáneos guiados por radiología, quirúrgicos en forma de desbridamiento quirúrgico retroperitoneal asistido por video o preferiblemente, endoscópicos vía transmural a través del estómago.²²⁴

- La necrosectomía pancreática mínimamente invasiva se ha desarrollado siguiendo dos filosofías absolutamente opuestas. Por una parte, existe un grupo de cirujanos que defiende la mínimamente invasiva como un método complementario de la necrosectomía abierta, útil para el tratamiento de las colecciones residuales tras un tratamiento quirúrgico convencional; a este manejo se le ha denominado *step-down*. Por otra parte, existe otro grupo que defiende el *step-up*²²⁹, que relega a la necrosectomía abierta a un segundo plano tras el fracaso de una técnica mínimamente invasiva.

➤ *Nuevas técnicas quirúrgicas*

En una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE realizada entre abril de 1996 y noviembre de 2010 se han descrito cuatro técnicas para la necrosectomía mínimamente invasiva: terapia percutánea (341 estudios), necrosectomía endoscópica (574 estudios), necrosectomía laparoscópica a través de un abordaje transperitoneal (148 estudios) y necrosectomía retroperitoneal (194 estudios).^{230,231}

Actualmente, en los pacientes sintomáticos con necrosis infectada, se prefieren los métodos mínimamente invasivos a la necrosectomía abierta. Para este enfoque mínimamente invasivo se requiere de una necrosis pancreática organizada. *Grado de recomendación fuerte (1), baja calidad de evidencia (C).*

Por eso, el momento ideal para llevar a cabo dicho tratamiento de una necrosis pancreática infectada o sintomática es pasadas al menos 4 semanas desde el inicio de la pancreatitis, para permitir la licuefacción del contenido y el desarrollo de una pared fibrosa alrededor de la necrosis. *Grado de recomendación fuerte (1), baja calidad de evidencia (C).* Esto ha demostrado disminuir la mortalidad. En una revisión retrospectiva de 53 pacientes con necrosis infectada sometida a tratamiento quirúrgico, la mortalidad se redujo cuando se retrasó la necrosectomía hasta 30 días después de la admisión hospitalaria.²³²

➤ *Drenaje percutáneo*

En enfermos de alto riesgo quirúrgico se recomienda el drenaje percutáneo previo a la cirugía. El objetivo del drenaje percutáneo no es la resección del tejido pancreático sino el control de la sepsis. Se considera una técnica

«puente» hasta un tratamiento más definitivo, ya que puede resultar de extrema utilidad estabilizar suficientemente pacientes demasiados graves para tolerar cualquier tipo de necrosectomía. A pesar de ello, hasta el 50% de pacientes con necrosis infectada tratados con drenaje percutáneo sobreviven sin necesidad de cirugía posterior. *Grado de recomendación débil (2), moderada calidad de evidencia (B).*

➤ Drenaje endoscópico

La necrosectomía endoscópica directa constituye una alternativa al desbridamiento quirúrgico.

Si comparamos la necrosectomía endoscópica versus el drenaje transmural endoscópico (sin necrosectomía) observamos que la necrosectomía endoscópica alcanza tasas más altas de resolución sin tener más complicaciones. La necrosectomía endoscópica es el procedimiento indicado en pacientes con síntomas y necrosis pancreática organizada, siempre y cuando exista personal entrenado en endoscopia intervencionista.

Existen diferentes procedimientos “híbridos” que requieren un manejo multidisciplinario. Como necrosectomía endoscópica y drenaje percutáneo.

Estudios recientes demuestran la eficacia de la necrosectomía endoscópica. En una serie de 104 pacientes en cuatro centros de los Estados Unidos, en los que se hizo necrosectomías endoscópicas se vio que este era un procedimiento con altos índices de resolución (91%). El grupo Holandés de estudio de la pancreatitis (*Dutch Pancreatitis Study Group*) publicó un estudio clínico randomizado comparando la necrosectomía endoscópica directa con el drenaje quirúrgico (mínimamente invasivo o por laparotomía), indicando que el

drenaje endoscópico directo es superior, teniendo menos complicaciones y una tendencia no significativa a menor tasa de mortalidad.²²⁴

En resumen, la necrosectomía endoscópica directa de la necrosis pancreática organizada puede ser una técnica segura y efectiva, siempre y cuando sea realizado por manos expertas. En necrosis infectada no organizada, sin embargo, la cirugía sigue siendo la opción preferida.

También debemos basarnos en la situación clínica del paciente. Ante un paciente con necrosis infectada y fracaso orgánico, la indicación actual es la necrosectomía quirúrgica. Sin embargo, ante un paciente con necrosis infectada y sin fracaso orgánico, se pueden emplear técnicas radiológicas o endoscópicas. Si el curso no es favorable, se recurrirá a necrosectomía quirúrgica. *Grado de recomendación fuerte (1), alta calidad de evidencia (A).*

14.5 Tratamiento de las complicaciones vasculares

14.5.1 Trombosis venosa porto-espleno-mesentérica (PSMVT)

El tratamiento de la pancreatitis subyacente puede dar lugar a la resolución espontánea de la trombosis. A pesar de la posibilidad teórica de hemorragia, la anticoagulación debe iniciarse si el coágulo se extiende a la vena porta o a la mesentérica superior.

14.5.2 Hemorragia secundaria a pseudoaneurismas

El diagnóstico puede realizarse por angiografía o angio-TC. Requieren un enfoque multidisciplinario, que incluye la embolización angiográfica. Si este no funciona, el tratamiento definitivo debe ser la cirugía.

14.5.3 Síndrome compartimental abdominal

Las pancreatitis agudas graves pueden asociar un incremento de la presión intraabdominal, confiriendo una mayor morbimortalidad. La incidencia de hipertensión intraabdominal en pacientes con pancreatitis aguda grave es del 60-80% y la incidencia de síndrome compartimental abdominal en estos pacientes es del 25-56%.

El tratamiento del síndrome compartimental abdominal es inicialmente médico mediante medidas no quirúrgicas que permitan reducir la presión abdominal (disminución del contenido intraluminal intestinal, evacuación de colecciones líquidas intraabdominales, mejora de la distensibilidad de la pared abdominal, administración juiciosa de fluidos y optimización de la perfusión tisular regional y sistémica). En pacientes sin respuesta al tratamiento conservador, la realización de una laparotomía descompresiva asociada a un cierre abdominal temporal puede constituir una alternativa terapéutica efectiva.²³³

14.6 Tratamiento de otras complicaciones locales

14.6.1 Fístula pancreática

El síndrome del conducto pancreático roto secundario a la ruptura posnecrótica del conducto pancreático principal, conduce a fuga del jugo pancreático y su acumulación en el interior del abdomen y en otras localizaciones, causando ascitis pancreática, derrame pleural, pseudoquiste o fístula pancreato-cutánea. La realización de una CPRE, puede estar asociada con la colocación de un stent en la misma sesión endoscópica, para salvar el sitio de la fuga, lo que

puede llevar a la resolución definitiva de la ruptura del conducto pancreático. Tradicionalmente, las fístulas pancreáticas se han gestionado de forma conservadora con nutrición parenteral total y la administración de octreótido (inhibidor de la secreción pancreática). Sin embargo, el tratamiento conservador fracasa en muchos pacientes y la cirugía se convierte en la siguiente opción.¹²¹

14.7 Tratamiento de las complicaciones sistémicas

Los pacientes con pancreatitis aguda tienen un mayor riesgo de exacerbación de comorbilidades subyacentes (por ejemplo, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad pulmonar crónica). Además de tratar estas exacerbaciones, los pacientes deben ser tratados por otras complicaciones, como la abstinencia de alcohol y la hiperglucemia.

Los pacientes con pancreatitis aguda también tienen mayor riesgo de desarrollar prediabetes o diabetes después de un primer episodio de pancreatitis. El riesgo de diabetes aumenta significativamente cinco años después del primer episodio de pancreatitis aguda (RR 2,7; IC del 95%: 1.9 a 3.8).²³⁴

15. PRONÓSTICO

15.1. Mortalidad

De la consulta de estudios nacionales e internacionales sobre mortalidad se deduce que la mortalidad global se sitúa entre el 3% y el 19,8% (Figura 48). En España puede calcularse que anualmente mueren por pancreatitis aguda más de 750 personas.

Estudios nacionales					Estudios internacionales				
Comunidad y autor	Ciudad	Año	N.º de años	Mortalidad	País/Autor	Ciudad	Año	N.º de años	Mortalidad
Andalucía					EE.UU.				
Jaramillo	Córdoba	1977-1978	105	10,5	O'Sullivan	Rochester (Minnesota)	1940-1969		13
Toril	Málaga	1977-1980	256	12,9	Jacobs	Boston	1963-1969	519	12,9
Grilo	Córdoba	1983-1986	249	6	Satiani	Atlanta	1966-1975	389	6,7
Martínez	Granada	1982-1984	257	6,6	Olsen	Oakland	1969-1970	100	6
Martínez	Jaén	1978-1980	98	10	Ranson	New York	1971-1977	450	7,1
Docobo	Sevilla	1969-1979	347	10,3	Lukash	Bethesda	n.d.	100	5
Castilla y León					Alemania				
Chimpén	Salamanca	1974-1981	100	10	Lankisch	Göttingen-Lüneburg	1980-1994	602	6,1
Castilla-La Mancha					Reino Unido				
Martínez de Pancorbo	Guadalajara	1985-1986	123	5,3	Trapnell	Bristol	1950-1969	590	9
Carballo	Guadalajara	1989	70	5,6	Imrie	Glasgow	1960-1970	140	21,4
Artaza	Toledo	1991	116	5,1	Wilson	Escocia	1961-1985		17,8-5,6
Cataluña					Corfield				
Gatell	Barcelona	1976	49	14		Bristol	1968-1979	650	19,8
Gatell	Barcelona	1975-1977	123	7,3	Thomson	Aberdeen (N y NE Escocia)	1968-1980	632	9,5
Marruecos	Barcelona	1983-1985	171	4,1	Bourke	Nottingham	1969-1974	202	17,8
Oller	Badalona (Barcelona)	1984-1988	506	2,8	Imrie	Glasgow	1973-1974	191	11,5
Grau	Tortosa (Tarragona)	1977-1980	92	17,3	Thomson	N y E Escocia	1983-1985	378	7,8
Comunidad Valenciana					De Beaux				
Raga	Valencia	1977-1987	731	5,9		Edimburgo (Escocia)	1989-1993	279	6,1
Mínguez	Alicante	1991	473	4,1	Toh	Wessex	n.d.	186	9,1
Comunidad de Madrid					Países nórdicos				
Ortiz	Madrid	1969	108	15,7	Edlund	Göteborg (Suecia)	1956-1960	454	8
Ruiz	Madrid	1972-1978	73	12,3	Madsen	Copenhague (Dinamarca)	1960-1970	122	8
Álvarez Blanco	Madrid	1982-1987	69	5,7	Svensson	Göteborg (Suecia)	1968-1969	105	12
Navarra					Jaakkola				
Borda	Pamplona	1977	100	8		Finlandia	1970-1989		5,9-2,6
Principado de Asturias					Svensson				
Estrada	Oviedo	1973-1983	404	14,3		Göteborg (Suecia)	1974-1975	204	3
Región de Murcia					Worning				
Parrilla	Murcia	1977-1984	692	3,9		Dinamarca	1981-1990		3,2
					Appelros				
					Halvorsen				
					Portugal				
					Milheiro				
					Sudáfrica				
					John				
					Hong Kong				
					Ong				
					Fan				
					Fan				

(continúa)

Figura 48. Mortalidad global de la pancreatitis aguda en diferentes estudios nacionales e internacionales (tomado de Carballo Álvarez F et al.)²⁴

Las tres cuartas partes de los episodios de pancreatitis aguda presentan un curso benigno con una rápida recuperación, correspondiéndose con las formas de pancreatitis edematosa intersticial cuya mortalidad es inferior al 3%. El 25% restante, se corresponde con las formas de pancreatitis necrotizante, y se asocia a un curso más tortuoso con mayor incidencia de complicaciones sistémicas y locales, presentando una mortalidad en torno al 40-50%.

Aproximadamente la mitad de las muertes que se producen en el curso de la pancreatitis aguda, ocurren en las dos primeras semanas y son debidas a fallo multiorgánico, por eso es importante su detección de forma precoz.²⁴

15.2. Factores pronósticos

El pronóstico y la mortalidad de la pancreatitis aguda va a depender de múltiples factores: Factores demográficos y epidemiológicos (edad, comorbilidad, etiología, primer episodio o sucesivos, obesidad, fracaso multiorgánico), Criterios clínicobiológicos (sistemas multifactoriales), Radiología (TC) y Marcadores serológicos (laboratorio).^{235,236}

15.2.1. Factores demográficos y epidemiológicos

15.2.1.a. Edad

La edad se ha considerado clásicamente como un factor de mal pronóstico en la pancreatitis aguda (Figura 49); numerosos estudios han apoyado el concepto de que la edad >55 años se correlaciona con un pronóstico desfavorable, sin embargo, en la actualidad existe controversia sobre este tema, ya que los diferentes trabajos no coinciden en sus conclusiones.

La edad avanzada es un predictor de mortalidad precoz,²³⁷⁻²⁴¹ especialmente en los pacientes que tienen una o más comorbilidades. Por ejemplo, sólo 14 (0,1%) de 14.279 pacientes con edad ≤ 54 años, sin comorbilidad subyacente murió en las dos primeras semanas, en comparación con 492 (7,1%) de 6.917 pacientes ≥ 75 años, con tres o más comorbilidades (RR = 73, $p < 0,001$).²⁴²

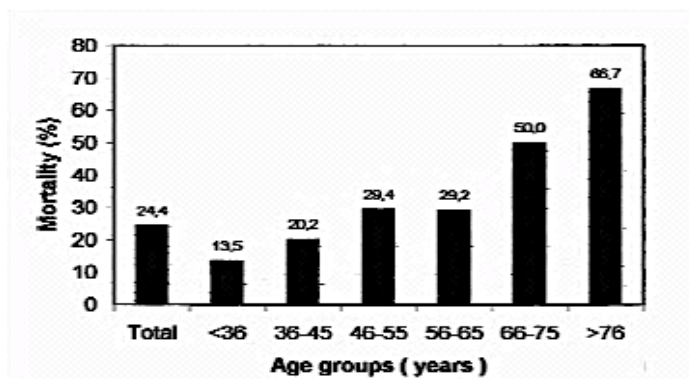


Figura 49. Tasa de mortalidad en diferentes grupos de edad en 270 pacientes con pancreatitis aguda grave (tomado de Halonen KI et al.)²³⁹

15.2.1.b. Sexo

En la literatura no aparecen estudios respecto a una mayor gravedad y mortalidad determinadas por el sexo, siendo similar en ambos.^{243,244} (Figura 50)

El grupo de etiología alcohólica presenta una población mayoritariamente masculina, mientras que la etiología litiasica predomina en el sexo femenino.

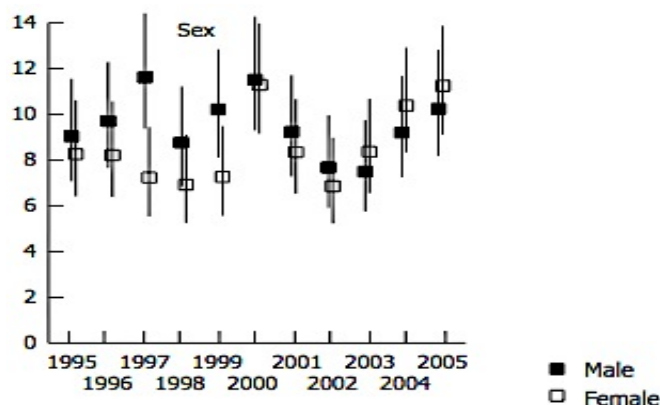


Figura 50. Tasas de mortalidad pancreatitis aguda por millón de personas por año en mujeres y hombres (tomado de Spanier B et al.)²⁴³

15.2.1.c. Comorbilidad y Enfermedades Crónicas

La presencia en particular de tres o más comorbilidades es un fuerte predictor de mortalidad precoz y de fracaso multiorgánico.²⁴² (Figura 51)

Comorbidity ^a —Number or Type	Number of Cases (Total= 84,713)	Percent of Total Cases	Death Days 0–14 (%)	Death Days 15–91 (%)	≥2 Organ Failures in Index Hosp (%)
0	21,096	24.9	0.3	0.5	0.1
1	21,470	25.3	1.0	1.0	0.6
2	17,295	20.4	1.6	2.0	1.2
3 or more	24,852	29.3	3.8	5.6	4.0
Chronic heart failure	5,124	6.0	7.2	10.5	5.3
Malnutrition	2,443	2.9	4.8	11.7	8.4
Chronic kidney disease	3,225	3.8	5.7	9.8	4.7
Chronic liver disease	4,649	5.5	2.4	4.3	2.9
Chronic anemia	11,986	14.1	2.7	6.1	3.3
Diabetes mellitus	14,997	17.7	2.3	3.3	2.7
Metastatic cancer	902	1.1	8.9	20.1	1.8
Solid cancer	890	1.1	5.8	9.7	2.8
Obesity	5,887	6.9	1.7	1.6	2.1
Chronic lung disease	9,632	11.4	3.6	5.7	2.8

^a Many subjects with a specified comorbidity had one or more additional comorbid conditions.

Figura 51. Frecuencia de fallo multiorgánico y mortalidad precoz o tardía según número y tipo de comorbilidad (tomado de Frey C et al.)²⁴²

15.2.1.d. Etiología

Se debate si la etiología tiene algún valor pronóstico en la pancreatitis aguda sin que hasta el momento haya un consenso sobre este asunto. Algunos estudios sugieren una mortalidad similar entre los distintos grupos etiológicos²⁴⁵ mientras que otros abogan por una mayor gravedad y mortalidad de la etiologías alcohólica (sexo masculino, peor estado nutricional, mayor frecuencia de necrosis pancreática)²⁴⁶⁻²⁴⁸ y postCPRE (la pancreatitis aguda necrotizante tras una CPRE es más grave y tiene peor pronóstico que la debida a otras etiologías, presentando mayor riesgo de necrosis infectada).²⁴⁹

En un estudio en el que se analizaron 279 pacientes, la mortalidad de los enfermos con pancreatitis aguda biliar fue del 3%, mientras que en la

pancreatitis aguda idiopática se elevó al 15%, y al 27% en la pancreatitis post-CPRE.²⁵⁰

15.2.1.e. Primer episodio o ataques sucesivos de pancreatitis aguda

El primer episodio de pancreatitis aguda es el que más probabilidad tiene de desarrollar complicaciones graves y mortalidad más elevada. En un análisis de 141 pacientes con un primer ataque de pancreatitis aguda, el 18% tuvieron un segundo episodio y el 6% tuvieron dos o más. La mortalidad fue del 10% durante el primer brote, del 8% durante la primera recidiva y del 0% para las sucesivas.²³⁵

15.2.1.f. Obesidad

La obesidad (índice de masa corporal: IMC superior a 30 kg/m²) no es sólo un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones locales y sistémicas en la pancreatitis aguda, sino que también aumenta la mortalidad de esta enfermedad.^{251,252}

15.2.1.g. Fallo multiorgánico (renal, respiratorio y cardiovascular)²⁵³

Los pacientes con pancreatitis aguda grave murieron principalmente debido a fallo multiorgánico, especialmente insuficiencia renal aguda e insuficiencia respiratoria.²⁵⁴

En los pacientes con pancreatitis aguda, la influencia del fallo orgánico y la necrosis pancreática infectada sobre la mortalidad es comparable con otros indicadores de gravedad. Por tanto, el fallo orgánico y la necrosis pancreática

infectada son determinantes independientes y equivalentes de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda.

El riesgo relativo de mortalidad se duplica cuando se unen fallo orgánico y necrosis pancreática infectada, e indica enfermedad extremadamente grave o pancreatitis aguda crítica.²⁵⁵

15.2.2. Criterios clínicobiológicos

Como ya se ha comentado anteriormente disponemos de *sistemas multifactoriales* que nos ayudan a predecir la gravedad y la mortalidad en pancreatitis aguda (Ranson, Glasgow, APACHE II, BISAP). Una puntuación en los Criterios de Ranson >3 o una puntuación de APACHE II >8 indican una pancreatitis aguda grave. Algunos estudios clínicos han correlacionado puntuaciones altas de APACHE II al momento del ingreso con una mayor mortalidad (4% con puntuación <8 y del 11-18% con puntuación >8).²⁵⁶

15.2.3. Radiología

Las técnicas radiológicas también aportan datos fundamentales a la hora de establecer el pronóstico en los pacientes con pancreatitis aguda.

15.2.3.a. Radiografía de tórax

Se ha apuntado que la presencia de derrame pleural en la radiografía de tórax realizada a lo largo de la primera semana de hospitalización se correlaciona con una mayor gravedad del proceso. Es decir que a mayor gravedad de la

pancreatitis aguda, mayor presencia de derrame pleural.²⁵⁷

15.2.3.b Ecografía abdominal

El papel de la ultrasonografía es indiscutible para confirmar el diagnóstico clínico de pancreatitis aguda, siendo la primera prueba diagnóstica solicitada en la mayoría de los pacientes ingresados con este diagnóstico. Nos permite demostrar la presencia de una enfermedad biliar asociada y, en menor grado, el diagnóstico de las complicaciones locales. Su limitación fundamental es la presencia de meteorismo, que interfiere con la visualización de la glándula, y carece de utilidad a la hora de establecer el pronóstico.

15.2.3.c Tomografía Computerizada (TC)

La tomografía computerizada continúa siendo el método de imagen principal en pacientes con pancreatitis aguda. Nos ayuda a establecer la gravedad, detecta el desarrollo de complicaciones y además, aporta información con valor pronóstico gracias a sistemas de puntuación como el *CT severity index* (CTSI). En un estudio donde se comparó sistemas clínicos y sistemas basados en TC, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la precisión de ambos sistemas.²⁵⁸ (Figura 52)

%	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
<i>Clinical severity</i>				
CTSI	87 (66–97)	83 (75–90)	53 (36–69)	97 (91–99)
MCTSI	78 (56–93)	81 (72–88)	46 (30–63)	95 (88–98)
Balthazar	66 (46–82)	85 (78–91)	50 (33–67)	92 (85–96)
EPIC score	86 (68–91)	62 (53–71)	34 (23–46)	95 (88–99)
EP score	86 (68–96)	58 (49–67)	32 (22–43)	95 (88–99)
MOP score	59 (39–76)	81 (73–87)	40 (26–57)	90 (83–95)
PSI	62 (42–79)	74 (65–81)	35 (22–49)	90 (82–95)
APACHE-II	72 (53–87)	65 (57–74)	32 (21–44)	91 (84–96)
APACHE-II*	83 (64–94)	52 (43–60)	28 (19–38)	93 (85–98)
BISAP	48 (29–67)	82 (75–88)	38 (22–55)	88 (81–93)
<i>Mortality</i>				
CTSI	86 (42–100)	74 (66–82)	16 (6–31)	99 (94–100)
MCTSI	86 (42–100)	50 (41–59)	9 (3–18)	98 (91–100)
Balthazar	78 (40–97)	79 (72–86)	18 (8–34)	98 (94–100)
EPIC score	89 (52–100)	56 (48–64)	11 (5–20)	99 (94–100)
EP score	89 (52–100)	53 (44–61)	10 (4–19)	99 (93–100)
MOP score	89 (52–100)	47 (38–55)	9 (4–17)	99 (92–100)
PSI	78 (40–97)	70 (62–77)	13 (6–26)	98 (93–100)
APACHE-II	78 (40–97)	94 (89–97)	44 (20–70)	99 (95–100)
APACHE-II*	100 (66–100)	48 (40–56)	10 (5–19)	100 (95–100)
BISAP	89 (52–100)	81 (73–87)	22 (10–38)	99 (96–100)

APACHE –II, Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation-II; AUC, area under curve; BISAP, Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis; CECT, contrast-enhanced CT; CI, confidence interval; CTSI, CT severity index; EP, extrapancreatic score; EPIC, extrapancreatic inflammation on CT score; MCTSI, modified CT severity index; MOP, mesenteric oedema and peritoneal fluid score; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; PSI, pancreatic size index; UECT, unenhanced CT.

*Sensitivity, specificity, PPV, and NPV when using a universal accepted cutoff value of APACHE-II 8 or more.

Figura 52. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN de diferentes sistemas de puntuación para predecir gravedad y mortalidad (tomado de Bollen TL et al.)²⁵⁸

15.2.4. Marcadores serológicos

Analizamos el valor pronóstico de algunas determinaciones analíticas rutinarias, como hematocrito, cifra de creatinina o de glucemia séricas.²⁵⁹⁻²⁶¹

15.2.4.a. Leucocitos

El aumento en el recuento de glóbulos blancos es útil para diagnosticar el desarrollo de necrosis infectada. Así, un nivel extremadamente alto de leucocitos, se asocia con una mayor mortalidad.²⁶²

15.2.4.b. Bilirrubina

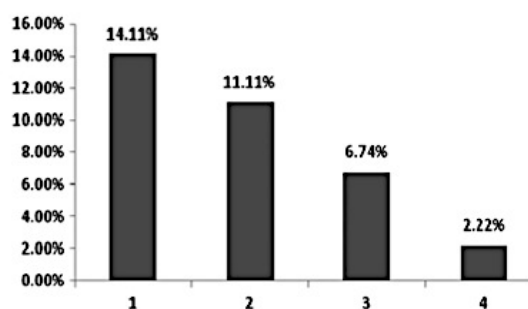
La bilirrubina se introdujo en los sistemas de puntuación de gravedad debido a la asociación entre el aumento de bilirrubina y la disfunción de órganos (fallo

hepático). Se considera anormal un valor de bilirrubina por encima de 1 mg/dL, valores mayores a 3 o 4 mg/dL indican daño hepatobiliar grave.²⁶³

Otros marcadores serológicos como la lactato deshidrogenasa (LDH) y la aspartato aminotransferasa (AST) también han sido evaluados como factores pronósticos.

15.2.4.c. Hipoalbuminemia

Junto a la proteína C reactiva ha sido estudiado su efecto en la mortalidad de la pancreatitis aguda. La mortalidad aumentó significativamente cuando la albúmina en sangre era menor de 30 g/L.²⁶² (Figura 53)



Quartile 1: ALB \leq 30, quartile 2: 30 < ALB < 35, quartile 3: 35 < ALB < 43, quartile 4: ALB \geq 43. There were significant differences among the four quartiles ($P = 0.030$).

Figura 53. Proporción de mortalidad según el cuartil de albúmina (ALB)
(tomado de Wang X et al.)²⁶²

15.2.4.d. Calcio sérico

La hipocalcemia se ha asociado a la gravedad de la pancreatitis aguda, pero su patogenia ha sido motivo de discusión y controversia. Algunos autores postulan

que la hipocalcemia es debida a depósitos de calcio en áreas de necrosis, mientras que otros afirman que es resultado de una respuesta paratiroidea inadecuada y que el agotamiento de la hormona paratiroidea es el principal factor inductor de hipocalcemia persistente en la pancreatitis aguda.

Dada su importancia, el calcio sérico total forma parte de algunas de las escalas pronósticas de gravedad en pancreatitis aguda. De manera individual, ha sido evaluado como factor pronóstico de mortalidad. El calcio corregido por albúmina (CCA) también se ha asociado a la gravedad, pero no hay estudios que lo evalúen como factor pronóstico de gravedad dentro de las primeras 24 horas de ingreso. Una concentración de calcio sérico total inferior a 7.5 mg/dl bastaría para lograr una identificación tan exacta de los pacientes con pancreatitis aguda grave, como la que puede proporcionar la escala APACHE II.^{264,265}

15.2.4.e. Urea

En un estudio internacional, niveles de urea al ingreso >20 mg/dl se relacionan con un aumento de la mortalidad.²⁶⁶ (Figura 54)

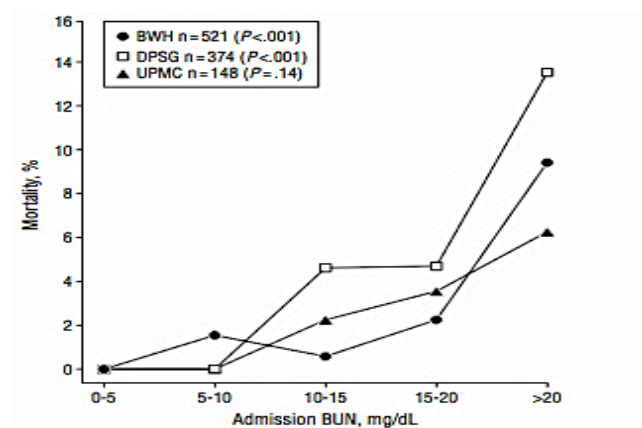


Figura 54. Mortalidad según niveles de urea en sangre (BUN) al ingreso (tomado de Wu BU et al.)²⁶⁶

15.2.4.f. Hematocrito

Un valor de hematocrito $>44\%$ al momento del ingreso o fracaso en la corrección del mismo, dentro de las 24 horas es un predictor de pancreatitis aguda grave.

Otros estudios han concluido que pacientes con un aumento del hematocrito en las primeras 48 horas, presentaban un mayor riesgo de necrosis pancreática. Un hematocrito $> 43\%$ para los hombres y $> 39.6\%$ en las mujeres con pancreatitis aguda tiene un alto valor predictivo negativo para pancreatitis aguda grave.²⁶⁷

15.2.4.g. Glucosa

Niveles glucémicos >250 mg/dL se asocian con una mayor mortalidad.

Un nivel elevado de glucosa sanguínea al ingreso (> 125 mg/dl) tiene una alta sensibilidad (83%) para la detección de necrosis pancreática. Un valor predictivo negativo del 92% indica que una glucosa sanguínea normal al ingreso se correlaciona con pancreatitis no necrotizante. La glucosa en sangre parece ser mejor factor pronóstico para la pancreatitis de etiología biliar que para la pancreatitis de etiología alcohólica. Un paciente con niveles normales de glucosa al ingreso es poco probable que tenga necrosis pancreática.²⁶⁸

15.2.4.h. Creatinina

Un creatinina elevada >2 mg/dl que no desciende es otro marcador de gravedad. Así, a las 24 horas del ingreso las cifras de glucemia >250 mg/dl y creatinina >2 mg/dl demostraron ser factores pronóstico/predictores de riesgo

de mortalidad muy útiles ($p < 0,0001$).²³⁵

15.2.4.i. Procalcitonina

Una procalcitonina >0.5 ng/mL predice mayor gravedad, necrosis, fallo orgánico y mortalidad en la pancreatitis aguda.

15.2.4.j. Proteína C Reactiva

De entre las numerosas determinaciones serológicas propuestas como marcadores de gravedad de la pancreatitis aguda, la proteína C reactiva (PCR) es una de las más aceptadas. Cifras > 150 mg/L a las 48 horas presentan una sensibilidad del 86% y especificidad del 61%, con un valor predictivo positivo del 37% y negativo del 94% para pronosticar la gravedad de la pancreatitis aguda.⁸¹ (Figura 55)

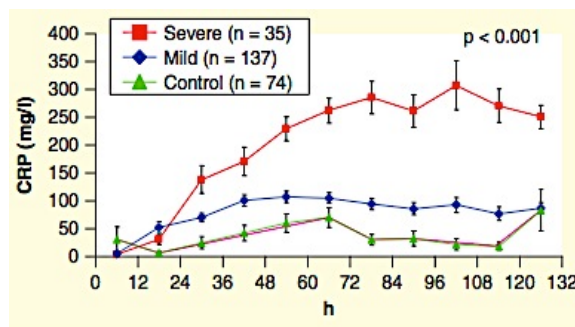


Figura 54. Evolución temporal de la proteína C-reativa (CRP) en la pancreatitis aguda desde la aparición de los síntomas (tomado de Gomatos IP et al.)²⁶⁰

15.2.4.k. Interleucina (IL)-6

La determinación de interleucina (IL) 6, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral (TNF) y factor de activación plaquetaria (PAF) pueden aportar información pronóstica, si bien su determinación no debe ser rutinaria. Se han observado

valores significativamente superiores de estas interleucinas en las pancreatitis agudas graves respecto a las leves. Los valores de IL-6 son superiores en los pacientes con pancreatitis aguda necrotizante, en estrecha relación con la extensión de la necrosis pancreática, con un valor predictivo positivo del 71% y negativo del 100% para predecir la gravedad del cuadro. Una IL-6 ≥ 50 pg/mL predice una mayor gravedad, necrosis, fallo orgánico y mortalidad en la pancreatitis aguda.

15.2.4.I. Elastasa-Polimorfonuclear (PMN)

Las concentraciones plasmáticas de elastasa-PMN en las primeras 24 horas de la pancreatitis aguda son superiores en los pacientes con pancreatitis aguda graves (encontrándose concentraciones >200 μg) con disminución progresiva a lo largo de la evolución del proceso.

15.2.4.m. Péptido activador del tripsinógeno (TAP)

En un estudio multicéntrico, la determinación en orina del péptido activador del tripsinógeno en las primeras 24 horas ha demostrado ser útil en la predicción de la gravedad de la pancreatitis aguda con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con valores > 35 mmol/l del 58, 73, 39 y 86%, respectivamente, sin que se obtuvieran mejores resultados con la determinación combinada de la proteína C reactiva.²³⁵

Otros péptidos, como el fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno (PDF), fibronectina, antitrombina- III, dímero-D, alfa-2-macroglobulina y factores V y VIII de la coagulación también han sido estudiados en este sentido.²⁶⁹

15.2.4.n. Déficit de bases

El déficit de bases, determinado en una gasometría arterial al ingreso, tiene una adecuada sensibilidad para predecir gravedad y mortalidad en la pancreatitis aguda.

15.2.5. Tipo de tratamiento (tratamiento quirúrgico)

Cirugía mínimamente invasiva versus Cirugía abierta

Los métodos mínimamente invasivos (necrosectomía endoscópica) han disminuido la mortalidad en pacientes sintomáticos con necrosis infectada.

En un estudio publicado en 2013 se compararon sistemas multifactoriales, radiológicos y parámetros de laboratorio, que podían ayudar en la predicción temprana de la gravedad, la necrosis pancreática y la mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda, encontrándose que los mejores predictores de gravedad fueron IL-6, seguida de PCR, procalcitonina y Ranson. Ranson y APACHE II fueron buenos predictores de gravedad.

Para la detección de necrosis pancreática, los mejores predictores de necrosis fueron PCR, IL-6, Ranson y MOSS. El CTSI tiene una sensibilidad del 87.5% para la predicción de la necrosis pancreática. Los mejores predictores de fallo orgánico fueron procalcitonina, seguido de Ranson y APACHE II. La IL-6, procalcitonina, Ranson, Glasgow, APACHE II, MOSS, y SIRS fueron buenos predictores de mortalidad, con una sensibilidad y VPN del 100%.²⁷⁰ (Figura 56)

MORTALIDAD	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Ranson	100	58.7	25.7	100
Glasgow	100	65.7	29.0	100
APACHE II	100	63.5	28.1	100
SIRS	100	52.4	23.1	100
BISAP	88.9	55.6	22.2	97.2
MOSS	100	47.6	21.4	100
CTSI	71.4	44.7	16.1	91.3
Procalcitonina	100	51.4	29.2	100
PCR	66.7	62.7	24.0	91.4
IL-6	100	62.7	32.1	100

Figura 56. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de diferentes sistemas multifactoriales y parámetros de laboratorio para predecir la mortalidad en pancreatitis aguda (tomado de Khanna AK et al.)²⁷⁰

II. OBJETIVOS

1. Objetivos principales

- Identificar factores pronósticos de la pancreatitis aguda en el paciente adulto.
- Comparación entre los diferentes criterios o “scores” pronósticos de la pancreatitis aguda.

Hipótesis nula: no hay diferencias discriminativas entre los distintos criterios pronósticos utilizados clásicamente en la pancreatitis aguda del adulto.

2. Objetivos secundarios

- Conocer la incidencia de pancreatitis aguda del adulto en el *Área Sanitaria Norte de Málaga*.
- Determinar las características epidemiológicas de la pancreatitis aguda en nuestro entorno.

- Analizar las diferentes formas etiológicas de la pancreatitis aguda del adulto y compararlas.
- Estudiar el espectro clínico y evolutivo de las pancreatitis agudas.
- Analizar su manejo terapéutico y complicaciones.

III. PACIENTES Y MÉTODO

1. Población y ámbito de actuación

El estudio se ha realizado en el Área Sanitaria Norte de Málaga (ASNM). Ubicado al norte de la provincia de Málaga (Figura 1). El ASNM consta de cinco zonas básicas de salud (Antequera-estación, Antequera-centro, Archidona, Mollina y Campillos) y del Hospital de Antequera. Da cobertura asistencial sanitaria y protección de la salud a un total de 19 municipios, con un total poblacional de 109.685 habitantes (datos del Instituto Andaluz de Estadística, 2013), de los que el 50,32% son varones y 49,68% son mujeres (Figura 2 y Tabla 1).

El hospital de Antequera es el centro hospitalario único del ASNM. La asistencia a pacientes hospitalizados se realiza por servicios contando con un Área Materno-Infantil, Servicio de Cirugía General (asistencia integrada de procesos quirúrgicos y médico-quirúrgicos), Servicio de Medicina Interna (asistencia integrada de procesos médicos no quirúrgicos) y Unidad de Cuidados Intensivos. Además tiene un Área de Urgencias Hospitalarias.

2. Diseño y periodo de estudio

Estudio observacional, transversal, retrospectivo que incluye todos los casos de pancreatitis aguda del paciente adulto ocurrida en el ASNM durante el periodo 1 de enero de 2009 a 31 de diciembre de 2014.

3. Definición y criterios de selección de casos

Se incluyeron todos aquellos casos con diagnóstico definido de pancreatitis aguda hospitalizados en el hospital de Antequera durante el periodo de estudio seleccionados de la base de datos clínica de hospitalización y del CMBD (“conjunto Mínimo Básico de Datos”) hospitalización con búsqueda mediante los GRD (“grupos relacionados con el diagnóstico”) 557 y otros como 204, 207 y 208.

La asistencia sanitaria no pediátrica se realiza en Atención Especializada del *Servicio Andaluz de Salud* se realiza a partir de los 14 años de edad. Por tal motivo, se incluyeron los casos de pancreatitis aguda a partir de dicha edad y se excluyeron los inferiores a la misma.

Para el cálculo de datos de incidencia se excluyeron aquellos pacientes sin residencia habitual (no empadronados) en el ASNM, así como aquellos casos de pancreatitis agudas recurrentes, incluyendo solo casos nuevos.

Se definió pancreatitis aguda como un nuevo episodio de dolor abdominal epigástrico que se acompaña de elevación de la amilasa y/o lipasa sérica por encima de tres veces el valor superior considerado como normal y con pruebas de imagen radiológica compatibles, habiéndose descartado otras causas del dolor abdominal.

4. Recogida de datos

Los datos se recogieron de la historia clínica de los pacientes mediante un protocolo que incluía: datos demográficos y de filiación, antecedentes personales y familiares, comorbilidades, capacidad funcional, variables clínicas y hallazgos exploratorios, variables analíticas (hematimetría y coagulación completa, gasometría arterial, bioquímica con función renal, perfil hepático, enzimas pancreáticos, proteínas totales, calcio sérico, reactantes inflamatorios), variables radiológicas (radiología simple, ecografía abdominal, tomografía axial computerizada abdominal y colangiografía resonancia magnética), variables evolutivas, presencia de complicaciones, tratamiento médico y/o quirúrgico.

5. Definiciones utilizadas

Se definió alcoholismo como un consumo superior a 80 g/día y obesidad como la presencia de un índice de masa corporal superior a 30 Kg/m². La comorbilidad se estimó según el índice de Charlson²⁷¹ y la escala CIRS (“*Cumulative Illness Rating Scale*”).²⁷² Asimismo, se usó la definición de paciente pluripatológico²⁷³. La capacidad funcional se determinó según las escalas de ABVD (actividades básicas de la vida diaria), por el índice de Barthel²⁷⁴ y AIVD (actividades instrumentales de la vida diaria).

La pancreatitis aguda se definió como grave cuando presentaba síndrome de distress respiratorio del adulto, deterioro hemodinámico con necesidad de drogas vasoactivas y fallo multiorgánico. Se consideraron complicaciones tardías de la pancreatitis aguda, la presencia de necrosis infectada, pseudoquiste o absceso pancreático.

6. Criterios e índices pronósticos

Se utilizaron los siguientes criterios pronósticos predictivos validados: Criterios de Ranson,¹⁴¹ APACHE-II (*“Acute Physiology and Chronic Health Evaluation”*),¹⁴⁷ BISAP (*“bedside index for severity in acute pancreatitis”*)^{165,167} y CTSI (*“computed tomography severity index”*)¹⁸⁵⁻¹⁸⁶. Dichos índices se aplicaron en las primeras 24 horas de hospitalización.

7. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como medias \pm su desviación estándar y las categóricas como número absoluto y porcentajes.

Se utilizó el test de t-Student y test de Mann-Whitney para comparar variables continuas, y la prueba de chi-cuadrado y test exacto de Fisher para las variables categóricas. Las variables continuas fueron analizadas como variables categóricas cuando se consideró oportuno, usando puntos de corte clínicamente relevantes. Todos los intervalos de confianza se

calcularon al 95%. Las diferencias se consideraron significativas cuando el valor de p fue $< 0,05$.

Se determinó la *odds ratio* (OR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para cada factor pronóstico. Para el análisis de los factores pronósticos se utilizó el análisis multivariante (método backward-LR).

La validez predictiva de cada criterio o “score” pronóstico se determinó calculando la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Asimismo, se determinó la curva ROC (“*Receiver Operating Characteristic*”) y el área bajo ROC para cada uno de los criterios pronósticos usados.

Los análisis se realizaron mediante el programa estadístico SSPS versión 20.0 (SPSS, Chicago, IL, United States).

IV. RESULTADOS

Características demográficas y epidemiológicas.

Para el periodo de estudio se incluyeron 518 episodios de pancreatitis aguda (PA) que ocurrieron en 443 pacientes: 373 pacientes tuvieron un único episodio de PA, mientras que en 70 pacientes fueron más de un episodio (65 pacientes con 2 y 5 pacientes con 3). En la Figura 3 se muestra la distribución de casos anual y estacional.

Para el conjunto de casos de PA, la edad media fue de $65,1 \pm 17,4$ años (mediana 69 años; rango 14-97 años). La distribución por sexos fue 280 (54,1%; IC95%: 49,8-58,1) en varones y 238 (45,9%; IC95%: 41,7-50,2) en mujeres. De forma global, la edad fue mayor entre las mujeres que los hombres ($67,8 \pm 16,8$ años por $62,8 \pm 17,5$ años respectivamente; $p < 0,05$; IC95%: 2,02-7,98). En la tabla 2 y figura 4 se muestra la distribución etaria según género de los casos.

La incidencia anual de casos nuevos de PA osciló entre 75,43-133,63 por 100.000 habitantes, con una incidencia media anual de 93,04 por 100.000 habitantes. En la tabla 3 se muestra la incidencia media anual por segmento de edad y sexo. La incidencia media anual fue mayor en el grupo de edad de 75-84 años para los hombres ($347,6 \times 10^5$ hab.) y para el segmento etario de 85-94 años ($326,9 \times 10^5$ hab.) y de igual o superior a 95 años ($462,9 \times 10^5$ hab.).

Del total de pacientes ingresados en edad asistencial no pediátrica en el hospital de Antequera durante los seis años del periodo de estudio (38.195),

aquellos con diagnóstico de PA suponen el 1,36%, mientras que para el total de ingresos en el Servicio de Medicina Interna para dicho periodo (13.048), los pacientes con PA fueron el 3,08%. Los pacientes ingresaron mayoritariamente con carácter urgente no programado en el 95,8%. La distribución de los servicios donde inicialmente ingresaron los pacientes fueron: 460 (88,8%) en Medicina Interna, 24 (4,6) en Cirugía General y 34 (6,5%) en la Unidad de Cuidados Intensivos. La estancia media global fue de $12,2 \pm 11,1$ días (mediana: 9 días; rango: 1-99 días).

Enfermedades concomitantes y comorbilidad.

Del total de casos de PA, 313 (60,4%) presentaba alguna enfermedad concomitante. La presencia de enfermedad concomitante fue más frecuente en aquellos casos con edad igual o superior a 65 respecto a los más jóvenes (67,9% por 50,2% respectivamente; $p < 0,01$; OR: 2,1; IC95%: 1,46-3,01) , así como en los varones respecto a las mujeres (71,8% por 47,1% respectivamente; $p < 0,01$, OR: 2,86; IC95%:1,98-4,12). En la tabla 4 se muestran las enfermedades concomitantes y su distribución por sexos. Entre los varones hubo mayor frecuencia de alcoholismo (32,5% por 2,9%; $p < 0,01$; OR: 15,88; IC95%: 7,19-35,09) y EPOC (16,% por 5%; $p < 0,01$; OR: 3,79; IC95%: 1,96-7,34), mientras que las mujeres fue más frecuente la presencia de obesidad (35,3% por 24,35; $p = 0,006$; OR: 1,7; IC95%: 1,16-2,49).

Cumplieron criterios definidos de pluripatología 90 casos (17,4%): 63 (12,2) con dos categorías definitorias, 22 (4,2%) con tres categorías, 4 (0,8) con cuatro categorías y 1 (0,2%) con cinco categorías. Entre las categorías definitorias que cumplían los pacientes pluripatológicos las más frecuentes fueron: diabetes mellitus en 54 casos, insuficiencia cardiaca en 53 y EPOC en 28. Respecto a pacientes sin pluripatología, no hubo diferencias en cuanto al sexo; sin embargo, aquellos con pluripatología presentaban mayor edad ($76,4 \pm 10,1$ años por $62,7 \pm 17,6$ años; $p < 0,001$).

Al aplicar las escalas de comorbilidad, el índice de Charlson mostró puntuaciones igual a cero en 247 (47,3%) casos, 205 (39,6%) entre 1-2, 54 (10,4%) entre 3-4 y puntuaciones mayores de 4 en 14 (2,7%) casos. En la tabla 5 se muestra el índice de Charlson categorizado por puntuaciones según edad y género. No hubo diferencias en cuanto sexo en las diferentes categorías, pero los pacientes tenía mayor edad a mayor puntuación del índice de Charlson. En cuanto a la escala CIRS (*cumulative illness rating scale*) mostró puntuación media de $3,06 \pm 2,4$ y mediana de 3 (rango entre 0-14). Los pacientes mayores de 65 años tuvieron una puntuación CIRS mayor ($3,77 \pm 2,5$ por $2,11 \pm 2,1$; $p < 0,01$).

En cuanto a capacidad funcional, en 105 casos (20,3%) presentaban un índice de Barthel igual o inferior a 60, siendo la edad significativamente mayor respecto a pacientes sin deterioro funcional ($80,1 \pm 9,5$ años por $61,2 \pm 16,8$ años; $p < 0,001$), sin que hubiera diferencias por género.

Etiología.

De total de casos, 443 (85,5%) fueron episodios iniciales de PA, mientras que en 75 (14,5%) fueron recurrencias. En 311 casos (60%) se determinó causa litiásica de la PA. En 70 (13,5%) casos la etiología fue consumo excesivo de alcohol. Como causa desconocida o idiopática fueron 97 (18,7%) casos. En el resto (7,7%), fueron debidas a otras causas: 11 (2,1%) tras colangiopancreatografía endoscópica retrógrada, 8 (1,5%) por fármacos, 5 (1%) por hipertrigliceridemia, 5 (1%) papilitis estenosante a nivel de ampolla de Vater y esfínter de Oddi, 4 (0,8%) autoinmune, 3 (0,6%) viral, 2 (0,4%) PA sobre una pancreatitis crónica, 1 (0,2%) ulcus duodenal perforante y 1 (0,2%) neoplásica por adenocarcinoma gástrico. Los casos de origen farmacológico, 4 fueron azatioprina, 2 AINEs (ibuprofeno y diclofenato), 1 rosuvastatina y 1 cilostazol. En la tabla 6 se muestra la etiología de las PA según el episodio fuera inicial o recurrente. Se observa que la PA recurrente de origen alcohólico fueron más frecuentes y las de casusa idiopática fueron menos frecuentes.

Las PA de causa litiásica ocurrieron en pacientes con mayor edad ($70,5 \pm 14,3$ años por $56,9 \pm 18,4$ años; $p < 0,001$; diferencia 13,6 IC95%:11,1-16,2) y más frecuentemente mujeres (55,6% por 31,4%; $p < 0,001$; OR: 2,7; IC95%:1,8-3,9) respecto a las PA no litiásicas. Asimismo, en las de origen litiásico fue más frecuente la presencia de comorbilidad (56,6% por 37,7%; $p < 0,001$; OR: 2,1; IC95%: 1,5-3,1), de criterios de pluripatología (21,9% por 10,6%; $p < 0,01$; OR: 2,3; IC95%: 1,4-3,9) y deterioro funcional con índice de

Barthel < 60 (24,4% por 14%; $p < 0,01$; OR: 2; IC95%: 1,2-3,2)). En la tabla 7 se muestran las diferencias epidemiológicas según la etiología de la PA.

Manifestaciones clínicas.

Todos los casos presentaron dolor abdominal como síntoma característico del proceso, siendo en 209 (40,3%) pacientes, catalogado como dolor severo con necesidad de analgésicos opiáceos. En 49 casos (9,5%) los pacientes ingresaron en las primeras 24 horas de su llegada a urgencias, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Presentaron taquicardia en 12,2% de los casos, taquipnea en 5,2%, hipotensión arterial en 6,8% y oliguria en 9,5%. En la tabla 8 se exponen las diferentes manifestaciones clínicas según la etiología de la pancreatitis clínica. No hubo diferencias en la expresividad clínica entre las distintas etiologías de la PA.

Laboratorio.

En la tabla 9 se muestran la media (y su correspondiente desviación estándar) de los valores de parámetros hematológicos y séricos de bioquímica categorizados por formas etiológicas de PA. Respecto a valores de hematimetría, no hubo diferencias en cuanto a cifras de leucocitos ni de plaquetas entre las diferentes etiologías de PA. Sin embargo, la cifra de hematocrito fue inferior en las formas clínicas de “otras causas” respecto a las

formas litiásicas y significativamente inferior a las etiologías etílicas e idiopáticas ($p < 0,05$).

Respecto a valores de bioquímica no hubo diferencias en los siguientes parámetros: creatinina, presión parcial de oxígeno (pO_2), exceso de bases, láctico deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), calcio y proteínas totales. En la formas litiásicas es donde fueron más elevadas las cifras tanto de amilasa como de lipasa séricas, significativamente mayores que en el resto de formas clínicas ($p < 0.005$). También las formas litiásicas fueron las que presentaron cifras significativamente más altas de bilirrubina total y glutamato oxalacetato transaminasa (GOT). Sin embargo, las cifras de urea fueron significativamente más bajas en la PA de origen etílico respecto al resto de formas etiológicas.

Cuando se consideró el género, los hombres presentaban cifras significativamente ($p < 0,05$) superiores de hematocrito ($42,4 \pm 5,9$ % por $39,3 \pm 4,7$ %), creatinina sérica ($1,12 \pm 0,53$ mg/dL por $1,04 \pm 0,54$ mg/dL) y PCR ($11,46 \pm 9,99$ mg/dL por $8,86 \pm 4,7$ mg/dL). Sin embargo, en mujeres fueron significativamente ($p < 0,05$) superiores las cifras de plaquetas (238.600 ± 75.437 células $\times 10^9/L$ por 221.821 ± 79.155 células $\times 10^9/L$), lipasa sérica (15.045 ± 23.017 UI/L por 9.924 ± 18.600 UI/L), LDH sérica ($310,5 \pm 177,2$ UI/L por $257,6 \pm 108,2$ UI/L) y GOT ($221,2 \pm 272,4$ UI/L por $131,7 \pm 130,1$ UI/L).

Los pacientes de mayor edad (≥ 65 años) presentaban significativamente cifras más bajas de hematocrito ($40,2 \pm 5,5$ % por $42,2 \pm 5,6$

%) y plaquetas (218.905 ± 80.047 células $\times 10^9/L$ por 244.081 ± 72.405 células $\times 10^9/L$). También presentaban respecto a pacientes de menos de 65 años cifras superiores significativamente en creatinina sérica ($1,16 \pm 0,59$ mg/dL por $0,87 \pm 0,43$ mg/dL), urea sérica ($47,2 \pm 22,7$ mg/dL por $30,7 \pm 15,6$ mg/dL) y bilirrubina total ($2,56 \pm 2,45$ mg/dL por $1,71 \pm 1,48$).

Por otro lado, los pacientes con alguna enfermedad subyacente o comorbilidad tenían cifras más bajas de hematocrito ($40,2 \pm 6,1$ % por $41,8 \pm 4,9$ %), plaquetas (221.286 ± 83.541 células $10^9/L$ por 237.121 ± 71.507 células $10^9/L$). Respecto a aquellos pacientes sin comorbilidad presentaban cifras significativamente más elevadas de creatinina sérica ($1,18 \pm 0,63$ mg/dL por $0,91 \pm 0,41$ mg/dL), urea sérica ($46,9 \pm 25,6$ mg/dL por $33,8 \pm 13,9$ mg/dL) y bilirrubina total ($2,43 \pm 2,26$ mg/dl por $1,98 \pm 2,01$ mg/dL). También los pacientes con alguna comorbilidad tenían cifras más bajas de calcio sérico ($8,21 \pm 0,63$ mg/dl por $8,39 \pm 0,66$ mg/dL) y proteínas totales ($5,89 \pm 0,65$ g /dL por $6,06 \pm 0,61$ g/dL).

Radiología.

A todos los pacientes del estudio se les realizó en las primeras 24 horas una radiografía convencional de tórax. El 10,8% (56 pacientes) presentaban algún grado de derrame pleural, sin que hubiera diferencias significativas entre las diferentes formas etiológicas.

La ecografía se realizó a la inmensa mayoría de pacientes, 513 (99%) y la tomografía axial computerizada (TAC) se realizó a 318 pacientes (61,4%). En las tablas 10 y 11 se muestran los hallazgos de la ecografía y TAC abdominal (según gradación de Balthasar) respectivamente.

Comparada con las formas etiológicas litiásicas, el grado más leve de Balthasar (grado A) fue significativamente menos frecuente en las PA de origen etílico (31,4 por 1,7 %; $p < 0,05$; OR: 0,3; IC95%: 0,1-0,6) y las formas debidas a otras causas (31,4 por 20 %; $p < 0,05$; OR: 0,4; IC95%: 0,2-0,9). Sin embargo, cuando consideramos el grado más grave de Balthasar (grado E) las formas etílicas fueron más frecuentes que las de origen litiásico (15,7 por 8,4 %; $p < 0,05$; OR: 2,3; IC95%: 1,1-4,9).

Evolución.

El tratamiento incluyó analgésicos (vía oral o parenteral) en todos los casos, de los cuales en 38 (7,4%) fueron necesarios opiáceos o derivados. Antibioterapia profiláctica recibieron 87 (16,8%) pacientes (31 casos imipenem y 23 casos piperacilina-tazobactam, entre los más frecuentes). En 67 (12,9%) pacientes se instauró nutrición parenteral y en 9 (1,8%) nutrición enteral por sonda naso-yeyunal.

La terapia nutricional, bien de tipo parenteral o enteral con sonda naso-yeyunal fue más frecuentemente usada en pacientes con formas clínicas de

etiología etélica comparada con las litiásicas (24,3% por 12,6%; $p < 0,05$; OR: 2,3; IC95%: 1,2-4,3). Sin embargo, no hubo diferencias de uso de terapia nutricional en relación a edad ni sexo de los pacientes, ni presencia de comorbilidad. El uso de antibioterapia profiláctica se asoció significativamente a género masculino (20,1% por 13%; $p < 0,05$; OR: 1,7; IC95%: 1,1-2,7), a pacientes más mayores, con edad igual o superior a 65 años (20,5% por 11,9%; $p < 0,05$; OR: 1,9; IC95%: 1,2-3,1) y presencia de comorbilidad o enfermedad subyacente (19,8% por 14%; $p < 0,05$; OR: 1,5; IC95%: 1-2,4).

Treinta y nueve casos (7,5%) evolucionaron de forma grave; bien por: síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) en 23 (4,4%) casos, deterioro hemodinámico, con hipotensión arterial y/o oligoanuria en 25 casos (4,8%) o bien por fracaso multiorgánico (FMO) en 28 (5,4%). En la tabla 13 se muestran los diferentes cuadros clínicos que definen la evolución grave según etiología de las PA. La evolución grave de las PA no se asoció a ninguna forma etiológica ni tenía relación con el sexo de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con edad igual o superior a 65 años (10% por 4,1%) y los que tenía alguna comorbilidad o enfermedad subyacente (10,6% por 4,5%) se asociaron significativamente a presentar evolución grave (10% por 4,1%; $p < 0,05$; OR: 2,6; IC95%: 1,2-5,6; y 10,6% por 4,5%; $p < 0,05$; OR: 2,5; IC95%: 1,2-5,1; respectivamente).

Presentaron complicaciones 40 (7,7%) casos: 15 (2,9%) pseudoquiste pancreático, 15 (2,9%) necrosis infectada y 19 (3,7%) absceso pancreático. La presencia de complicaciones no guardó relación con el sexo, edad ni presencia

de comorbilidad de los pacientes. Sin embargo, cuando se consideró la etiología de las PA (tabla 14), el origen etílico se asoció significativamente a PA complicada (12,9% por 6,5%; $p < 0,05$; OR:2,1; IC95%:1-4,9) comparada con las de causa litiásica, fundamentalmente por una mayor frecuencia en la primera de abscesos pancreáticos (8,6% por 1,9%); $p < 0,05$; OR: 4,7; IC95%: 1,5-15,2).

Aquellos pacientes con una evolución grave o con una PA complicada tuvieron significativamente una mayor estancia media ($20,6 \pm 20,5$ días por $11,6 \pm 9,6$ días; y $27,8 \pm 21,1$ días por $10,9 \pm 7,9$ días; $p < 0,01$; respectivamente).

Los pacientes recibieron exclusivamente tratamiento médico en una amplísima mayoría de los casos (96,9%). En 10 (1,9%) casos fue necesario colocar drenaje pancreático percutáneo. En 3 (0,6%) pacientes fue necesario la intervención quirúrgica y en otros 3 (0,6%) drenaje percutáneo más intervención quirúrgica.

Como tratamiento etiológico se realizaron colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en 118 (22,8%) casos, todos ellos con pancreatitis de origen litiásico con sospecha de coledocolitiasis.

Se perdieron para el seguimiento final 23 pacientes: 19 (3,7%) por traslado a otro centro hospitalario y 4 (0,8%) por alta voluntaria. Para el seguimiento final estuvieron disponibles 495 casos. Quince pacientes (3,1%) fallecieron. Estaban asociadas de forma significativa a la mortalidad, la edad igual o mayor a 65 años (86,75 por 56,5%; $p < 0,05$; OR: 5; IC95%: 1,1-22,4) y

sobre todo, la evolución grave (93,3% por 4,2%; $p < 0,001$; OR: 322 ; IC95%: 40,3-2.571).

Modelos pronósticos.

Se analizaron diferentes modelos pronósticos para determinar su capacidad discriminante para predecir gravedad en la evolución de las PA. En la tabla 16 se muestran de forma comparada los indicadores o características operativas de dichos modelos predictivos. La sensibilidad de los distintos modelos usados fue baja oscilando entre 58,6-73,7%. En cuanto a la especificidad, fueron relativamente altos, entre 77,5-91,4%. La gran capacidad predictiva discriminante de los modelos comparados se mostró por los muy altos valores predictivos negativos que presentaban, entre 95,6-97,6%, superponibles entre ellos. Dichos modelos eran significativamente adecuados, comparados con el nivel de referencia (0,5) para predecir la gravedad de las PA, tal y como lo demuestran las “áreas bajo la curva” (*curva ROC*) de cada uno de ellos, entre 0,72-0,79; IC95%: 0,62-0,88 (tabla 17 y figura 5).

V. DISCUSIÓN

La PA es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes en nuestro medio, presentando una gran variabilidad en cuanto a su expresión clínica y gravedad.

En su evolución, la gran mayoría de casos de PA presentarán un curso leve, sin presencia de complicaciones; sin embargo, hasta un 20% de los casos evolucionarán de forma grave presentando una mortalidad elevada (20-30%).²⁻³ Por ello, resulta crucial la evaluación precoz de la gravedad de la PA, ya que marcará el manejo terapéutico así como su pronóstico.

Desde la aparición de los criterios de Ranson en 1974, se han ido desarrollando múltiples escalas o modelos pronósticos, que valorando de forma conjunta factores clínicos, analíticos o radiológicos, permiten predecir a aquellos sujetos que presentarán mayor riesgo de pancreatitis grave. De esta forma, podemos detectar a aquellos pacientes que se beneficiarán de un tratamiento y un nivel de cuidados más intensivo.⁴⁻⁶

En la actualidad, disponemos de escalas o sistemas de puntuación de gran complejidad, como son los criterios de Ranson, el “*Acute Physiology and Chronic Health Examination II*” (APACHE II), el “*Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*” (BISAP) o el “*computed tomography severity index*” (CTSI), entre otros, los cuales han mostrado un importante papel predictivo en la determinación de la gravedad.

Aunque numerosas guías de práctica clínica recomiendan el uso de estas escalas predictivas en el manejo inicial de la PA,^{7,275-277} su utilidad sigue siendo incierta. Además, las directrices sobre qué escala debe utilizarse difiere entre las distintas guías clínicas. Dichas discrepancias, podrían ser explicadas en parte, por la amplia variabilidad de estos modelos pronósticos, presentando diferencias en cuanto a sus características y capacidad predictiva. Estas diferencias existentes entre las distintas escalas, no han sido estudiadas de manera sistemática.

El presente estudio ha sido desarrollado en un área con características poblacionales y asistenciales bien definidas, como es el Área Sanitaria Norte de Málaga, incluyendo un elevado número de casos de PA, con una de las casuísticas más importantes publicadas a nivel nacional. Además de caracterizar la epidemiología y el espectro clínico de las PA en dicha área geográfica, se identifican factores asociados a las formas graves y complicadas, comparando cuatro modelos o “scores” pronósticos.

La incidencia media de PA en nuestro estudio fue de 93 casos/100.000 habitantes/año, con una variabilidad entre los distintos años de 75,43-133,63 por 100.000 habitantes. Estas cifras resultan muy superiores a las registradas en otros estudios, donde se sitúa en torno a 10-80 casos/100.000 habitantes/año.²⁷⁸

A pesar de ser una causa frecuente de hospitalización, la PA presenta una distribución muy heterogénea, tanto en su localización geográfica como en

su presentación clínica, encontrando desde casos muy leves hasta otros extraordinariamente graves. Todos estos factores, pueden hacer que varíen tanto los criterios de ingreso como su manejo hospitalario.²²⁻²⁴

La incidencia de PA ha mostrado un incremento en las últimas décadas^{31,244,279-281}, al igual que hemos observado a lo largo de nuestro periodo de estudio.

Dentro de las características epidemiológicas por grupos etarios, destacó la mayor concentración de casos de PA en edades medias o avanzadas. La incidencia se incrementó de forma exponencial a la edad, al igual que el riesgo de presentar cálculos biliares, de forma similar a lo observado en otros estudios.^{28,282}

Según la distribución por sexos, en España la PA muestra una incidencia similar en ambos géneros,²⁵ concordante con nuestra serie, aunque se ha descrito un ligero predominio en mujeres a nivel europeo.²⁸³ Dentro de las etiologías, predominó la alcohólica en varones y la litiásica en mujeres, superponible a lo publicado en la literatura.²⁵

En nuestra serie, existió un porcentaje elevado de casos que presentaron alguna comorbilidad, criterios de pluripatología o situación de dependencia funcional, con puntuaciones elevadas en los índices de Charlson y CIRS, reflejando un perfil bien definido del paciente con PA, concordante a lo

descrito en la literatura.²⁸⁴⁻²⁸⁶ Dentro de las comorbilidades más prevalentes asociadas a esta patología, se encuentran la enfermedad cardiovascular, pulmonar y renal, así como la polimedicación y el predominio en sujetos >65 años.²⁸⁴⁻²⁸⁶

En nuestro estudio destacó, al igual que en otras series, la presencia de alcoholismo, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, EPOC y obesidad. Algunas de estas comorbilidades mostraron diferencias en su distribución por sexos, como el alcoholismo²⁸⁷ y EPOC en varones y la obesidad en mujeres. Además, en un alto porcentaje de pacientes se observó la asociación de varias comorbilidades, como la presencia de diabetes junto a obesidad, dislipemia o cálculos biliares, los cuales favorecen el desarrollo de PA y aumentan la estancia hospitalaria. Estos hallazgos coinciden con los datos publicados en la literatura²⁸⁸⁻²⁹⁰

Algunas de estas enfermedades crónicas han sido incluidas dentro de las escalas pronósticas, como la obesidad en el APACHE-O o el BISAP-O.²⁵¹ Además, se ha descrito que aquellos pacientes que poseen una puntuación más elevada en los índices de comorbilidad (índice de Charlson) presentan una mayor gravedad y mortalidad de la PA.^{285,291-293}

Las principales etiologías de PA en nuestro estudio, fueron la litiasis biliar (60%) y el abuso etílico (13,5%), de forma superponible a lo descrito en la literatura.³⁹ En un alto porcentaje de pancreatitis clasificadas inicialmente como idiopáticas (18,7%), se demuestra la presencia de microlitiasis o “barro biliar”.^{39,62}

Otras causas más infrecuentes de PA en nuestra serie (7,7%) fueron, la pancreatitis post-CPRE, por fármacos, hipertrigliceridemia o por alteraciones anatómicas o funcionales.^{43,44,46,50,294} En el presente estudio, no hubo asociación entre las distintas etiologías y las formas graves.

En nuestra serie, las PA fueron recurrentes en un 14,5% de los casos, inferior al porcentaje descrito en otras series (16-25%). La causa más frecuente de recurrencia fue el origen enólico, hecho que se constata en la literatura.^{295,296}

Cuando comparamos las etiologías litiásica/no litiásica encontramos diferencias epidemiológicas. Los pacientes con etiología biliar fueron predominantemente mujeres mayores de 50 años, mientras que las de causa etílica, predominaron en hombres menores de 50 años, coincidiendo con otros estudios.²⁹⁷

En nuestro análisis, el síntoma de presentación más frecuente de la PA fue el dolor abdominal, criterio necesario para el diagnóstico.^{62,63} Entre los signos de fallo multiorgánico destacaron la taquicardia (12%) y la oliguria (9%), sin diferencias según etiología.

Dentro de los parámetros analíticos, la amilasa/lipasa son utilizadas para el diagnóstico²⁹⁸, mientras que otros como la proteína C reactiva o el

hematocrito son marcadores de gravedad.

En nuestro estudio, analizamos estos parámetros según etiologías, mientras que otros autores describen la relación de parámetros como la proteína C reactiva o la procalcitonina con la gravedad de la PA.⁸¹ La mayoría de estos estudios coinciden en que los datos de mayor relevancia clínica, y que influyen en la gravedad de la PA, son: la leucocitosis²⁶², el hematocrito (>44%)²⁶⁷, la creatinina >2 mg/dl, la glucemia >250 mg/dl²³⁵, la urea >20 mg/dl²⁶⁶, la bilirrubina >1mgr/dl²⁶³, la lactato deshidrogenasa (LDH) y la aspartatoaminotransferasa (AST), la proteína C reactiva (PCR) >150 mg/dl a las 48 horas⁸¹, el calcio sérico total <8.5 mg/dl^{264,265}, el déficit de bases y la hipoalbuminemia²⁶². En nuestro análisis, en las PA litiásicas destacó una elevación de bilirrubina total y GOT, mientras que las PA de origen etílico mostraron niveles más bajos de urea. La distribución de estos parámetros analíticos de gravedad fue superior en los mayores de 65 años, presentando a su vez mayor comorbilidad. En este grupo de población, observamos cifras más elevadas de creatinina, urea y bilirrubina, así como cifras más bajas de proteínas y calcio.

Las principales pruebas radiológicas utilizadas en el diagnóstico y manejo de la pancreatitis son la radiografía de tórax, la ecografía abdominal y la tomografía computerizada (TC). Los parámetros de imagen relacionados con la gravedad son la presencia de derrame pleural en la radiografía de tórax²⁵⁷ y la existencia de necrosis en la TC, mientras que la ecografía abdominal determina el diagnóstico etiológico de la pancreatitis, estableciendo un origen

litiásico de la misma.

En nuestro análisis, los hallazgos encontrados en la TC de pancreatitis litiásicas fueron en su mayoría leves (grado A), en comparación con las etílicas, donde predominó un grado superior (grado E), siendo similares a los observados en otras publicaciones.²⁹⁹

En el manejo terapéutico de las formas graves de PA, se recomienda realizar una reanimación hemodinámica, debido al estado de hipovolemia y hemoconcentración, con fluidoterapia precoz en aquellos pacientes que presentan inestabilidad hemodinámica o signos de hipoperfusión tisular. La reanimación con fluidos de estos pacientes debe ser rápida y agresiva dentro de las primeras 6 horas de ingreso en urgencias. Además, es fundamental una analgesia de forma escalonada con paracetamol, metamizol, opiáceos menores y mayores, en función de la intensidad del dolor.³⁰⁰

En la actualidad, la administración de antibióticos de forma profiláctica no ha demostrado prevenir las complicaciones infecciosas ni la mortalidad de la pancreatitis aguda grave, aunque este aspecto continúa siendo un tema controvertido.^{301,302} Únicamente estaría justificado el uso de antibióticos de forma empírica en pacientes con fallo orgánico y alta sospecha de infección, en espera de cultivos de la necrosis o en pacientes con necrosis extensa (> 50%), usándose de forma terapéutica en caso de necrosis infectada o absceso. En nuestra serie, un 19% de nuestros pacientes precisaron uso de

antibioterapia.

El soporte nutricional es fundamental para prevenir y tratar la malnutrición, modular la respuesta inflamatoria y prevenir el desarrollo de infecciones sistémicas. En el caso de pancreatitis aguda grave, es necesario un soporte nutricional precoz preferentemente por vía enteral (sonda nasoyeyunal o nasogástrica), ya que disminuye las infecciones sistémicas, el fallo multiorgánico, la necesidad de intervención quirúrgica y la mortalidad. La nutrición parenteral total se utiliza en aquellos pacientes que no toleren la vía enteral o en los que exista alguna contraindicación. En nuestro estudio, precisaron un mayor soporte nutricional los pacientes con pancreatitis de origen enólico, en relación con un carácter más grave de la misma.

En nuestra serie, se precisó de la realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en un elevado porcentaje de casos (23%), superponible a lo publicado. Esta técnica está dirigida principalmente a aquellas pancreatitis de origen biliar con signos de colangitis aguda o presencia de coledocolitiasis.

Las técnicas quirúrgicas (drenaje percutáneo, drenaje guiado por ecoendoscopia, cirugía mínimamente invasiva o cirugía abierta) se reservan para formas de PA graves, realizándose en una minoría de nuestros pacientes.

En la evolución de la pancreatitis aguda pueden desarrollarse complicaciones locales, que difieren según corresponda a formas leves o graves. En las leves, se desarrollan precozmente las colecciones líquidas agudas peripancreáticas, que si se encapsulan, dan lugar a pseudoquistes. Mientras que en las pancreatitis graves, inicialmente aparecen colecciones agudas necróticas, que de forma posterior, darán lugar a la necrosis encapsulada. Cualquiera de estas colecciones puede permanecer estéril o puede infectarse. Sospecharemos infección ante un empeoramiento clínico y la confirmaremos mediante cultivo del líquido obtenido por punción aspiración con aguja fina (PAAF) o por drenaje.³⁰⁰ En nuestro estudio aparecieron complicaciones tardías en un 7% de los pacientes, principalmente en aquellos con PA de etiología enólica.

La Clasificación de Atlanta define pancreatitis aguda grave como la presencia de complicaciones locales o sistémicas y/o fallo orgánico persistente, que se asocia a la aparición de necrosis en las primeras semanas. La mortalidad precoz y tardía de la pancreatitis aguda grave es debida a la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica e infecciones, respectivamente.¹²⁰⁻¹²²

En nuestro estudio, treinta y nueve casos (7%) presentaron una evolución grave, con la aparición de síndrome de distress respiratorio del

adulto, deterioro hemodinámico o fallo multiorgánico. De los sujetos con PA grave, fallecieron un total de 15 pacientes (3%) durante el ingreso hospitalario, cifras similares a las reflejadas por otros autores donde osciló entre el 2% y el 22%. La mortalidad se asoció de forma significativa con una edad más avanzada, siendo concordante con la literatura.²⁷

Aunque en nuestro análisis, la gravedad de la PA no tuvo relación con ninguna forma etiológica, el número de complicaciones fue superior en las PA enólicas, de forma similar a lo observado en otro estudio.²⁹⁹

Entre las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con PA grave en nuestro entorno, destacó la edad avanzada²³⁷⁻²⁴¹ y la presencia de comorbilidad, así como una mayor alteración de parámetros analíticos y radiológicos. La PA grave se asoció a una mayor mortalidad y estancia media. Todos estos hallazgos son concordantes con lo descrito en la literatura.²⁹⁹

Los modelos pronósticos nos ayudan a predecir aquellas PA que van a presentar una evolución más grave. Un modelo ideal sería aquel que cumpliera las siguientes características: rápido, simple, no invasivo, exacto, cuantitativo y de fácil aplicación. Estos modelos incorporan parámetros fisiológicos, de laboratorio y radiológicos, utilizando distintos puntos de corte.

El primer modelo surgió con la aparición de los criterios de Ranson en 1974, lo que supuso un importante avance en la evaluación de la gravedad de la PA, con aplicación en la práctica clínica durante más de tres décadas. Desde

entonces, se han desarrollado otras escalas o modelos adicionales como los criterios de Glasgow, APACHE-II, BISAP o el CTSI.

Los criterios de Ranson¹⁴¹, constan de 11 ítems aplicados al ingreso y a las 48 horas. Una puntuación >3 identifica las formas de mayor gravedad, presentando una sensibilidad en torno al 40-90%. Su principal limitación radica en que se debe esperar al menos 48 horas para su evaluación completa.

Otro de los modelos pronósticos es el APACHE-II,^{147,148} desarrollado inicialmente para pacientes críticos. Mide 12 variables fisiológicas, la edad de los pacientes y el estado de salud de los mismos. Una puntuación >8 identifica una PA como grave. Su sensibilidad se sitúa en torno al 84%¹⁶⁸ y sus principales limitaciones son su mayor complejidad y la imposibilidad de detectar necrosis pancreática al ingreso.

El índice de gravedad por TAC (CTSI)^{189,190} posee una fuerte correlación con el desarrollo de complicaciones y mortalidad en pacientes con PA, evaluando la presencia en TC de inflamación, necrosis y complicaciones extra-pancreáticas. Una puntuación >5 se correlaciona con una mayor mortalidad, presentando una sensibilidad en torno al 72% en los distintos estudios.

Recientemente, ha aparecido BISAP^{165,166}, una escala compuesta por cinco parámetros evaluados durante las primeras 24 horas (urea, deterioro del estado mental, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, edad > 60 años y derrame pleural). Una puntuación >2 se relaciona con mayor mortalidad, presentando una sensibilidad aproximadamente del 74% para pancreatitis

aguda grave.²⁷⁰ Entre sus limitaciones destaca la dificultad para el cálculo de los parámetros de respuesta inflamatoria.

En nuestro estudio, valoramos la precisión de cuatro de estos modelos pronósticos (Ranson, APACHE-II, BISAP y CTSI), calculando la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) de cada uno de ellos, además de calcular su área bajo la curva (AUC). En el análisis realizado, utilizamos los puntos de corte establecidos en cada una de las escalas para definir PA grave, representados por los siguientes valores: Ranson ≥ 3 , BISAP ≥ 2 , APACHE-II ≥ 8 , CTSI ≥ 3 . Nuestra sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron de 58-74%, 77-91%, 19-37% y 95-97%, respectivamente. Si comparamos con otro estudio de diseño similar al nuestro, encontramos una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 62-86%, 44-72%, 19-26% y 93-96% respectivamente,²⁹⁹ valores próximos a los descritos, exceptuando la existencia de una mayor especificidad en nuestro caso. En el resto de estudios revisados aparece un comportamiento similar.^{303,304}

Por otro lado, el área bajo la curva registrada en nuestro análisis para Ranson, APACHE-II, BISAP y CTSI fue de 0.72 (IC95%: 0.62-0.82), 0.79 (IC95%: 0.69-0.88), 0.76 (IC95%: 0.65-0.86) y 0.73 (IC95%: 0.62-0.84) respectivamente. Aunque no se observaron grandes diferencias en el área bajo la curva (AUC) entre los distintos modelos, APACHE-II fue la que mostró una mayor precisión, coincidiendo con los resultados de otro estudio²⁹⁹, cuyos valores fueron de 0.69 (IC95%: 0.62-0.76), 0.78 (IC95%: 0.70-0.84), 0.74

(IC95%:0.66-0.80) y 0.69 (IC95%: 0.61-0.76).

Los modelos pronósticos presentan una gran variabilidad y heterogeneidad, ya que como hemos mencionado previamente, cada uno de ellos presenta diferentes puntos de corte, la existencia de variables clínicas subjetivas o distintos momentos de aplicación, limitando las comparaciones entre ellos. Aunque los cuatro modelos analizados han demostrado ser buenos predictores de PA grave, existen discrepancias en cuanto a cual de ellas sería la mejor escala. La mayoría de los estudios se decantan principalmente por APACHE-II, CTSI y BISAP.^{299,303,304} Actualmente y dada la gran utilidad de estas escalas pronósticas en la predicción de PA grave, continúan desarrollándose nuevos modelos, siendo uno de los más recientes el APACHE-IV.³⁰⁵

Entre las *fortalezas* de nuestro estudio, destaca el elevado número de casos incluidos, durante un periodo de 6 años, representando una de las casuísticas nacionales más importantes publicadas hasta la fecha. El hecho de que este estudio se realice en el Área Sanitaria Norte de Málaga, zona geográfica donde el tejido asistencial hospitalario sólo está representado por un hospital de titularidad pública, con criterios de ingreso hospitalario bien definidos, nos hace creer que los datos de incidencia son veraces.

Entre las *limitaciones*, destacamos su carácter observacional retrospectivo, que podría conllevar a pérdidas o datos incompletos. Además, el presente estudio supone un análisis de pacientes adultos hospitalizados con PA, sin incluir a la población pediátrica. La pérdida de seguimiento de 23 pacientes: 19 (3,7%) por traslado a otro centro hospitalario y 4 (0,8%) por alta voluntaria, podría haber artefactuado los resultados globales del estudio, puesto que no se realizó seguimiento en la totalidad de los casos.

Nuestro estudio aporta, por tanto, nuevos datos epidemiológicos y de incidencia de un proceso frecuente como es la PA. Asimismo, aporta un análisis comparativo de la capacidad predictiva de las escalas pronósticas más usadas para determinar la gravedad de la PA.

VI. CONCLUSIONES

1. La incidencia de PA en nuestro área fue muy elevada (93 casos/100.000 habitantes/año).
2. La incidencia fue superior en edades avanzadas, con distribución similar en ambos sexos.
3. La principal etiología de la PA fue la biliar, predominando en mujeres de edad avanzada, con comorbilidad y deterioro funcional. La pancreatitis de origen etílico, predominó en varones jóvenes.
4. El síntoma principal de la PA fue el dolor abdominal, sin diferencias en las distintas formas etiológicas.
5. Los factores pronósticos de la PA en la población adulta incluyen determinantes clínicos, analíticos y radiológicos, destacando la edad avanzada y la pluripatología.
6. El tratamiento de la PA fue mayoritariamente médico, conservador. Las complicaciones tardías requirieron un manejo por drenaje percutáneo o quirúrgico.
7. Las principales complicaciones ocurrieron en las PA de origen etílico (abscesos pancreáticos).
8. La evolución de la PA fue favorable en la mayoría de casos. Las formas graves se asociaron a una elevada mortalidad.
9. Los diferentes modelos pronósticos presentaron una gran similitud para predecir la gravedad de la PA, destacando su elevada especificidad y valor predictivo negativo.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Frossard J, Steer M, Pastor C. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008;371(9607):143–52.
2. Forsmark C, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132:2022–44.
3. Banks P et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102–11.
4. Kaya E, Dervisoglu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007;13(22):3090–4.
5. Gravante G et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: A systematic review of the published evidence. *Pancreatology*. 2009;9(5):601–14.
6. Yang C, Chen J, Phillips A, Windsor J, Petrov M. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review. *Dig Liver Dis*. 2014;46(5):446–51.
7. Pezzilli R et al. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2010;10(5):523–35.
8. De Waele J. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(2):189–95.
9. Jha R, Ma Q, Sha H, Palikhe M. Acute pancreatitis: a literature review. *Med Sci Monit*. 2009;15(7):RA147–56.
10. Domínguez-Muñoz J. Advances in acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(Suppl 4):70–5.
11. Banks P, Freeman M, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(13):2379–400.
12. Tortora G, Derrickson B. *Principios de anatomía y fisiología*. Panamericana EM, editor. Buenos Aires; 2006.
13. Ocampo C, Zandalazini H. Anatomía quirúrgica del páncreas. *Cirugía Dig*. 2009;IV(468):1–6.
14. Ross M, Pawlina W. *Histología*. 5ta. ed. Panamericana E. 2007.
15. Welsch U. *Sobotta Histología*. 2da. ed. Panamericana E. 2008.
16. Sastre J, Sabater L, Aparisi L. Fisiología de la secreción pancreática. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(Supl 2):3–9.

17. O'Reilly D, Kingsnorth A. A brief history of pancreatitis. *J R Soc Med.* 2001;94:130–2.
18. Chavez Rossell M. Historia del páncreas y de la evolución de los conceptos y la clasificación de pancreatitis. *Rev gastroenterol Perú.* 2002;22(3):243–7.
19. Fitz R. Acute Pancreatitis — A Consideration of Pancreatic Hemorrhage, Hemorrhagic, Suppurative, and Gangrenous Pancreatitis, and of Disseminated Fat-Necrosis. *Bost Med Surg J.* 1889;120:181–7.
20. Leach SD, Gorelick FS, Modlin IM. Acute pancreatitis at its centenary. The contribution of Reginald Fitz. *Ann Surg.* 1990;212(1):109–13.
21. De Dombal F. Acute abdominal pain-an O.M.G.E. survey. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1979;56(14):29–43.
22. Yadav D, Lowenfels A. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas.* 2006;33(4):323–30.
23. Pellegrini D, Pankl S, Finn B, Bruetman J, Zubiaurre I, Young P. Pancreatitis aguda. *Medicina (B Aires).* 2009;69:239–45.
24. Carballo Álvarez F, Mateos Hernández J, Garcia Albert A. Pancreatitis aguda. *Medicine.* 2004;9(12):697–712.
25. López Martín A, Mateos Hernández J, García Albert A, Albadalejo Meroño A, Carballo Álvarez F. Pancreatitis aguda. *Medicine.* 2008;10(8):477–88.
26. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:539–48.
27. Toouli J et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl:S15–39.
28. Yadav D, Lowenfels A. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1252–61.
29. Méndez-Bailón M, de Miguel Yanes J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Pérez-Farinós N, López-de-Andrés A. National trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis among type 2 diabetics and non-diabetics in Spain (2001-2011). *Pancreatology.* 2015;15(1):64–70.
30. Appelros S, Borgström A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg.* 1999;86:465–70.

31. Corfield A, Cooper M, Williamson R. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut*. 1985;26:724–9.
32. McKay C, Evans S, Sinclair M, Carter C, Imrie C. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg*. 1999;86:1302–5.
33. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. Proceedings of a conference. Chicago, Illinois, USA, November 2002. *Pancreas*. 2003;27(4):281–355.
34. Molero X, Vaquero E, Gómez J, Alonso A, Guarner L. Nuevos horizontes en los mecanismos de la lesión aguda y crónica del páncreas. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(7):437–46.
35. Lizarazo Rodríguez J. Fisiopatología de la pancreatitis aguda. *Rev Col Gastroenterol*. 2008;23(2):187–91.
36. Sah R, Dawra R, Saluja A. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(5):523–30.
37. Sah R, Garg P, Saluja A. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(5):507–15.
38. Harper SJF, Cheslyn-curtis S. Acute pancreatitis. *Ann Clin Biochem*. 2011;48:23–37.
39. Cucher D, Kulvatunyou N, Green D, Jie T, Ong E. Gallstone Pancreatitis: A Review. *Surg Clin North Am*. 2014;94(2):257–80.
40. Venneman N et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology*. 2005;41:738–46.
41. Yang A, Vadhavkar S, Singh G, Omary M. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):649–56.
42. Clemens D, Wells MA, Schneider KJ, Singh S. Molecular mechanisms of alcohol associated pancreatitis. *World J Gastroenterol Pathophysiol*. 2014;5(3):147–57.
43. Stefanutti C, Labbadia G, Morozzi C. Severe Hypertriglyceridemia-Related Acute Pancreatitis. *Ther Apher Dial*. 2013;17(2):130–7.
44. Kochar B et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2014;n:1–7.
45. Masamune A. Genetics of pancreatitis: the 2014 update. *Tohoku J Exp Med*. 2014;232(2):69–77.

46. Douros A et al. Drug-induced acute pancreatitis: Results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(August):825–34.
47. Faillie J, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Buys D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ.* 2014;348:g2780.
48. Bilar J, Carvalho-Filho R, Mota C, da Silva Fucuta P, Ferraz M. Acute pancreatitis associated with boceprevir: a case report. *Braz J Infect Dis.* 2014;18(4):454–6.
49. Nitsche CJ et al. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:143–55.
50. Książczyńska D. Drug-induced acute pancreatitis related to medications commonly used in gastroenterology. *Eur J Intern Med.* 2011;22:20–5.
51. Oliveira N, Ferreira F, Yonamine RY, Chehter EZ. Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: is there any association? A literature review. *Einstein (São Paulo).* 2014;12(1):112–9.
52. Ducarme G, Maire F, Chatel P, Luton D, Hammel P. Acute pancreatitis during pregnancy: a review. *J Perinatol.* 2014;34(2):87–94.
53. Moreira V, Garrido E. Pancreatitis autoinmune. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011;103(12):655–655.
54. Mendoza J, Rubio S, Pérez Gisbert J. Autoinmune pancreatitis. *Med Clin. Elsevier;* 2005;125(10):376–81.
55. Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(3):118–24.
56. Sarr M et al. The New Revised Classification of Acute Pancreatitis 2012. *Surg Clin North Am.* 2013;93(3):549–62.
57. Zaheer A, Singh V, Qureshi R, Fishman E. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: Updates in imaging terminology and guidelines. *Abdom Imaging.* 2013;38(1):125–36.
58. Dellinger EP et al. Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 2012;256:875–80.
59. Maraví-Poma E et al. Clasificación Internacional y Multidisciplinaria de la Pancreatitis Aguda: Edición española 2013. *Med Intensiva.* 2014;38(4):211–7.

60. Jin T et al. Validation of the moderate severity category of acute pancreatitis defined by determinant-based classification. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13(3):323–7.
61. De-Madaría E. Últimos avances en pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(Supl 2):98–102.
62. De-Madaria Pascual E, Martínez-Sampere J. Pancreatitis aguda. *Medicine.* 2012;11(8):457–64.
63. Swaroop V, Chari S, Clain J. Severe acute pancreatitis. *JAMA.* 2004;291(23):2865–8.
64. Greenberger N, Toskes P. Acute and chronic pancreatitis. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17th ed. 2008.
65. Campo SM, Gasparri V, Catarinelli G, Sepe M. Acute pancreatitis with Purtscher's retinopathy: case report and review of the literature. *Dig Liver Dis.* 2000;32(8):729–32.
66. Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. *BMJ.* 2006;332:1072–6.
67. Umeno Y, Otsuka J, Sasatomi E, Irie K. Development of colonic necrosis following severe acute pancreatitis. *Intern Med.* 2000;39(4):305–8.
68. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's Signs. *N Engl J Med.* 2005;353:1386.
69. García-Romero D, Vanaclocha F. Pancreatic Panniculitis. *Dermatol Clin.* 2008;26(4):465–70.
70. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(6):1309–18.
71. Smotkin J, Tenner S. Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34(4):459–62.
72. Calabrese Sánchez S, Laguna del Estal P, Moya Mir M, Salgado Marqués R, Marrero Francés J, Sanz Sanz J. Pancreatitis aguda. *Medicine.* Elsevier; 2000;8(14):742–8.
73. Treacy J et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg.* 2001;71(10):577–82.
74. Smith RC, Southwell-Keely J, Cheshier D. Should serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis? *ANZ J Surg.* 2005;75(6):399–404.

75. Wilson R, Warusavitarne J, Cramer D, Alvaro F, Davies D, Merrett N. Serum elastase in the diagnosis of acute pancreatitis: A prospective study. *ANZ J Surg.* 2005;75(3):152–6.
76. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta.* 2005;362(1-2):26–48.
77. Díaz Peromingo JA, Albán A, Pesqueira P, Molinos S, Gayol MC. Valor diagnóstico y pronóstico de la determinación de tripsinógeno-2 urinario en pacientes con pancreatitis aguda. *An Sist Sanit Navar.* 2009;32(3):343–50.
78. Mayumi T et al. Validity of the Urinary Trypsinogen-2 Test in the Diagnosis of Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2012;41(6):869–75.
79. Baillie J. Predicting and preventing post-ERCP pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002;4(2):112–9.
80. Sankaralingam S, Wesen C, Barawi M, Galera R, Lloyd L. Use of the urinary trypsinogen-2 dip stick test in early diagnosis of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc.* 2007;21(8):1312–5.
81. Cardoso F et al. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(7):784–9.
82. Kylanpaa-Back M, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2001;88:222–7.
83. Ammori BJ et al. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *Br J Surg.* 2003;90(2):197–204.
84. Domínguez-Muñoz JE et al. Accuracy of plasma levels of polymorphonuclear elastase as early prognostic marker of acute pancreatitis in routine clinical conditions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(1):79–83.
85. Mayer JM et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002;89(2):163–71.
86. Neoptolemos JP et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet.* 2000;355(9219):1955–60.

87. Khan Z et al. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: A prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):1973–7.
88. Sáez J et al. A Comparative Study of the Activation Peptide of Carboxypeptidase B and Trypsinogen as Early Predictors of the Severity of Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2004;29(1):e9–14.
89. Alfonso V et al. Valor de la proteína C reactiva en la detección de la necrosis en la pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26(5):288–93.
90. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2000;20(4):367–72.
91. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol.* 2008;14(5):675–84.
92. Busireddy K et al. Pancreatitis-imaging approach. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(3):252–70.
93. Bollen T, van Santvoort H, Besselink M, van Es W, Gooszen H, van Leeuwen M. Update on Acute Pancreatitis: Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging Features. *Semin Ultrasound CT MR.* 2007;28(5):371–83.
94. Fernández-Rodríguez T, Segura-Grau A, Rodríguez-Lorenzo A, Segura-Cabral J. Ecografía pancreática. *Semergen.* 2014:1–6.
95. Whitcomb D. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006;354:2142–50.
96. Teshima C, Sandha G. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of pancreatic disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9976–89.
97. Papanikolaou I, Karatzas P, Triantafyllou K, Adler A. Role of pancreatic endoscopic ultrasonography in 2010. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2(10):335–43.
98. Romagnuolo J, Currie G, Group. CATEC study. Noninvasive vs. selective invasive biliary imaging for acute biliary pancreatitis: An economic evaluation by using decision tree analysis. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(1):86–97.
99. Vila JJ, Borda F, Jiménez FJ. The role of endoscopic ultrasonography in the etiological evaluation of idiopathic acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100(2):90–7.
100. Vila JJ. Endoscopic ultrasonography and idiopathic acute pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2(4):107–11.

101. Murphy K, O'Connor O, Maher M. Updated Imaging Nomenclature for Acute Pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(5):W464–9.
102. Kwon R, Brugge W. New advances in pancreatic imaging. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(5):561–7.
103. Arvanitakis M et al. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004;126(3):715–23.
104. Tirkes T et al. MR Imaging Techniques for Pancreas. *Radiol Clin N Am*. 2012;50:379–93.
105. Manikkavasakar S et al. Magnetic resonance imaging of pancreatitis: An update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14760–77.
106. Arvanitakis M et al. Staging of severity and prognosis of acute pancreatitis by computed tomography and magnetic resonance imaging-A comparative study. *Dig Liver Dis*. 2007;39(5):473–82.
107. Stimac D et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):997–1004.
108. Fogel E, Sherman S. ERCP for Gallstone Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014;370(2):150–7.
109. De la Cueva Barrao L et al. Gammagrafía con leucocitos marcados en la pancreatitis aguda. Resultados preliminares. *Rev Esp Med Nucl*. 2000;19:484–90.
110. Rickes S, Uhle C. Advances in the diagnosis of acute pancreatitis. *Postgr Med J*. 2009;85(1002):208–12.
111. Repiso Ortega A et al. Utility of endoscopic ultrasonography in the etiological diagnosis of patients with acute idiopathic pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(4):207–12.
112. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 Suppl 2):e1–15.
113. Gupta K, Wu B. In the Clinic. Acute Pancreatitis. *Ann Intern Med*. 2010;153(9):ITC51–5, quiz ICT516.
114. Quinlan J. Acute pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2014;90(9):632–9.
115. Beger H, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg*. 1997;21(2):130–5.

116. Raraty M, Connor S, Criddle D, Sutton R, Neoptolemos J. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004;6(2):99–103.
117. Karsenti D et al. Morbidity and mortality of acute pancreatitis. Prospective study in a French university hospital. *Press Med.* 2002;31(16):727–34.
118. Isenmann R, Beger H. Natural history of acute pancreatitis and the role of infection. *Baillieres Best Pr Res Clin Gastroenterol.* 1999;13(2):291–301.
119. Banks P. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6):5226–30.
120. Beger H, Rau B. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol.* 2007;13(38):5043–51.
121. Zerem E. Treatment of Severe Acute Pancreatitis and Its Complications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13879–92.
122. Kylänpää L, Rakonczay ZJ, O'Reilly D. The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it. *Int J Inflam.* 2012;2012:360685.
123. Yadav D, O'Connell M, Papachristou G. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1096–103.
124. Lankisch P, Breuer N, Bruns A, Weber-Dany B, Lowenfels A, Maisonneuve P. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(11):2797–805.
125. Sand J, Nordback I. Acute pancreatitis: risk of recurrence and late consequences of the disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(8):470–7.
126. Toh SK, Phillips S, Johnson CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. *Gut.* 2000;46(2):239–43.
127. Yegneswaran B, Kostis J, Pitchumoni CS. Cardiovascular manifestations of acute pancreatitis. *J Crit Care.* 2011;26(2):225.e11–8.
128. Herrera Gutiérrez M, Sellar Pérez G, de la Rubia de Gracia C, Chaparro Sánchez M, Nacle López B. Características y valor pronóstico del fracaso renal agudo en la pancreatitis aguda grave. *Med Clin. Elsevier;* 2000;115(19):721–5.
129. Easler J et al. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(5):854–62.

130. Nadkarni N, Khanna S, Vege S. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(6):924–31.
131. Nicolás de Prado I, Corral de la Calle M, Nicolás de Prado J, Gallardo Sánchez F, Medranda M. Complicaciones vasculares de la pancreatitis. *Rev Clin Esp*. Elsevier; 2005;205(7):326–32.
132. Butler J, Eckert G, Zyromski N, Leonardi M, Lillemoe K, Howard T. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB*. 2011;13(12):839–45.
133. Harris S, Nadkarni N, Naina H, Vege S. Splanchnic Vein Thrombosis in Acute Pancreatitis: A Single-Center Experience. *Pancreas*. 2013;42(8):1251–4.
134. Bollo Rodríguez J, Rull R, López-Boado M, Hessheimer A, Bemarroch G, García Valdecasas J. Complicaciones vasculares asociadas a la pancreatitis. *Cir Esp*. 2007;81(6):356–7.
135. Brun A, Agarwal N, Pitchumoni C. Fluid collections in and around the pancreas in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(7):614–25.
136. Bradley E. The natural and unnatural history of pancreatic fluid collections associated with acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(5):908–10.
137. Morgan D. Imaging of Acute Pancreatitis and Its Complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1077–85.
138. Fernández Castroagudín J, Iglesias Canle J, Domínguez Muñoz J. Estratificación del riesgo: marcadores bioquímicos y escalas pronósticas en la pancreatitis aguda. *Med Intensiva*. 2003;27(2):93–100.
139. İnce A, Baysal B. Pathophysiology, classification and available guidelines of acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25(4):351–7.
140. Mounzer R et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1476–82.
141. Ranson J, Rifkind K, Roses D, Fink S, Eng K, Spencer F. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obs*. 1974;139(1):69–81.
142. Steinberg W. Predictors of severity of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19(4):849–61.
143. Larvin M, McMahon M. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*. 1989;2(8656):201–5.

144. Papachristou G, Whitcomb D. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33(4):871–90.
145. Imrie C et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1978;65(5):337–41.
146. Imrie C. Prognostic indicators in acute pancreatitis. *Can J Gastroenterol.* 2003;17(5):325–8.
147. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818–29.
148. Pavlidis T, Pavlidis E, Sakantamis A. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010;9(5):482–6.
149. Yeung Y, Lam B, Yip A. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5(2):294–9.
150. Poves Prim I, Fabregat Pous J, García Borobia FJ, Jorba Martí R, Figueras Felip J, Jaurrieta Mas E. Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96(10):705–9; 709–13.
151. Chatzicostas C et al. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2002;25(4):331–5.
152. Lankisch P et al. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas.* 2002;24(3):217–22.
153. Knaus W et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991;100(6):1619–36.
154. Papachristou G, Clermont G, Sharma A, Yadav D, Whitcomb D. Risk and Markers of Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36(2):277–96.
155. Johnson C, Toh S, Campbell M. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2004;4(1):1–6.
156. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pr Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(1):75–90.
157. Papachristou G, Papachristou D, Avula H, Slivka A, DC W. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O

- score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology*. 2006;6(4):279–85.
158. Le Gall J et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med*. 1984;12(11):975–7.
 159. Domínguez-Muñoz JE et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas*. 1993;8(6):682–6.
 160. Agarwal N, Pitchumoni C. Simplified prognostic criteria in acute pancreatitis. *Pancreas*. 1986;1(1):69–73.
 161. Balthazar E. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002;223(3):603–13.
 162. Bone R et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644–55.
 163. Mofidi R, Duff M, Wigmore S, Madhavan K, Garden O, Parks R. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93(6):738–44.
 164. Singh V et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1247–51.
 165. Wu B, Johannes R, Sun X, Tabak Y, Conwell D, Banks P. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57(12):1698–703.
 166. García F, Guzmán C, Monge S. BISAP como predictor de gravedad en pacientes con pancreatitis aguda. Experiencia en el Servicio de Emergencia del Hospital Daniel A. Carrión del Perú. *Gastroenterol latinoam*. 2012;23(2):63–8.
 167. Singh V et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):966–71.
 168. Papachristou G et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):435–41.

169. Park JY et al. Bedside index for severity in acute pancreatitis: Comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12(6):645–50.
170. Windsor J. A better way to predict the outcome in acute pancreatitis? *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1671–3.
171. Taylor SL, Morgan DL, Denson KD, Lane MM, Pennington LR. A comparison of the Ranson, Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. *Am J Surg.* 2005;189(2):219–22.
172. Talukdar R, Nageshwar Reddy D. Predictors of adverse outcomes in acute pancreatitis: new horizons. *Indian J Gastroenterol.* 2013;32(3):143–51.
173. Lankisch P, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels A. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(6):702–5.
174. Oskarsson V et al. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2011;11(5):464–8.
175. Talukdar R et al. Utility of the “harmless acute pancreatitis score” in predicting a non-severe course of acute pancreatitis: a pilot study in an Indian cohort. *Indian J Gastroenterol.* 2014;33(4):316–21.
176. Brown A, James-Stevenson T, Dyson T, Grunckenmeier D. The panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(9):855–8.
177. Ueda T et al. Utility of the new Japanese severity score and indications for special therapies in acute pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2009;44(5):453–9.
178. Hamada T et al. Japanese severity score for acute pancreatitis well predicts in-hospital mortality: a nationwide survey of 17,901 cases. *J Gastroenterol.* 2013;48(12):1384–91.
179. Harrison D, D’Amico G, Singer M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2007;35(7):1703–8.
180. Goris R, te Boekhorst T, Nuytinck J, Gimbrère J. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg.* 1985;120(10):1109–15.

181. Vincent J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–10.
182. Marshall J, Cook D, Christou N, Bernard G, Sprung C, Sibbald W. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995;23(10):1638–52.
183. Le Gall J et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA.* 1996;276(10):802–10.
184. Juneja D, Gopal P, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: Which one to use in intensive care units? *J Crit Care.* 2010;25(2):358.e9–358.e15.
185. Balthazar E, Ranson J, Naidich D, Megibow A, Caccavale R, Cooper M. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology.* 1985;156(3):767–72.
186. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174(2):331–6.
187. Schwaner C J, Rivas B F, Cancino N A, Torres R O, Briceño C C, Riquelme P F. Pancreatitis Aguda: Índice De Severidad En Tc. Evaluación De Complicaciones Y Hospitalización. *Rev Chil Radiol.* 2003;9(4):187–93.
188. Simchuk E, Traverso L, Nukui Y, Kozarek R. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg.* 2000;179(5):352–5.
189. Mortelet K et al. A Modified CT Severity Index for Evaluating Acute Pancreatitis: Improved Correlation with Patient Outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(5):1261–5.
190. Bharwani N, Patel S, Prabhudesai S, Fotheringham T, Power N. Acute pancreatitis: The role of imaging in diagnosis and management. *Clin Radiol.* 2011;66(2):164–75.
191. Chatzicostas, C Roussomoustakaki M, Vardas E, Romanos J, Kouroumalis E. Balthazar Computed Tomography Severity Index Is Superior to Ranson Criteria and APACHE II and III Scoring Systems in Predicting Acute Pancreatitis Outcome. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(3):253–60.
192. Leung T et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol.* 2005;11(38):6049–52.

193. Suppiah A et al. The Modified Early Warning Score (MEWS): an instant physiological prognostic indicator of poor outcome in acute pancreatitis. *JOP*. 2014;15(6):569–76.
194. Tenner S et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1400–15.
195. Working Party of the British Society of Gastroenterology. UK Guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005;54(Suppl 3):iii1–9.
196. Takada T et al. Cutting-edge information for the management of acute pancreatitis: JPN Guidelines 2010. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(1):3–12.
197. Maraví Poma E et al. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis. *Med Intensiva*. 2013;37(3):163–79.
198. Maraví Poma E et al. Clinical pathways in acute pancreatitis: recommendations for early multidisciplinary management. Scientific Committee of the SEMICYUC. Working Group on Infectious Diseases (GTEI-SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2012;36(5):351–7.
199. Fisher J, Gardner T. The “golden hours” of management in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(8):1146–50.
200. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;S0140-6736(14):60649–8.
201. De-Madaría E. Fluid therapy in acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(10):631–40.
202. Bortolotti P, Saulnier F, Colling D, Redheuil A, Preau S. New tools for optimizing fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16113–22.
203. Haydock M, Mittal A, Wilms H, Phillips A, Petrov M, Windsor J. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody’s guess. *Ann Surg*. 2013;257(2):182–8.
204. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18092–103.
205. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege S. Current Controversies in Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas*. 2012;41(6):827–34.
206. Wu B, Banks P. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1272–81.

207. Basurto OX, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD009179.
208. Meng W, Li X, Li Y, Zhou W, Zhu X. Three initial diets for management of mild acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(37):4235–41.
209. Marik P, Zaloga G. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ.* 2004;328(7453):1407.
210. Cao Y, Xu Y, Lu T, Gao F, Mo Z. Meta-analysis of enteral nutrition versus total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Ann Nutr Metab.* 2008;53(3-4):268–75.
211. Petrov M, van Santvoort H, Besselink M, van der Heijden G, Windsor J, Gooszen H. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg.* 2008;143(11):1111–7.
212. Yi F et al. Meta-analysis: Total Parenteral Nutrition Versus Total Enteral Nutrition in Predicted Severe Acute Pancreatitis. *Intern Med.* 2012;51(6):523–30.
213. Al-Omran M, Albalawi Z, Tashkandi M, Al-Ansary L. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD002837.
214. Oláh A, Romics Jr L. Enteral nutrition in acute pancreatitis: A review of the current evidence. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):16123–31.
215. Chang Y, Fu H, Xiao Y, Liu J. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R118.
216. Asrani V, Chang W, Dong Z, Hardy G, Windsor J, Petrov M. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology.* 2013;13(5):468–74.
217. Bai Y, Gao J, Zou D, Li Z. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):104–10.
218. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD002941.
219. Lim C, Lee W, Liew Y, Tang S, Chlebicki M, Kwa A. Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19(3): 480–91.

220. De-Madaria E, Martínez Sempere J. Antibiotic therapy in acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(7):502–8.
221. Felderbauer P et al. Pathophysiology and treatment of acute pancreatitis: new therapeutic targets--a ray of hope? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;97(6):342–50.
222. Akinosoglou K, Gogos C. Immune-modulating therapy in acute pancreatitis: Fact or fiction. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15200–15.
223. Lenhart D, Balthazar E. MDCT of acute mild (nonnecrotizing) pancreatitis: Abdominal complications and fate of fluid collections. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(3):643–9.
224. Coronel E, Czul F, Gelrud A. Endoscopic management of the complications of pancreatitis. *Rev Gastroenterol Peru*. 2013;33(3):237–45.
225. Bergman S, Melvin W. Operative and Nonoperative Management of Pancreatic Pseudocysts. *Surg Clin North Am*. 2007;87(6):1447–60.
226. Busquets J et al. Factors influencing mortality in patients undergoing surgery for acute pancreatitis: importance of peripancreatic tissue and fluid infection. *Pancreas*. 2013;42(2):285–92.
227. Rodríguez J et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg*. 2008;247(2):294–9.
228. Trikudanathan G, Attam R, Arain M, Mallery S, Freeman M. Endoscopic interventions for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):969–81.
229. Aranda-Narváez J, González-Sánchez A, Montiel-Casado M, Titos-García A, Santoyo-Santoyo J. Acute necrotizing pancreatitis: Surgical indications and technical procedures. *World J Clin Cases*. 2014;2(12):840–5.
230. Bello B, Matthews J. Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(46):6829–35.
231. Karakayali F. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13412–23.
232. Besselink M et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 2007;142(12):1194–201.
233. Robin-Lersundi A, Abella Álvarez A, Cruz Cidoncha A, López-Monclús J, Gordo Vidal F, García-Ureña M. Severe acute pancreatitis and abdominal

- compartment syndrome: treatment in the form of decompressive laparotomy and temporary abdominal closure with an expanded polytetrafluoroethylene mesh. *Med Intensiva*. 2013;37(4):301–2.
234. Das S, Singh P, Phillips A, Murphy R, Windsor J, Petrov M. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014;63(5):818–31.
 235. De las Heras Castaño G, Castro Senosiain B. Prognostic factors for acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24(7):357–64.
 236. Kapoor K, Banks PA. Early prognostic evaluation of acute pancreatitis: An on-going challenge. *JOP*. 2013;14(2):109–11.
 237. Gardner T et al. The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2008;8(3):265–70.
 238. Sandzén B, Rosenmüller M, Haapamäki M, Nilsson E, Stenlund H, Oman M. First attack of acute pancreatitis in Sweden 1988 - 2003: incidence, aetiological classification, procedures and mortality - a register study. *BMC gastroenterol*. 2009;9:18.
 239. Halonen KI et al. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas*. 2000;21(3):266–71.
 240. Paajanen H, Jaakkola M, Oksanen H, Nordback I. Acute pancreatitis in patients over 80 years. *Eur J Surg*. 1996;162(6):471–5.
 241. Uomo G, Talamini G, Rabitti P, Cataldi F, Cavallera A, Rengo F. Influence of advanced age and related comorbidity on the course and outcome of acute pancreatitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998;30(6):616–21.
 242. Frey C, Zhou H, Harvey D, White R. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(6):733–42.
 243. Spanier B, Bruno M, Dijkgraaf M. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: A nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World J Gastroenterol*. 2013;19(20):3018–26.
 244. Goldacre M, Roberts S. Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *BMJ*. 2004;328(7454):1466–9.
 245. Gullo L et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*. 2002;24(3):223–7.

246. Frey C, Zhou H, Harvey D, White R. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006;33(4):336-44.
247. Sánchez-Lozada R, Acosta-Rosero A, Chapa-Azuela O, Hurtado-López L. Etiology on determining the severity of acute pancreatitis. *Gac Med Mex*. 2003;139(1):27-31.
248. Lankisch P, Assmus C, Pflithofer D, Struckmann K, Lehnick D. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *Int J Pancreatol*. 1999;26(2):55-7.
249. Fung AS, Tsiotos GG, Sarr MG. ERCP-induced acute necrotizing pancreatitis: is it a more severe disease? *Pancreas*. 1997;15(3):217-21.
250. De Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut*. 1995;37(1):121-6.
251. Martínez J, Johnson C, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology*. 2006;6(3):206-9.
252. Premkumar R, Phillips A, Petrov M, Windsor J. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: Targeted systematic reviews. *Pancreatology*. 2015;15(1):25-33.
253. Kong L, Santiago N, Han T, Zhang S. Clinical characteristics and prognostic factors of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2004;10(22):3336-8.
254. Compañy L et al. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3(2):144-8.
255. Petrov M, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips A, Windsor J. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(3):813-20.
256. Anaya-Ayala J, Porres-Aguilar M, Mora-Loya C, Porres-Muñoz M. Severe acute pancreatitis: prognosis and treatment implications. *Rev Gastroenterol Mex*. 2008;73(1):40-6.
257. Heller S et al. Pleural effusion as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas*. 1997;15(3):222-5.
258. Bollen T et al. A Comparative Evaluation of Radiologic and Clinical Scoring Systems in the Early Prediction of Severity in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(4):612-9.

259. Triester S, Kowdley K. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34(2):167–76.
260. Gomatos I et al. Prognostic markers in acute pancreatitis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14(3):333–46.
261. Pitchumoni CS, Patel NM, Shah P. Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them? *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(9):798–814.
262. Wang X et al. Nosocomial mortality and early prediction of patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(8):1386–93.
263. Popa C. Prognostic biological factors in severe acute pancreatitis. *J Med Life*. 2014;7(4):525–8.
264. González-Gasch A, de Casasola G, Martín R, Herreros B, Guijarro C. A simple prognostic score for risk assessment in patients with acute pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2009;20(3):e43–8.
265. Gutiérrez-Jiménez AA, Castro-Jiménez E, Lagunes-Córdoba R. Total serum calcium and corrected calcium as severity predictors in acute pancreatitis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79(1):13–21.
266. Wu B et al. Blood Urea Nitrogen in the Early Assessment of Acute Pancreatitis: An International Validation Study. *Arch Intern Med*. 2011;171(7):669–76.
267. Lankisch PG et al. Hemoconcentration: An Early Marker of Severe and/or Necrotizing Pancreatitis? A Critical Appraisal. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2081–5.
268. Lankisch P et al. Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology*. 2001;1(3):224–9.
269. Badhal S, Sharma S, Saraya A, Mukhopadhyay A. Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis. *Trop Gastroenterol*. 2012;33(3):193–9.
270. Khanna A et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surg*. 2013;2013:367581.
271. Charlson ME, Pompei P, Ales KL MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.

272. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968;16(5):622–6.
273. Ollero-Baturone M, Álvarez M, Barón-Franco B, Bernabeu-Wittel M, Codina A, Fernández-Moyano A, et al. Atención al paciente pluripatológico. *Proceso Asistencial Integrado.* 2007. Sevilla. Consejería de salud. Junta Andalucía.
274. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Arch Phys Med Rehabil.* 1965;14:61–5.
275. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007;
276. Working Party of the British Society of Gastroenterology. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut.* 2005;54 Suppl 3:iii1-9.
277. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13:e1-15.
278. Gislason H et al. Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. *Scand J Surg.* 2004;93(1):29–33.
279. Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(10):1110–6.
280. Wilson C, Imrie CW. Changing patterns of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961-1985. *Br J Surg.* 1990;77(7):731–4.
281. Tinto A et al. Acute and chronic pancreatitis--diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90-1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(12):2097–105.
282. Zarnescu NO, Costea R, Zarnescu Vasiliu EC, Neagu S. Clinico-biochemical factors to early predict biliary etiology of acute pancreatitis: age, female gender, and ALT. *J Med Life.* 2015;8(4):523–6.
283. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorladius-Ussing O, Sorensen HT. Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: a register-based study from 1981-2000. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(12):1461–5.
284. Losurdo G et al. Acute pancreatitis in elderly patients: A retrospective evaluation at hospital admission. *Eur J Intern Med Med.* 2016;30:88–93.
285. Murata A, Ohtani M, Muramatsu K, Matsuda S. Influence of comorbidity on outcomes of older patients with acute pancreatitis based on a national



- administrative database. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015;14(4):422–8.
286. Weitz G, Woitalla J, Wellhöner P, Schmidt KJ, Büning J, Fellermann K. Comorbidity in acute pancreatitis relates to organ failure but not to local complications. *Z Gastroenterol.* 2016;54(3):226–30.
287. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EbioMedicine.* 2015;2(12):1996–2002.
288. Lee YK, Huang MY, Hsu CY, Su YC. Bidirectional Relationship Between Diabetes and Acute Pancreatitis: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(2):e2448.
289. Nawaz H, O'Connell M, Papachristou GI, Yadav D. Severity and natural history of acute pancreatitis in diabetic patients. *Pancreatol.* 2015;15(3):247–52.
290. De-Madaria E. Latest advances in acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(Supl 1):100–5.
291. Gutiérrez-Misis A, Sánchez-Santos M, Otero Á. Use of a proxy to the Charlson index to study the short and long-term comorbidity and mortality in the elderly. *Aten Primaria.* 2012;44(3):153–61.
292. Charlson M, Wells MT, Ullman R, King F, Shmukler C. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. *PLoS One.* 2014;9(12):e112479.
293. Torres Moreno B et al. Barthel and Charlson indexes for the prognosis of mortality and institutionalization in hospitalized geriatric patients. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(4):209–12.
294. Bertilsson S, Kalaitzakis E. Acute pancreatitis and use of pancreatitis-associated drugs a 10-year population-based cohort study. *Pancreas.* 2015;44(7):1096–104.
295. Gullo L et al. An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):1959–62
296. Khurana V, Ganguly I. Recurrent Acute Pancreatitis. *JOP.* 2014;15(5):413–26.
297. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2015;23:68–74.
298. Basnayake C, Ratnam D. Blood tests for acute pancreatitis. *Aust Prescr.* 2015;38(4):128–30.

299. Cho J, Kim T, Chung H, Kim K. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2387–94.
300. Boadas J et al. Assessment and treatment of acute pancreatitis. Position document of the Catalan Society of Gastroenterology, Catalan Society of Surgery and Catalan Society of the Pancreas. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(2):82–96.
301. Janisch NH, Gardner TB. Advances in Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(1):1–8.
302. Rada G, Peña J. Is antibiotic prophylaxis beneficial in acute pancreatitis?-- First update. *Medwave*. 2015;15(3):e6125.
303. Lee K, Kim H, Choi J, Kim Y, Kim Y, Cho J. Comparison of Predictive Systems in Severe Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification. *Pancreas*. 2016;45(1):46–50.
304. Di M, Liu H, Yang Z, Bonis P, Tang J, Lau J. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):482–90.
305. Mok S, Mohan S, Elfant A, Judge T. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV, a New Scoring System for Predicting Mortality and Complications of Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2015;44(8):1314–9.

VIII. FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1.

Situación geográfica del Área Sanitaria Norte de Málaga y sus municipios.

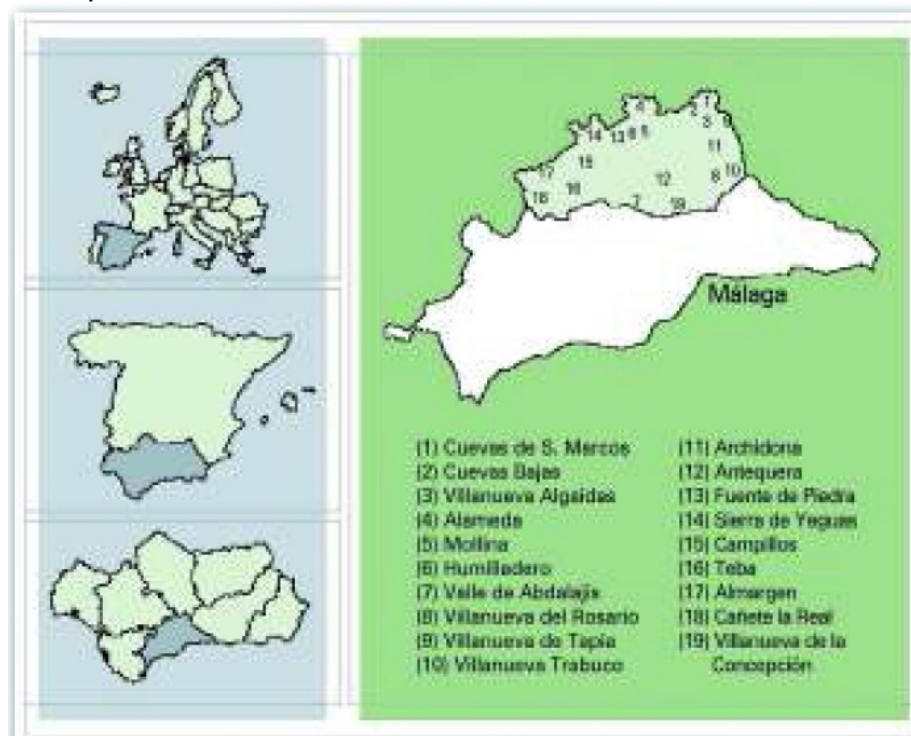


FIGURA 2.

Distribución de la población del Área Sanitaria Norte de Málaga por grupos de edad y sexo.

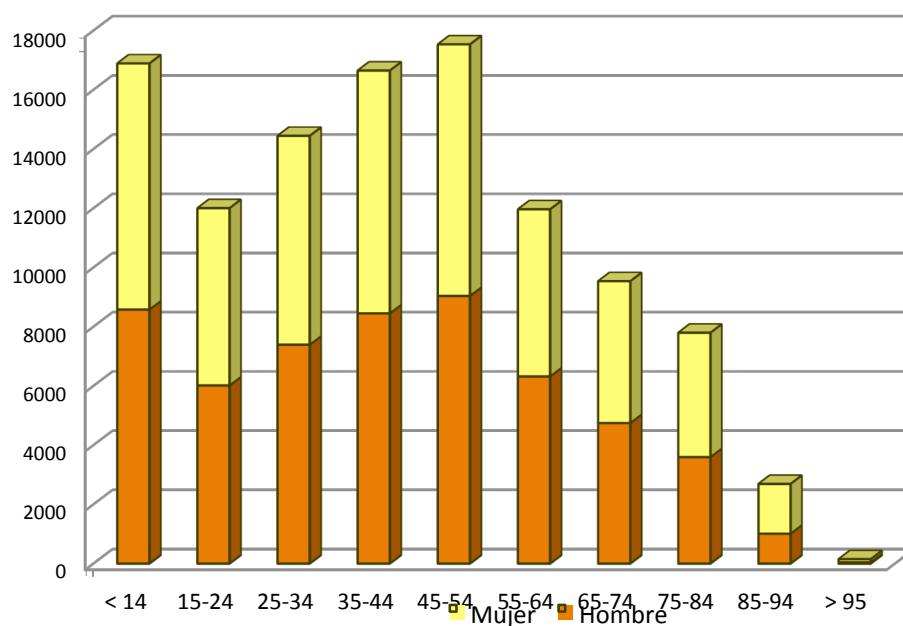


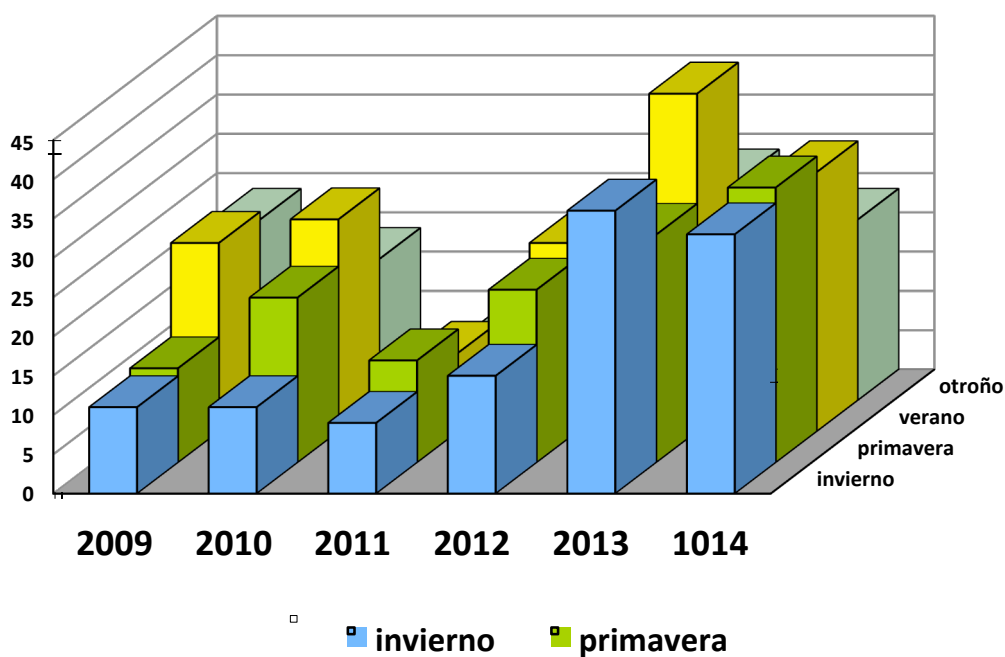
TABLA 1.

Distribución de la población del Área Sanitaria Norte de Málaga por grupos de edad y sexo.

Edad	Hombres	Mujeres	Total
< 14	8579	8314	16893
15-24	6016	5990	12006
25-34	7391	7056	14447
35-44	8451	8201	16652
45-54	9039	8498	17537
55-64	6321	5647	11968
65-74	4747	4792	9539
75-84	3596	4202	7798
85-94	1011	1682	2693
> 95	44	108	152
Total	55195	54490	109685

FIGURA 3.

Distribución anual y estacional de pancreatitis aguda en ASNM.



ASNM: Área Sanitaria Norte de Málaga

FIGURA 4.

Distribución de casos por grupos de edad y sexo.

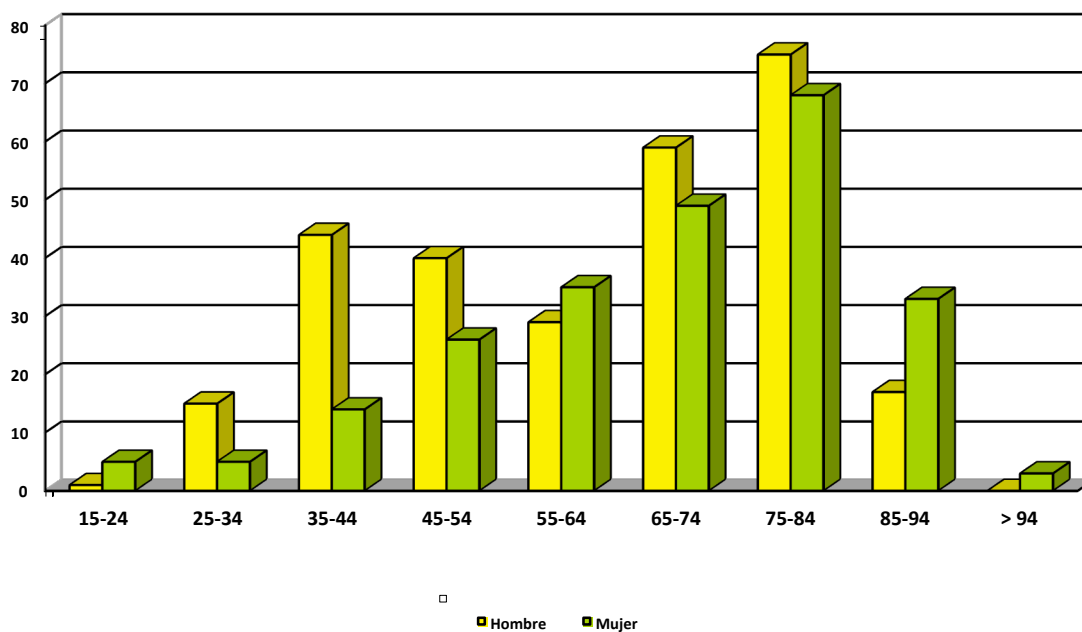


TABLA 2.

Distribución de casos por grupos de edad y sexo.

Edad	Hombres	Mujeres	Total
15-24	1	5	6
25-34	15	5	20
35-44	44	14	58
45-54	40	26	66
55-64	29	35	64
65-74	59	49	108
75-84	75	68	143
85-94	17	33	50
> 95	0	3	3
Total	280	238	518

TABLA 3.

Distribución de incidencia media anual por 100.000 habitantes por grupos de edad y sexo.

Edad	Hombres	Mujeres	Total
15-24	2,77	13,91	8,33
25-34	33,82	11,81	23,07
35-44	86,77	28,45	58,05
45-54	73,77	50,99	62,72
55-64	76,46	103,30	89,12
65-74	207,15	170,42	188,70
75-84	347,60	269,71	305,63
85-94	280,25	326,99	309,44
> 95	-	462,96	328,95
Total	100,11	85,90	93,04

TABLA 4.
Distribución de enfermedades concomitantes por sexo.

Enfermedad	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Significación <i>p</i>
Alcoholismo	98 (18,9)	91 (32,5)	7 (2,9)	< 0,001
Diabetes Mellitus	105 (20,3)	53 (18,9)	52 (21,8)	NS
EPOC*	59 (11,4)	47 (16,8)	12 (5)	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	95 (18,3)	54 (19,3)	41 (17,2)	NS
Hepatopatía crónica	27 (5,2)	19 (6,8)	8 (3,4)	NS
Enfermedad renal crónica	30 (5,8)	19 (6,8)	11 (4,6)	NS
Enfermedad neurológica limitante	38 (7,3)	18 (6,4)	20 (8,4)	NS
Neoplasia activa	19 (3,7)	12 (4,3)	7 (2,9)	NS
Obesidad	152 (29,3)	68 (24,3)	84 (35,3)	0,006
Tratamiento inmunosupresor	11 (2,1)	8 (2,9)	3 (1,3)	NS

NS: no significativo. *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

TABLA 5.

Puntuaciones categorizadas del índice de Charlson según sexo y edad.

	Categorías de Puntuación				Significación <i>p</i>
	0 n= 245	1-2 n= 205	3-4 n= 54	> 4 n= 14	
Sexo, n (%) Hombres Mujeres	123 (50,2) 122 (48,8)	114 (55,6) 91 (44,4)	32 (59,3) 22 (40,7)	11 (78,6) 3 (21,4)	NS*
Edad Media (± DE)	57,4±17,7	70,9±14,6	75,9±11,1	71,5±13,6	< 0,05
Edad > 65 años, n (%)	95 (38,8)	147 (71,7)	47 (87)	10 (71,4)	< 0,05

*NS: no significación

TABLA 6.

Etiología de las pancreatitis agudas según episodio inicial o recurrencia.

Etiología	Tipo episodio de pancreatitis aguda		Significación <i>p</i>
	Inicial n (%)	Recurrente n (%)	
Litiásica	266 (60)	45 (60)	NS*
Alcohólica	55 (12,4)	15 (20)	<0,05
Otras causas	32 (7,2)	8 (10,7)	NS*
Idiopática	90 (20,3)	7 (9,3)	<0,05
Total	443 (85,5)	75 (14,5)	

*NS: no significación

TABLA 7.

Diferencias epidemiológicas según la etiología de las pancreatitis agudas

Enfermedad	Litiásica n (%)	Etílica n (%)	Otras causas n (%)	Idiopática n (%)	Significación <i>p</i>
Sexo (%)					
Varones	138 (44,4)	67 (95,7)	19 (47,5)	56 (57,7)	< 0,01
Mujeres	173 (55,6)	3 (4,3)	21 (52,5)	41 (42,3)	
Edad (± DE)	70,5 (14,3)	47,5 (14,1)	57,1 (20,9)	63,6 (17,2)	< 0,001
Edad > 65 años (%)	221 (71,1)	11 (15,7)	15 (37,5)	52 (53,6)	< 0,001
Comorbilidad (%)	176 (56,6)	16 (22,9)	14 (35)	48 (49,5)	< 0,01
Pluripatológico (%)	68 (21,9)	1 (1,4)	3 (7,5)	18 (18,6)	< 0,01
Barthel < 60 (%)	76 (24,4)	1 (1,4)	6 (15)	22 (22,7)	< 0,05
Índice de Charlson ((± DE)	1,20 (1,4)	0,59 (1)	0,70 (1,4)	0,99 (1,2)	< 0,05

TABLA 8.
Manifestaciones clínicas según la etiología de las pancreatitis agudas

	Litiásica n (%)	Etílica n (%)	Otras causas n (%)	Idiopática n (%)	Significación <i>p</i>
Dolor abdominal severo	130 (41,8)	32 (45,7)	12 (30)	35 (36,1)	NS
Taquicardia ^a	32 (10,3)	12 (17,1)	7 (17,5)	12 (12,4)	NS
Taquipnea ^b	12 (3,9)	5 (7,1)	1 (2,5)	9 (9,3)	NS
Hipotensión arterial ^c	20 (6,5)	1 (1,4)	5 (12,5)	9 (9,3)	NS
Oliguria ^d	25 (8,1)	10 (14,3)	4 (10)	10 (10,3)	NS

^a > 100 latidos por minuto; ^b > 30 respiraciones por minuto; ^c Tensión arterial sistólica < 100 mmHg y/o diastólica < 60 mmHg; ^d diuresis mantenida de < 40 mL/hora; NS: no significativo

TABLA 9.

Parámetros sanguíneos/séricos de laboratorio según la etiología de las pancreatitis agudas.

Parámetros de Laboratorio	Litiásica (± DE)	Etílica (± DE)	Otras causas (± DE)	Idiopática (± DE)	Total (± DE)
Leucocitos (células x10 ⁹ /L)	12.421,8 (± 7.804,4)	12.941,3 (± 4.015,8)	13.157,9 (± 6.093,3)	12.270,9 (± 5.155,9)	12.517,4 (± 6.827,4)
Hematocrito (%)	40,4 (± 5,6)	44,3 (± 5,1)	38,9 (± 4,7)	41,4 (± 5,3)	41 (± 5,6)
Plaquetas (células x10 ⁹ /L)	225.823,5 (± 73.405)	238.819,7 (± 85.920)	256.702,7 (± 98.533)	222.917,2 (± 73.987)	229.514,8 (± 77.839)
Creatinina (mg/dL)	1,08 (± 0,55)	0,94 (± 0,45)	1,02 (± 0,73)	1,02 (± 0,51)	1,04 (± 0,55)
pO ₂ (mm Hg)	73,2 (± 18,2)	81,8 (± 27,8)	75,6 (± 15,9)	71,3 (± 16,7)	74,9 (± 19,6)
Exceso bases (mEq/L)	2,79 (± 3,45)	1,91 (± 1,21)	2,15 (± 2,74)	2,29 (± 1,93)	2,52 (± 2,89)
Amilasa (U/L)	1.233,4 (± 1.911,4)	561,1 (± 802)	834,3 (± 934,9)	1.441,8 (± 4.336,5)	1.159,4 (± 2532,3)
Lipasa (U/L)	15.275,4 (± 24.393,5)	6.072,5 (± 10.500,9)	8.401,9 (± 13.056,7)	9.007,9 (± 14.769,8)	12.282,7 (± 20.886,4)
Urea (mg/dL)	43,3 (± 22,3)	29,7 (± 19,8)	35,3 (± 16,3)	40,5 (± 20,5)	40,4 (± 21,6)
LDH (UI/L)	297,1 (± 154,8)	230,9 (± 94,1)	260,3 (± 126,7)	277,7 (± 149,5)	282,4 (± 146,8)
Bilirrubina total (mg/dL)	2,55 (± 2,25)	1,27 (± 0,86)	1,77 (± 1,8)	1,81 (± 2,26)	2,21 (± 2,15)
GOT (UI/L)	205,7 (± 228,8)	99,1 (± 110,7)	139,6 (± 163,7)	132,6 (± 219,8)	175,2 (± 216)
PCR (mg/dL)	9,74 (± 8,88)	13,21 (± 11,65)	10,32 (± 9,91)	10,02 (± 10,14)	10,31 (± 9,64)
Calcio (mg/dL)	8,29 (± 0,62)	8,4 (± 0,71)	8,55 (± 0,73)	8,21 (± 0,66)	8,31 (± 0,65)
Proteínas totales (g/dL)	5,97 (± 0,63)	6,03 (± 0,74)	6 (± 0,69)	5,96 (± 0,56)	5,98 (± 0,64)

pO₂: Presión parcial de oxígeno; LDH: lactico deshidrogenasa; GOT: glutamato oxalacetato transaminasa ;

PCR: proteína C reactiva

TABLA 10.
Hallazgos ecográficos de 513 pacientes con pancreatitis agudas

	n (%)	IC 95%*
Barro biliar	61 (11,9)	9,3 – 14,9
Colelitiasis	237 (46,2)	41,9 – 50,5
Coledocolitiasis	50 (9,7)	7,4 – 12,6
Dilatación de la vía biliar	72 (14,1)	11,3 – 17,3
Neoplasia vía biliar	3 (0,6)	0,2 – 1,7
Ascitis	30 (5,8)	4,1 – 8,2

*IC 95%: intervalo de confianza al 95%

TABLA 11.
Hallazgos en TAC* abdominal, según grados de Balthasar, de 318 pacientes con pancreatitis agudas

Grados Balthasar	n (%)	IC 95%**
Grado A	144 (45,3)	39,9 – 50,8
Grado B	43 (13,4)	10,1 – 17,6
Grado C	38 (11,9)	8,8 – 15,9
Grado D	42 (13,1)	9,9 – 17,3
Grado E	51 (15,9)	12,3 – 20,4

*TAC tomografía axial computerizada. **IC 95%: intervalo de confianza al 95%

TABLA 12.

Grados de Balthasar en la TAC* abdominal, según la etiología de las pancreatitis agudas

	Litiásica n (%)	Etílica n (%)	Otras causas n (%)	Idiopática n (%)
Grado A	97 (31,4)	11 (15,7)	8 (20)	28 (28,9)
Grado B	20 (6,5)	9 (12,9)	2 (5)	12 (12,4)
Grado C	19 (6,1)	11 (15,7)	3 (7,5)	5 (5,2)
Grado D	27 (8,7)	8 (11,4)	3 (7,5)	4 (4,1)
Grado E	26 (8,4)	11 (15,7)	2 (5)	12 (12,4)
No realizada	120 (38,8)	20 (28,6)	22 (55)	36 (37,1)

*TAC tomografía axial computerizada

TABLA 13.

Cuadros clínicos definitorios de evolución grave, según la etiología de las pancreatitis agudas

	Litiásica n (%)	Etílica n (%)	Otras causas n (%)	Idiopática n (%)
SDRA*	13 (4,2)	4 (5,7)	1 (2,5)	5 (5,2)
Deterioro hemodinámico	15 (4,8)	2 (2,9)	2 (5)	6 (6,2)
FMO**	16 (5,2)	3 (4,3)	2 (5)	7 (7,2)
TOTAL	22 (7,1)	6 (8,6)	3 (7,5)	8 (8,2)

*SDA: síndrome distress respiratorio del adulto. ** FMO: fracaso multiorgánico

TABLA 14.

Pancreatitis agudas complicadas, según la etiología.

	Litiásica n (%)	Etílica n (%)	Otras causas n (%)	Idiopática n (%)
Pseudoquiste pancreático	9 (2,9)	2 (2,9)	2 (5)	2 (2,1)
Necrosis infectada	8 (2,6)	4 (5,7)	0 (0)	3 (3,1)
Absceso pancreático	6 (1,9)	6 (8,6)	2 (5)	5 (5,2)
TOTAL	20 (6,5)	9 (12,9)	3 (7,5)	8 (8,2)

*SDA: síndrome distress respiratorio del adulto. ** FMO: fracaso multiorgánico

TABLA 15.
Mortalidad de las pancreatitis agudas. Análisis univariante.

	vivos n (%)	fallecidos n (%)	significación <i>p</i>
Sexo: varón	256 (53,3)	10 (66,7)	NS
Edad \pm 65 años	271 (56,5)	13 (86,7)	< 0,05
Comorbilidad	230 (47,9)	11(73,3)	NS
PA grave	14 (93,3)	20 (4,2)	< 0,001
PA complicada	32 (6,7)	2 (14,3)	NS
Causa litiásica	287 (59,8)	8 (53,3)	NS

*PA: pancreatitis aguda. **OR: Odds Ratio. *** IC95%: Intervalo de confianza al 95%
NS no significativo

Indicadores o características operativas de modelos pronósticos para predecir la gravedad de las pancreatitis agudas.

Indicador	Criterios Ranson (IC95%)	APACHE-II* (IC95%)	BISAP** (IC95%)	CTSI*** (IC95%)
Sensibilidad	68,4 (52,5-80,9)	73,7 (58-85)	61,5 (45,9-75,1)	58,6 (40,7-74,5)
Especificidad	77,5 (73,5-81)	86,4 (83-89,2)	91,4 (88,6-93,6)	88,3 (84,1-91,4)
Valor predictivo positivo	19,4 (13,6-26,9)	30,1 (21,7-40,1)	36,9 (26,2-49,1)	32,7 (21,5-46,2)
Valor predictivo negativo	96,9 (94,6-98,2)	97,6 (95,7-98,7)	96,7 (94,6-98)	95,6 (92,5-97,5)
Cociente de probabilidad positivo	3,03 (2,31-3,98)	5,42 (4,03-7,28)	7,19 (4,9-10,55)	4,99 (3,23-7,72)
Cociente de probabilidad negativo	0,41 (0,25-0,66)	0,3 (0,18-0,52)	0,42 (0,28-0,63)	0,47 (0,3-0,73)
Odds Ratio diagnóstica	7,4 (3,6-15,2)	17,8 (8,3-38,4)	17,1 (8,3-35,1)	10,6 (4,7-24,1)
Exactitud	76,8 (73-80,2)	85,5 (82,2-88,2)	89,2 (86,2-91,6)	85,6 (81,4-89)
Índice de Youden	0,5	0,6	0,5	0,5

*APACHE-II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. ** BISAP: *bedside index for severity in acute pancreatitis*
 ***CTSI: *computed tomography severity index*.

TABLA 17.

Áreas bajo la curva de diferentes modelos predictivos de gravedad de pancreatitis aguda.

Indicador	Área	IC95%	Significación p
Criterios Ranson	0,72	0,62-0,82	< 0,05
APACHE-II	0,79	0,69-0,88	< 0,05
BISAP	0,76	0,65-0,86	< 0,05
CTSI	0,73	0,62-0,84	< 0,05

*APACHE-II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.*

**BISAP: *bedside index for severity in acute pancreatitis*

***CTSI: *computed tomography severity index.*

FIGURA 5.

Curvas ROC de modelos predictivos de gravedad de las pancreatitis agudas

