



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL HÍGADO II Y PÁNCREAS

Pancreatitis aguda y sus complicaciones

M. Peláez-Luna

Profesor Asociado de Medicina - División de Investigación Facultad de Medicina - UNAM. Clínica de Páncreas - Departamento de Gastroenterología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Recibido el 27 de mayo de 2014; aceptado el 07 de julio de 2014

En la Semana de Enfermedades Digestivas de la Asociación Americana de Gastroenterología realizada en la Ciudad de Chicago, Illinois del 3 al 6 de mayo del año en curso, se presentaron en total 5246 resúmenes, 307 relacionados con trastornos pancreáticos, de los cuales 81 correspondieron a pancreatitis aguda (PA) y sus complicaciones.

Recientemente se publicaron los criterios revisados de Atlanta¹, los cuales enuncian detalladamente las definiciones de gravedad de la PA así como cada una de sus posibles complicaciones. También se han publicado guías de manejo de la pancreatitis aguda^{2,3} por lo que gran parte de la investigación y estudios en el tema están enfocados a conocer y validar estas definiciones y recomendaciones de manejo.

Fisiopatología y complicaciones

Hasta ahora, a excepción de los antiinflamatorios no esteroideos, no existen otros fármacos que prevengan el desarrollo de PA o disminuyan la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica y el número de complicaciones asociadas.

Estudios previos han demostrado que el estrés del retículo endoplásmico (RE) y la activación de la respuesta de proteínas no desdobladas (UPR) son eventos tempranos en PA experimental. Por otra parte, el regulador de respuesta de proteínas no desdobladas (IRE1) asociado a un estrés transitorio del RE mantiene un fenotipo secretor de las células

acinares, mientras que la inducción de CHOP, que es la proteína homóloga de la proteína potenciadora de unión/CCA-AT (C/EBP) se asocia con muerte celular. En un estudio para evaluar el papel de las vías UPR en el desarrollo de PA, se utilizaron ratones deficientes de BI-1 (un regulador negativo de IRE-1) a los que se les provocó PA mediante administración de ceruleína y se compararon con ratones de genotipo normal o silvestre. En los ratones silvestres se observó un incremento de BI-1 y disminución de la proteína de unión X-box 1 mediada por IRE-1 (XBP1); en cultivos celulares la inhibición de uno de los factores (XBP1) disminuyó la secreción enzimática, además de incrementarse la susceptibilidad a autofagia disfuncional y muerte celular. En los ratones deficientes de BI-1 se incrementó la expresión de sXBP1 y se redujo la activación de tripsinógeno y autofagia; la manipulación de las vías UPR representa un blanco terapéutico potencial que puede modificar y/o modular los eventos tempranos en PA⁴.

Las proteincinasas D (PKD) tienen un papel importante en la PA, pues intervienen en la activación del NF- κ b, provocan necrosis acinar así como activación intracelular de enzimas digestivas. Su disminución en expresión o su inhibición disminuye la gravedad de la PA experimental. En un modelo animal con delección de PKD3, se exploró el efecto de ésta sobre la necrosis y gravedad de la PA. Posterior a la inducción de PA con ceruleína se observó que en comparación con ratones control (genotipo silvestre), los niveles séricos de amilasa y lipasa fueron menores en el ratón sin PKD3.

Además, en este último la extensión y grado de necrosis fueron inferiores al presentarse menor vacuolización, infiltrado inflamatorio y edema, concluyendo que las PKDs tienen un papel importante en la respuesta acinar pancreática durante la PA y representan un blanco terapéutico que podría disminuir la gravedad de la pancreatitis⁵.

La renalasa es una amino oxidasa que metaboliza catecolaminas y regula la respuesta inflamatoria en el riñón y corazón. Su secreción a la sangre depende de la función renal. Debido a que la lesión renal aguda es un predictor de gravedad en la PA, se evaluaron los efectos de la renalasa y su deficiencia en la PA experimental. Se estudiaron ratones silvestres y ratones deficientes de renalasa, a los que se indujo PA con ceruleína.

En los ratones deficientes de renalasa, la activación intracelular de tripsina fue mayor, además de observarse mayor edema, mayor daño histológico, mayor infiltración de macrófagos y mayor apoptosis comparados con los ratones controles. Esto sugiere que la renalasa regula respuestas inflamatorias en la PA. Considerando que los niveles de renalasa disminuyen con la lesión renal, estos resultados otorgan fundamentos causales y ayudan a explicar las observaciones que indican que la lesión renal es un predictor importante de gravedad en pancreatitis⁶.

Terapia hídrica en pancreatitis aguda

La información a favor de que una adecuada e intensiva terapia y resucitación hídrica disminuyan la intensidad y duración del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en la PA es limitada y controversial.

Un estudio multicéntrico analizó si la administración intravenosa temprana de líquidos (primeras 24 horas) en urgencias se asocia a mejores desenlaces. Se incluyeron 423 pacientes, de los cuales a 271 (64.1%) se les administraron bolos tempranos de líquido intravenoso definidos como bolos de 500 cc o más dentro de las primeras 4 horas después del diagnóstico de PA. El promedio de administración fue 1318 ml \pm 823 ml. Este grupo se asoció con menor necesidad de apoyo nutricional; sin embargo, no hubo diferencias en los desenlaces, por lo que posiblemente no se requiere administración agresiva de líquidos intravenosos de manera temprana⁷.

Algunos estudios indican que la hidratación temprana y agresiva se asocia a secuestro de líquidos y deterioro del paciente con PA. Un estudio de 214 pacientes con PA encontró que una edad joven, etiología alcohólica y SIRS temprano son predictores independientes de secuestro de líquidos en las primeras 48 horas, lo que además se asocia con peores desenlaces como SIRS persistente (> 48 horas), falla orgánica persistente (> 48 horas) y mayor necesidad y duración de estancia en terapia intensiva⁸.

De forma retrospectiva, se comparó la cantidad de líquidos administrados en 76 pacientes con PA durante su estancia en urgencias y el primer día en hospitalización. Se determinó si desarrollaron y/o desapareció SIRS durante las primeras 24 horas de manejo en urgencias y hospitalización; posteriormente se compararon aquellos pacientes con y sin SIRS persistente (duración > 48 horas). De los 76 pacientes incluidos, 44 (57.9%) desarrollaron y/o continuaron con SIRS durante las 24 horas de ingreso y 32 (42.1%) tuvieron resolución

del SIRS. No se encontraron diferencias en la cantidad total de líquido administrado en urgencias entre los grupos (2.8 \pm 1.6 L vs. 2.4 \pm 1.3 L, $p = 0.08$). De los 44 pacientes con SIRS en las primeras 24 horas, 20 (45.4%) desarrollaron SIRS persistente. No se encontraron diferencias significativas en nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, hematocrito o líquidos administrados. Los pacientes con SIRS persistente comparados con aquellos que presentaron SIRS transitorio, requirieron más apoyo nutricional (20% vs. 0%, $p = 0.02$), tuvieron más colecciones agudas peripancreáticas (50% vs. 12.5, $p = 0.007$), más falla orgánica persistente (20% vs. 0%, $p = 0.02$) y mayor estancia hospitalaria (20.5 \pm 35.7 vs. 3.9 \pm 2.36 días, $p = 0.03$). Esto sugiere que el SIRS no se atenúa con hidratación temprana, y cuando es persistente se asocia con peores desenlaces⁹.

La depleción de volumen se asocia con los desenlaces desfavorables en PA. La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) baja se asocia a mal pronóstico en estos pacientes, pero nunca ha sido parte de una escala pronóstica. Se comparó el *Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP) con una escala de BISAP modificada, en la que el BUN se sustituyó por la eGFR en 100 pacientes con PA. El BISAP-eGFR fue superior para predecir gravedad ($p = 0.0001$) y mortalidad ($p = 0.001$) comparado con el BISAP tradicional. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del BISAP fueron menores (65%, 96%, 81%, 91%) comparado con BISAP-eGFR (95%, 96%, 87%, 99%) con precisión diagnóstica de 87% vs. 96% respectivamente. Aparentemente el reemplazo del BUN por eGFR en el BISAP mejora su precisión diagnóstica además de que los valores de eGFR pueden ayudar a planear mejor la resucitación hídrica en las primeras horas de la PA¹⁰.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Acute pancreatitis classification working group. Classification of Acute Pancreatitis—2012: Revision of the Atlanta Classification and Definitions by International Consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
2. Working group IAP/APA acute pancreatitis guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13:e1-e15.
3. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1415.
4. Waldron RT, Su HY, Gong R, et al. Attenuation of acute pancreatitis by activation of the unfolded protein response regulator, IRE-1. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6 Chicago, IL. 285.
5. Yuan J, Pandolf S. Pancreas-specific deletion of protein kinase D attenuates necrosis and severity of acute pancreatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6 Chicago, IL. Su1891.

6. Reed A, Kolodecik TR, Gorelick FS. Renalase deficiency worsens acute pancreatitis in mice. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6 Chicago, IL. Su1900.
7. de-Madaria E, Faghiih M, Rey-Riveiro M, et al. A multicenter study of early administration of intravenous fluid bolus and outcome in acute pancreatitis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6 Chicago, IL. 536.
8. Faghiih M, Afghani E, Sinha A, et al. Early predictors and outcomes of increased fluid sequestration in acute pancreatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6 Chicago, IL. M01336.
9. Faghiih M, Afghani E, Sinha A, et al. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in acute pancreatitis (AP): Outcome of early fluid therapy. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6 Chicago, IL. Mo1335.
10. Lipinski M, Rydzewska G. BISAP-eGFR could improve prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. EGFR-play the trump card. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6 Chicago, IL. Mo1326.