
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“PANCREATITIS AGUDA. DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO.
ESTUDIO INMUNOCROMATOGRÁFICO DEL
TRIPSINÓGENO 2 URINARIO”**

Trabajo de Tesis para optar al título de Doctor en
Medicina y Cirugía

Sr. Médico Edgardo Juan Bettucci

Córdoba - República Argentina

Año 2008

Director de Tesis

Profesor Doctor: Carlos Antonio Hernández

Comisión de Tesis

Profesor Doctor: Pedro Antonio Pérez Giménez

Profesor Doctor: Pedro José Pizarro

Dedicatoria

A mi esposa

A mis hijos

A mis padres

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a los integrantes de la comisión de tesis; con especial mención a mi director el Prof. Dr. Carlos A. Hernández, persona que me ha motivado a realizar este trabajo, por su dedicación, conocimientos y aportes brindados y el espíritu docente que en él nunca cesa.

A los Profesores Doctores Pedro Pizarro y Pedro Pérez Giménez, quienes sirvieron de guía y aportaron su experiencia en la elaboración del presente trabajo.

Un especial agradecimiento a los Profesores Doctores Eduardo Ruggeri, Rafael Amuchástegui y César Aranega, quienes incentivaron la senda de la investigación y publicación científica durante mi formación.

Al Prof. Dr. Ricardo Chéroles, Jefe del Área Quirúrgica, Sala 4-6, del Hospital Nacional de Clínicas que me permitió llevar a acabo la investigación.

Al Laboratorio Central del Hospital Nacional de Clínicas, Universidad Nacional de Córdoba, en las figuras del Dr. Gustavo Diserio y Dra. Emilia Menso de Ezcurra, mi agradecimiento, a ellas y a sus miembros.

Al Sr. Méd. Osvaldo Gandolfo (Director), Sr. Méd. Luis Leiggener (Jefe de Terapia Intensiva), Sra. Méd. Nora Fuentes (Servicio de Terapia Intensiva), Bioq. María C. Sartori y Bioq. Susana Ardiles (Laboratorio), del Hospital Referencial Área Vicente Agüero de Jesús María por su colaboración en este trabajo.

Mi reconocimiento a profesores, médicos, docentes y no docentes de Cirugía 4-6, Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, y todos aquellos que de una forma u otra colaboraron en la realización del presente trabajo. A todos ellos mi reconocimiento.

Artículo 30:
«LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON
LAS OPINIONES DE ESTA TESIS».

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS	25
Materiales	26
Métodos	35
CAPÍTULO 3: RESULTADOS	40
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN	50
CONCLUSIONES	79
BIBLIOGRAFÍA	80
ANEXO: CERTIFICADOS	92

RESUMEN

Introducción: Se realiza una reseña de las formas de presentación del cuadro de pancreatitis aguda, cuando ingresa un paciente al servicio de emergencias de nuestro hospital con dolor de abdomen superior y sospecha clínica de PA.

Objetivo: Determinar en forma rápida la concentración semi-cuantitativa del tripsinógeno aniónico urinario y compararla contra los valores tomados de una serie de estudios clásicos realizados simultáneamente al ingreso y durante la evolución.

Material y Método: Se estudiaron 53 pacientes con diagnóstico presuntivo clínico de pancreatitis aguda edematosa y 7 con pancreatitis necrotizante. En todos ellos se realizaron al ingreso los siguientes estudios: laboratorio de rutina, hepatograma, amilasemia, proteína "C" reactiva, ecografía bilio-pancreática, radiografía de tórax y determinación semi-cuantitativa de la concentración de tripsinógeno aniónico urinario con el Actim test® (Medix-Biochemica), en pequeñas muestras obtenidas por sondaje vesical. Se realizó tomografía computada con contraste oral y endovenoso en las formas necrotizantes y en las edematosas con dudas sobre su grado de compromiso.

Resultados: Con la determinación del tripsinógeno aniónico urinario, a los 5 minutos se obtuvo el diagnóstico de pancreatitis aguda con un valor predictivo negativo de 93,75%, un valor predictivo positivo de 88,64%, una sensibilidad del 97,50% (vs. criterios 92,5%, amilasa 90,24% y TC 72,5%) y una especificidad del 75% (vs. criterios 30%, amilasa 21,05%, TC 75%). En las formas graves, la positividad de la tira reactiva apareció antes del minuto.

El suero lactescente de las pancreatitis por hiperlipidemia no alteró los resultados de la prueba. También fue útil en las pancreatitis de reciente comienzo con valores enzimáticos en sangre cercanos a los normales.

La determinación permitió iniciar el tratamiento temprano más adecuado, disminuyendo el número espectacular de pancreatitis edematosas (mortalidad 1 al 5%) que evolucionen a PA necrotizantes estériles (mortalidad: 10-15%) o a las formas infectadas (mortalidad: 40%).

CONCLUSIONES:

1. En nuestro estudio, la determinación semi-cuantitativa de la concentración del tripsinógeno aniónico urinario, resultó ser el método más útil para el diagnóstico diferencial de las pancreatitis agudas.

2. Por su rapidez, grado de certeza para evaluar la evolución y el pronóstico de los pacientes basado en la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del método, éste resultó ser el de mayor certeza comparado contra los otros métodos estudiados.

3. Se trata de un método ideal para emplear en los servicios de emergencia ya que permite llegar a un diagnóstico diferencial rápido, oportuno y de bajo costo. Creemos que con su utilización rutinaria disminuirán las cifras de morbi-mortalidad y el tiempo de internación, mejorando significativamente los índices de costo-beneficio en nuestro medio.

SUMMARY

Introduction: we make a summary of the modes of presentation of acute pancreatitis when a patient with pain in the upper abdomen and clinical suspicion of acute pancreatitis is admitted to the emergency room of our hospital.

Aim: to determine quickly the semi-quantitative concentration of urinary anion trypsinogen and to compare it to the results obtained from a series of standard tests performed simultaneously on admission and during evolution.

Materials and method: we studied 53 patients with presumed clinical diagnosis of acute edematous pancreatitis and 7 with necrotizing pancreatitis. The following tests were performed on admission in all of them: routine laboratory tests, hepatogram, amylasemia, reactive protein C, biliopancreatic ultrasonography, chest x-rays and semi-quantitative determination of urinary anion trypsinogen concentration with Actim test® (Medix-Biochemica), in small samples obtained with vesical probe. We performed computed tomography with oral contrast and intravenous contrast in the necrotizing forms and edematous forms in doubt as to their involvement.

Results: with the determination of urinary anion trypsinogen, we obtained in 5 minutes the diagnosis of acute pancreatitis with a negative predictive value of 93,75%, a positive predictive value of 88,64%, a sensitivity of 97,50% (vs. criteria 92,5%, amylase 90,24% y TC 72,5%) and a specificity of 75% (vs. criteria 30%, amylase 21,05%, TC 75%). In the severe forms, the positivity of the reactive strip appeared before one minute.

Latescent serum of pancreatitis by hyperlipidemia did not alter the results of the test. It was also useful in recent onset pancreatitis with serum enzyme levels near normal.

The determination helped us begin the more adequate early treatment, lowering the evolution of the expected number of edematous pancreatitis (1-5% mortality) to sterile necrotizing acute pancreatitis (10-15% mortality) or to infected forms (40% mortality).

CONCLUSIONS:

1. in our study, the semi-quantitative determination of urinary anion trypsinogen proved to be the most useful method for the differential diagnosis of acute pancreatitis.

2. Because of its rapidity and certainty rate to assess the patients' evolution and prognosis based on the sensitivity, specificity and predictive values of the method, it proved to be the most certain compared to other studied methods.

3. It is an ideal method to use in the emergency services since it helps to reach a rapid and low cost differential diagnosis. We believe its customary use will help to lower morbidity, mortality and hospital stay, improving significantly cost-benefit rates in our environment.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

La pancreatitis aguda (PA), descrita hace más de un siglo por Reinald Fritz, es un proceso inflamatorio agudo no bacteriano del páncreas capaz de afectar en forma variable a otros tejidos regionales o sistemas orgánicos distantes. Hasta el día de hoy, la PA está asociada con una mortalidad y una morbilidad significativas. Se trata de una enfermedad frecuente en los servicios de urgencias hospitalarias, constituyendo el 0,15% al 1% de los diagnósticos de los grandes hospitales.⁽²²⁾

Se caracteriza clínicamente por presentar dolor de abdomen superior acompañado de elevación de la actividad enzimática pancreática ecébica tres o más veces por sobre el valor normal en el plasma, orina u otros fluidos orgánicos.⁽⁵³⁾

El proceso es generalmente el resultado de una inflamación aguda edematosa del páncreas de curso leve que se resuelve con “*restitutio ad integrum*” de la glándula pancreática. En aproximadamente un 15% de los casos se presenta como una forma necrotizante grave que evoluciona con un período de hospitalización prolongado que puede llegar a terminar con la muerte del paciente en el 20 al 40% de los casos.⁽⁵⁷⁾

Según el Simposio Internacional de Atlanta, se define a la PA intersticial o edematosa como a una forma moderada y autolimitada de pancreatitis, caracterizada por edema intersticial con una respuesta inflamatoria aguda, sin necrosis ni complicaciones locales o manifestaciones sistémicas ni fallas orgánicas y a la Pancreatitis Necrotizante, como a una forma severa de pancreatitis aguda caracterizada por necrosis tisular locorregional con manifestaciones sistémicas de falla respiratoria, renal, cardíaca u otras.^(19, 182) Las áreas de necrosis generalmente se forman entre la 3ra. y la 4ta. semana de evolución.^(30,36) La incidencia de la PA parece haberse

incrementado en los últimos años y en la mayoría de las series comunicadas en el mundo occidental se encuentra entre el 3 y 5% de las causas de abdomen agudo.⁽¹⁵⁾

En Dinamarca y EE.UU. la incidencia de la PA varía entre 4,8 a 24,2 cada 100.000 pacientes.⁽⁵³⁾ El 5% de las litiasis Biliar van hacer una PA y el 70 al 80% de ellas se relacionan con alguna de las formas de la litiasis biliar. En más del 90% de las PA inducidas por cálculos biliares, la terminación bilio-pancreática de los conductos colédoco y Wirsung en el duodeno se hará a través de un conducto bilio-pancreático común de corta longitud (CBPC).⁽¹⁷⁷⁾ El 50% de las mujeres y el 20% de la población >50 años presentan alguna de las formas de litiasis biliar.⁽⁶⁾ Más del 50% de los pacientes con diabetes mellitus hará una litiasis biliar después de los 40 años.^(51, 107)

La relación hombres / mujeres oscila entre 1/0,3 y 1/5,6 en función de las series consideradas y según sea el alcoholismo o la litiasis biliar la etiología más frecuente. La edad de presentación media se sitúa alrededor de los 55 años, encontrándose la mayoría entre los 30 y 70 años. Cuando la causa es alcohólica, su edad promedio es entre 30 y 40 años; en cambio en la de origen litiásico entre los 40 y 60 años de edad.⁽¹²⁴⁾

No obstante, puede verse a cualquier edad aunque es rara en la infancia. La mortalidad global alcanza al 10% en las pancreatitis alcohólicas y en las litiásicas del 10 al 25%⁽⁵²⁾. En la etiología de la PA se han involucrados numerosos factores (Tabla 1).

Los pacientes portadores de litiasis biliar tienen un 5% de posibilidades de desarrollar pancreatitis aguda. La mayoría de los casos (40% a 80%) se presenta en pacientes con litiasis biliar o con antecedentes de ingestión excesiva de alcohol.⁽⁷⁸⁾ En un 10% más se identifican algunos de los restantes factores etiológicos propuestos.^(20,27,35,48,91,144,166,91,192,199) Finalmente, en una proporción que oscila entre el 8% y el 20% de los casos no se encuentra

ninguna explicación causal. Entre estas pancreatitis consideradas como idiopáticas, muchas veces recurrentes, es posible encontrar cada vez con mayor frecuencia alteraciones que permiten encuadrarlas dentro de las de origen biliar.⁽⁹⁸⁾

La relación de la litiasis biliar y el alcohol con la PA está claramente establecida, aunque se desconozcan los mecanismos íntimos por los que se activan las enzimas pancreáticas. La mayor o menor incidencia de una u otra causa responde con frecuencia al área geográfica o la comunidad a que pertenecen los enfermos. Así, en EE.UU. y los países del norte de Europa suele dominar el alcoholismo, en Francia y Reino Unido se observa un ligero predominio de la litiasis biliar, mientras que en España y sobre todo Sudamérica, la litiasis constituye con mucho la causa más frecuente.

En enfermos operados por litiasis biliar se encontraron cálculos en las heces en un 11% de los casos; sin embargo, en los pacientes que tenían una PA de ese origen, los cálculos en heces llegaron hasta un 80% a 90%.⁽¹⁾ Además, en estos pacientes se presentaron más anomalías anatómicas en la vía biliar, los cálculos fueron preferentemente más pequeños y numerosos y el reflujo hacia el conducto pancreático del contraste inyectado en la vía biliar principal durante la colangiografía fue cuatro veces mayor.

Sólo el 3% al 7% de los pacientes con cálculos biliares desarrollan pancreatitis. El riesgo de PA debido a la presencia de cálculos biliares es relativamente mayor en los hombres (14 a 35%, vs. mujeres: 12-25%). Sin embargo, un mayor número de mujeres presenta PA por litiasis biliar porque los cálculos biliares son más frecuentes en ellas.⁽¹²⁷⁾ La PA es más frecuente cuando los cálculos son <5 mm de diámetro.⁽³⁷⁾

TABLA 1: ETIOLOGÍAS DE LA PANCREATITIS AGUDA^(7, 1)

Colelitiasis y Abuso de alcohol (agudo y crónico)	40-80%
Restantes	10-20%
Postoperatoria (cirugía abdominal y by-pass aortocoronario)	
CPRE	Traumatismos (abdominales no penetrantes).
Metabólicas	Hipertrigliceridemia.
Deficiencia de CII apoproteína	Hipercalcemia.
Insuficiencia Renal	Transplante renal.
Embarazo	Pancreatitis Hereditaria.
Infecciones	Virus: parotiditis, hepatitis, rubeola.
Otros virus: Cosackievirus, echovirus	Ascariasis.
Micoplasma tuberculosis	Salmonella tiphys
Helicobacter pylori	SIDA.
Fármacos	Trastornos del tej.conectivo con vasculitis.
Lupus eritematoso sistémico	Angeitis necrotizante.
Púrpura trombocitopénica trombótica	Úlcera péptica penetrante.
Obstrucción de la Ampolla de Vater	Enteritis regional.
Divertículo duodenal	Tu pancreáticos: primarios y secundarios.
Páncreas dividido	Sarcoidosis.
Mieloma múltiple	Hemocromatosis
Hereditarias: autosómica dominante, >10 años, cursan con aminoaciduria (50%)	

Se han propuesto distintas teorías para tratar de explicar la patogenia de las PA inducidas por cálculos biliares:

PA por **oclusión del Wirsung proximal**. En el curso de 1901 Eugene Lindsay Opie publicó por separado el informe de dos autopsias de pacientes fallecidos por pancreatitis aguda necro-hemorrágica de origen biliar.

En el primer caso, el menos conocido, un cálculo ubicado en el colédoco había ocluido por compresión extrínseca la salida del conducto de Wirsung, sin ocluir la vía biliar principal. De esta manera, la secreción pancreática exócrina se veía absolutamente imposibilitada de abandonar el páncreas a través de su salida natural. Opie propuso a la disminución o anulación de la secreción pancreática por obstáculo mecánico como factor desencadenante de la P.A.B.^(103,179)

PA por **reflujo bilio-pancreático**. En el segundo caso Opie encontró un pequeño cálculo impactado en la papila de Vater (C.B.P.C.) y por detrás de

él al conducto colédoco y al conducto de Wirsung ampliamente comunicados entre sí a través de la unión bilio-pancreática. A la unión entre ambos sistemas (**orificio**) la denominó de manera poco feliz como “canal común”⁽¹⁶²⁾, sugiriendo que a través de él la bilis había penetrado en el páncreas desencadenando la PA.^(16,25,122)

PA por **reflujo páncreo-biliar**. La mayor parte de los pacientes con pancreatitis aguda inducida por cálculos biliares posee anatómicamente un conducto bilio-pancreático común (CBPC).^(31,39,43,54,66,67,101,102,105,108,122,135,151,164,184,187,190).

En estos pacientes se ha demostrado la existencia de una estenosis del CBPC inducida por la migración de cálculos biliares hacia duodeno.^(43,103,181) También se ha demostrado que la estenosis del CBPC produce un reflujo páncreo-biliar (RPB) masivo post-prandial de fermentos pancreáticos exócrinos hacia la vía biliar principal.⁽¹⁰³⁾

En la bilis tomada de un drenaje en «T» (durante el post operatorio normal de pacientes operados de distintas patologías originadas por litiasis biliar), se registró una alta actividad de amilasas e iso-amilasas tipo P⁽¹⁹⁸⁾ y una alta concentración de tripsinógeno post estimulación con comida de prueba, solo en aquellos pacientes que habían padecido una PA inducida por cálculos biliares.⁽⁶⁷⁾

Fundados en estos hechos, se propuso que el pasaje de cálculos a través del árbol biliar produce estenosis y no insuficiencia del esfínter de Oddi, facilitando la regurgitación masiva de jugo pancreático dentro del árbol biliar, sin pasar por duodeno, a través de una unión bilio-pancreática permeable (el **orificio** de comunicación inter bilio-pancreático poco felizmente llamado “**canal común**” por Opie).^(139,162)

El reflujo quedará atrapado dentro del árbol biliar mezclándose con la bilis durante tanto tiempo cuanto la estasis bilio-pancreática generada por

la estenosis del CBPC dure.^(54,67,164,173,184,187) La activación del tripsinógeno del RPB atrapado dentro del árbol biliar estenótico se produciría por acción de la enteroquinasa eliminada catalíticamente activa con la bilis a través del circuito entero-hepático y por auto-catálisis. Así, los fermentos activados avanzarían por vía canalicular retrógrada ingresando al páncreas por la comunicación bilio-pancreática permeable, para lesionarlo.^(66,67,90,102,105)

La concentración de la enteroquinasa biliar catalíticamente activa aumenta considerablemente durante la estasis bilio-pancreática de animales y del ser humano.^(54,67,164,173,184,187) La activación del tripsinógeno por acción de una molécula de enteroquinasa en el árbol biliar genera una molécula de tripsina catalíticamente activa y una molécula del Péptido de Activación del Tripsinógeno (TAP), la que se eliminará luego por orina.^(130,185)

La tripsina producida por la activación del tripsinógeno es inmediatamente atacada por las anti-proteasas que procuran inhibirla acoplándose a ella. Si la acción defensiva de las anti-proteasas se extingue consumida por la excesiva oferta de tripsina activa, entonces se podrá iniciar la “cascada enzimática” dentro del árbol biliar estásico a partir de moléculas libres de tripsina que aún permanecen activas. Recién entonces la tripsina y el resto de las proteasas activas atacarán al epitelio biliar desnudándolo de las mucoproteínas que le protegen y sometiéndolo a la acción deletérea de las sales biliares, de la liso-lecitina, de las citoquinas y de la propia tripsina activa que se generan durante este proceso. Si esta acción se ejerce con intensidad durante el tiempo suficiente se puede llegar a ocasionar colecistitis, cistiquitis, hepatitis y hépato-coledocitis enzimáticas agudas con participación de las paredes de los órganos atacados.

Estos hechos suceden preferentemente dentro de la vesícula biliar estásica con mucosa biliar funcionando capaz de concentrar los agentes enzimáticos, las sales biliares y las citoquinas retenidos en su interior quienes

en definitiva serán los responsables de la agresión.^(39,135) Favorecida por la estasis bilio-pancreática la activación de pro-enzimas se puede transmitir luego de manera retrógrada a la vía biliar principal intra y extra-hepática y finalmente al conducto pancreático principal a través de la unión bilio-pancreática, siempre que esta se mantenga permeable y allí podrían lesionar el epitelio pancreático de la misma manera que lo hicieran con el epitelio biliar.^(66,67,90,102,105) Esto está soportado por el hecho de que las pancreatitis agudas inducidas por cálculos biliares suelen comenzar preferentemente en la cabeza del órgano con lesiones próximas a los grandes conductos pancreáticos que luego pueden extenderse al eje conjuntivo-vascular y al resto del parénquima.^(102,105) Además, es muy importante el hecho de que la colecistectomía interrumpe este círculo patogénico constituyéndose en su mejor profilaxis.^(66,67,102,105) También la papiloesfinterotomía endoscópica, ejecutada antes de las 72 h de comienzo de la PA⁽¹⁶¹⁾, puede hacer desaparecer la estenosis del CBPC eliminando de esta manera el RPB origen del mecanismo patogénico descrito.

PA por **reflujo duodeno-pancreático**. La ligadura experimental del duodeno, por encima y por debajo de la papila de Vater, produce un asa cerrada que puede elevar la presión intraduodenal lo suficiente como para que su contenido pase retrógradamente a través del C.B.P.C. insuficiente ingresando al colédoco y al páncreas para lesionarles. Autores franceses propusieron que el reflujo del contenido duodenal a través del un esfínter incompetente podría ser el evento principal desencadenante de la P.A.B.^(149,171) No obstante, esta propuesta patogénica ha sido desestimada de manera definitiva.^(67,122)

PA **Alcohólica**. Se han propuesto diferentes vías por las cuales el alcohol podría inducir una PA: el etanol o sus metabolitos, fundamentalmente el acetaldehído, actuarían por acción tóxica directa sobre la célula pancreática⁽⁸⁷⁾; el alcohol provocaría hipersecreción, aumento de presión en el conducto pancreático por espasmo o edema del esfínter de Oddi e incluso por

obstrucción debida a precipitados proteicos, mecanismos que causarían la disrupción de los conductillos pancreáticos y el paso de enzimas al intersticio glandular⁽⁴⁷⁾; las alteraciones de los lípidos secundarias al alcoholismo darían lugar a altas concentraciones en el páncreas de ácidos grasos libres que lesionarían las células por acción tóxica directa⁽⁸⁷⁾ y el alcohol aumentaría la síntesis de enzimas digestivas y lisosómicas por parte de las células acinares pancreáticas⁽²⁾.

Existen procesos autofágicos que forman parte del proceso de la PA; el páncreas secreta tripsina que es la encargada de iniciar la “cascada enzimática” poniendo en marcha el resto de los zimógenos. La tripsina, quimotripsina, amilasas, carboxipeptidasas a y b y elastasas, desempeñan un papel esencial al hidrolizar las fibras de elastina del tejido conectivo favoreciendo la difusión del proceso proteolítico y colaborando en la destrucción de las paredes vasculares.

A través de la necrosis grasa, la lipasa y colipasa generan ácidos grasos libres con efectos tóxicos sobre las células acinares; la fosfolipasa A2 facilita la destrucción de las membranas celulares y la necrosis parenquimatosa. El resultado de esta cadena es la coagulación y muerte celular, lesión vascular con desarrollo de hemorragias y fenómenos trombóticos y la posible extensión del proceso a las estructuras peripancreáticas. La necrosis de amplias zonas del páncreas, de la grasa que lo rodea y en muchos casos de otras estructuras contiguas, se comporta de forma similar a una gran quemadura con la consiguiente exudación y la pérdida de proteínas y líquidos.

Esta expoliación de fluidos guarda relación con la gravedad del proceso y desempeña un papel decisivo en los trastornos hipovolémicos y el shock de las pancreatitis. La generación de ácidos grasos libres con acción citotóxica directa guarda proporción con la extensión de la necrosis grasa, hecho que se ha relacionado con la mayor mortalidad de la pancreatitis cuando incide sobre enfermos obesos.⁽¹²⁰⁾

La actividad proteolítica en suero, retroperitoneo y cavidad peritoneal pone en marcha otros sistemas humorales como el del complemento, cininacalicroína, coagulación y fibrinólisis, mientras que la fosfolipasa A favorece la liberación de histamina por los mastocitos. Las sustancias generadas son fundamentales en el desarrollo de las complicaciones multiorgánicas que acompañan a las pancreatitis graves.^(57,170,201.) La α -2-macroglobulina producida en el hígado, fibroblastos y macrófagos, es un potente inhibidor de las enzimas proteolíticas (tripsina, trombina, elastasa y calicroína). Normalmente éste y otros inhibidores proteolíticos como la α -1-antitripsina se detectan en el plasma, jugo pancreático y diversos tejidos del organismo; en las pancreatitis graves disminuyen las anti-tripsinas y al no ser neutralizada, la tripsina intra-acinar produce un importante daño del citoesqueleto celular.

La investigación ha permitido encontrar inhibidores proteolíticos como el mesilato de gabexato y la somatostatina.⁽²⁶⁾ La interleucina 1, el factor activador de plaquetas y el factor de necrosis tumoral son proteínas de bajo peso molecular. En la pancreatitis aguda ellos inducen a la transducción de otros factores dañinos como el óxido nítrico, radicales libres y otras interleucinas, todos estos agentes responsables de diversas alteraciones observadas en las pancreatitis graves como: fiebre, falla circulatoria, distrés respiratorio del adulto, falla hepática, trastornos de coagulación e insuficiencia renal; se investiga en búsqueda de agentes efectivos para contrarrestar la actividad de las citocinas en los eventos intracelulares y de otros factores capaces de aminorar la respuesta inflamatoria sistémica.⁽⁸⁸⁾

Bajo el punto de vista anátomo-patológico se aceptan dos formas de pancreatitis aguda, la edematosa o intersticial y la necrotizante: ellas constituyen en realidad fases sucesivas de una misma enfermedad difíciles de distinguir clínicamente. La etapa edematosa responde a una situación de menor gravedad que puede progresar o no hacia la necrosis. La necrosis se

asocia a formas clínicas más graves tanto en el periodo inicial de la enfermedad por su tendencia a presentar complicaciones sistémicas, como en el más tardío por la mayor incidencia de complicaciones locales.

En la forma edematosa o intersticial, el páncreas aparece de mayor tamaño y menor consistencia que lo normal. Histológicamente se observa edema intersticial con infiltración inflamatoria polimorfonuclear, así como necrosis de la grasa pancreática y peripancreática, generalmente en focos, lo que constituye el hallazgo más significativo.

En la forma necrotizante, el páncreas muestra áreas blanco-grisáceas friables. La esteatonecrosis glandular y periglandular es más intensa, se acompaña en la mitad de los casos de zonas de hemorragia y puede extenderse a estructuras anatómicas vecinas como mesenterio, epiplón y vísceras contiguas. Microscópicamente, los fenómenos inflamatorios son mucho más intensos y las células acinares muestran aspecto esmerilado y necrosis coagulativa, destruyéndose incluso la estructura normal del parénquima. Los vasos muestran necrosis parietal y fenómenos trombóticos que ocasionan, secundariamente, áreas de hemorragia.⁽⁸⁶⁾

El cuadro clínico de los pacientes con pancreatitis leves es benigno con mínimas alteraciones de los parámetros vitales. Los pacientes con PA grave tienen un estado general comprometido con trastornos circulatorios y disminución de la volemia. No existe sintomatología ni signología exclusiva o patognomónica de la pancreatitis aguda.⁽¹⁵⁴⁾

El dolor abdominal es el síntoma capital: de instalación súbita, se intensifica rápidamente para mantenerse casi invariable durante dos o tres días y disminuir después de forma progresiva. Es de carácter continuo y se localiza con preferencia en epigastrio, donde queda fijo o se propaga a uno o ambos hipocondrios, espalda o zona periumbilical. Sólo a veces el dolor adquiere la clásica distribución en cinturón. A veces se propaga a la región

precordial simulando un infarto agudo de miocardio.

En general, la posición vertical del paciente mejora el dolor en relación al experimentado en posición decúbito dorsal sobre la horizontal. La posición supina puede aumentar el dolor que disminuye cuando se sientan o inclinan hacia adelante. Los analgésicos de uso habitual no suelen tener mayor efecto. Hay vómitos en más del 80% de los casos e íleo intestinal delgado desde el inicio, ocasionalmente hay diarrea, hematemesis, mareos, hipo o cuadros confusionales.

En las PA graves el cuadro clínico se ve dominado por los vómitos, síntomas de manifestaciones sistémicas, shock o descompensación cetoacidótica sin causa aparente. No suele existir relación entre la intensidad del dolor y los hallazgos de la exploración abdominal, el dolor a la palpación en epigastrio es un hecho constante y con frecuencia se percibe sensación de ocupación o empastamiento a ese nivel o incluso una masa epigástrica en el 10% de los casos. La pared abdominal está más o menos tensa, o con defensa, pero sin signos de reacción peritoneal claros.

Los ruidos intestinales son escasos o están ausentes. La tercera parte de los enfermos presentan ictericia por litiasis o edema del colédoco distal, la que asociada con fiebre en picos sugiere la asociación de un cuadro colangítico al de la PA. La rubicundez facial está relacionada con la liberación de histamina y otras sustancias vaso activas. En los casos graves, el compromiso hemodinámico es evidente, con hipotensión, taquicardia o incluso shock establecido, también están presentes la taquipnea incluyendo distrés respiratorio y derrame pleural izquierdo (10% de los casos); los signos de insuficiencia cardíaca y confusión mental expresa un compromiso multisistémico. Las equimosis abdominales o manchas azuladas en la región periumbilical (signo de Cullen) o en los flancos (signo de Gray-Turner) se ven en 1% al 3% de los casos. No es infrecuente constatar signos de tetania

(Chevostek-Trousseau) o trastornos neurológicos como confusión, alucinaciones, delirio. Las necrosis grasas subcutáneas son infrecuentes.

TABLA 2: SÍNTOMAS Y SIGNOS MÁS FRECUENTES⁽¹⁶⁹⁾

Dolor abdominal	85-100%
Náuseas y vómitos	54-92%
Anorexia	83%
Masa abdominal	6-20%
Ileo	50-80%
Fiebre	12-80%

Las pruebas de Laboratorio asociadas al diagnóstico-pronóstico de la PA son numerosas. El dosaje de la actividad amilolítica sérica fue descrita originariamente por Elman en 1927.⁽⁴¹⁾ En las personas sanas el páncreas segrega un 40-45% de la amilasa del suero (P-isoamilasa) y las glándulas salivales el restante 55-60% (S-isoamilasa).⁽¹⁹⁸⁾

La P-amilasa tiene una vida media de 10 h, bajo peso molecular y se origina exclusivamente en el páncreas mientras que las S-amilasas tienen alto peso molecular y se originan en diversos lugares como las trompas de Falopio, los ovarios, la próstata, las glándulas salivales, el intestino, el pulmón la próstata, el hígado, etc., por lo que procesos inflamatorios desarrollados en estos órganos pueden provocar elevaciones de las cifras de S-amilasas pero no de P-amilasas. La prueba de la actividad amilásica sérica total se realiza frecuentemente para verificar PA rápidamente y a bajo costo. Dentro de las 6-12 h del ataque la amilasa se eleva y elimina rápidamente, por vía renal. Aumenta en el 75% de los pacientes durante las primeras 24 h y permanece alta durante 3-5 días en los ataques no complicados. La amilasa total en suero puede ser normal o hallarse levemente aumentada en una pancreatitis fatal, un ataque leve o un ataque superpuesto a una pancreatitis crónica, debido a que el páncreas posee en estos casos poco tejido acinar funcional.⁽¹⁸³⁾ La

amilasa pancreática sérica está elevada en la pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia pero es imposible determinarla en el suero por la lactecencia del mismo.^(48,141) La hiperamilasemia es inespecífica, porque se encuentra en muchos otros cuadros además de la pancreatitis aguda.^(76,125,167) Un 50% de los pacientes con amilasa sérica total alta pueden no tener enfermedad pancreática.⁽¹⁸³⁾ En la pancreatitis aguda la actividad amilolítica del suero se eleva tres o más veces por encima del límite superior del dosaje normal.^(56,175)

TABLA 3: CAUSAS DE AUMENTO DE LA ACTIVIDAD DE LA AMILASA EN SUERO

Enfermedades pancreáticas:	
- Pancreatitis aguda (PA)	- Complicaciones de la PA
- Exacerbación de la pancreatitis crónica	- Tumores y quistes pancreáticos
Otras enfermedades intraabdominales graves:	
- Colecistitis aguda	- Obstrucción del colédoco
- Perforación de vísceras huecas	- Isquemia o infarto intestinal
- Obstrucción intestinal	- Apendicitis aguda
- Embarazo ectópico roto	- Salpingitis aguda
Enfermedades de las glándulas salivales:	
- Paperas	- Efectos del alcohol
- Tumores:	
- Quiste de ovario	- Cistoadenoma papilar de ovario
- Carcinoma de pulmón	
Insuficiencia renal:	
- Macroamilasemia	
Misceláneas:	
- Morfina	- Endoscopia
- Estenosis o espasmo del E. de Oddi	- Anorexia nervosa
- Traumatismos de cráneo	- Hemorragia intracraneana
- Cetoacidosis diabética	- SIDA

La sensibilidad de la lipasa es similar a la de la amilasa sérica y va desde el 85% al 95%,^(3,106) aunque pareciera ser más específica que ella porque casi toda la lipasa es producida en el páncreas. La lipasa es normal cuando hay macro-amilasemia de origen extrapancreática. La lipasa sérica siempre

es alta el primer día de la enfermedad y permanece elevada más tiempo que la amilasa.⁽⁵⁸⁾

La especificidad de la determinación de lipasa adolece de los mismos problemas que la determinación de amilasa. La lipasa sérica puede aumentar significativamente en la insuficiencia renal grave.⁽¹⁷⁶⁾ Algunos autores prefieren la determinación de lipasa a la de amilasa porque es igual de sensible y más específica.⁽⁵⁶⁾

Finalmente, pueden existir PA con valores normales de lipasemia o valores mayores donde la magnitud de la elevación no se correlaciona con la gravedad de la pancreatitis.⁽¹⁹⁶⁾ Durante la PA, otras pro-enzimas y enzimas digestivas pancreáticas además de la amilasa, la lipasa y la tripsina, pasan a la circulación sistémica; su determinación en distintos fluidos corporales ha sido utilizada para realizar apreciaciones diagnóstico-pronósticas.

Las más estudiadas han sido la fosfolipasa A2,⁽¹²³⁾ la carboxipeptidasa A, la colipasa, la elastasa o la ribonucleasa; ninguna de ellas sola o en combinación son mejores que la determinación individual o asociada de la amilasa o la lipasa séricas.⁽¹⁸³⁾

El clivaje del extremo distal de la molécula de tripsinógeno por acción de la enteroquinasa produce una molécula de tripsina y otra del péptido de activación del tripsinógeno (TAP), utilizable como marcador temprano de PA en suero y orina, aunque su realización no se ha extendido.

En la PA muchas proteínas no enzimáticas se encuentran sobreexpresadas; la proteína asociada con la pancreatitis (PAP) y la proteína pancreática específica (PPE) aumentan en la PA.^(73,148) El péptido de la activación de la careboxipeptidasa (CAPAP) ha sido estudiado a nivel experimental, debiendo todavía ser evaluada por estudios clínicos controlados para determinar su capacidad como marcador de severidad en la PA.^(6,36,112) La PA se inicia como un proceso autodigestivo dentro de la glándula que resulta de

la activación prematura de zimógenos que origina daño de la célula acinar, con edema e inflamación.⁽⁹⁷⁾

También contribuye a ello la agresión oxidativa, la disrupción de la microcirculación pancreática y la liberación de citocinas inflamatorias. Los responsables de estas acciones han sido considerados como predictores de gravedad en la PA pero, su limitación clínica está dada por la escasa accesibilidad de estas técnicas para la práctica rutinaria.⁽⁴⁹⁾ La elastasa del Polimorfonuclear está elevada en las primeras 24 h en los pacientes con PA grave donde se encuentra en concentraciones $>200 \mu\text{g/dL}$.⁽¹¹¹⁾ Uno de los marcadores actuales más considerados en la PA es la **Proteína “C” Reactiva (PCR)**; sintetizada en el hepatocito, su principal papel es reconocer materiales autógenos potencialmente tóxicos liberados al plasma desde tejidos dañados, para unirlos y detoxicarlos.⁽¹⁵²⁾

Se detectan niveles elevados de PCR a las 8 h de iniciado el proceso los que alcanzan su pico máximo entre las 24-48 h; posiblemente sea el reactante de fase aguda más estudiado.⁽²⁰²⁾ Con niveles de corte $>15 \text{ mg/L}$ presenta a las 48 h una sensibilidad del 86% y una especificidad del 61%, un valor predictivo positivo del 37% y un valor predictivo negativo del 94%.

La PCR es de ayuda en el pronóstico de gravedad de la enfermedad solo después de las 48 h de evolución.^(146,160,195,202) Otros péptidos como el fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno, fibronectina, antitrombina III, albúmina, α -2macroglobulina y Factores V y VIII de la coagulación han sido estudiados así como las interleucinas (IL-6, IL-8, IL-10),⁽¹⁷⁾ el factor de necrosis tumoral⁽⁴²⁾ y el factor de activación plaquetaria (PAF). Los valores de la 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 un valor predictivo negativo del 100%.^(116,147) La neopterina es un marcador in vivo de la activación de los

macrófagos, su determinación en el primer día de la pancreatitis presenta una sensibilidad del 46% y especificidad del 76% en distinguir pancreatitis graves de leves, en el 7º día tiene una sensibilidad y especificidad del 92% en establecer diferencias pronósticas.^(188,189) La procalcitonina se ha usado como predictor de infecciones junto a la IL-8.^(128,153)

En el análisis de sangre estándar, el recuento de leucocitos con frecuencia es alto, mucho más en la pancreatitis grave, entre 15 y 30 mil llegando hasta 50 mil leucocitos por mm³, con desviación a la izquierda. La glucemia puede ser alta en el 50% de los casos; la hiperglucemia que se mantiene sin antecedentes de diabetes previa es característica de la PA. La bilirrubina, transaminasas y la fosfatasa alcalina sufren un incremento moderado. Un valor de GPT >80 UI/dL, ocurre cuando el patrón biliar es obstructivo, el hematocrito >50%, la diuresis <30 mL/h, PAS <90 mmHg y la taquicardia marcada por encima de 120 lpm indican intensa depleción de volumen intravascular.⁽¹¹⁹⁾

La urea puede aumentar debido a causas pre-renales o por lesión renal aguda, la acidosis metabólica indica la insuficiencia circulatoria y la saturación baja <90% por oximetría de pulso indica insuficiencia respiratoria y requiere la medición de gases en sangre y oxígeno terapia. La Hipocalcemia puede aparecer al transcurrir el 1º día de la enfermedad. De hecho la secreción paratiroidea aumenta en respuesta a la hipocalcemia en la pancreatitis aguda grave.⁽¹²¹⁾ En la hipertrigliceridemia la unión de calcio a los ácidos grasos libres en el suero también pueden explicar la hipocalcemia. El hematocrito puede estar aumentado en casos de hemoconcentración o disminuido cuando ha ocurrido una hemorragia de más de 12 h de evolución.

En la radiografía de tórax el 30% de los pacientes con pancreatitis aguda se encuentran anomalías visibles como la elevación del hemidiafragma, derrames pleurales atelectasia basal o en placa, como consecuencia de la limitación del movimiento respiratorio e infiltrados pulmonares.

Los derrames pleurales pueden ser bilaterales o limitarse al lado izquierdo rara vez sólo en el lado derecho.⁽⁹³⁾

Durante los primeros 7 a 10 días puede haber signos de insuficiencia cardiaca congestiva o el síndrome de dificultad respiratoria aguda.⁽¹⁵⁵⁾

El derrame pericárdico es raro.

TABLA 4: Incidencia de hallazgos radiológicos en la radiografía directa (Rifkind, 1976)

Ileo regional	41%
Dilatación colónica	32%
Borramiento del borde del Psoas	19%
Densidad aumentada del epigastrio	19%
Aumento de la separación gastrocólica	15%
Distorsión de la curvatura mayor gástr.	14%
Ileo duodenal	11%
Derrame pleural	4%
Calcificaciones pancreáticas	3%
Uno o más de los signos anteriores	79%

La ecografía abdominal realizada dentro de las 48 h es de valor indiscutible para investigar la existencia de cálculos biliares, dilatación del colédoco por cálculos y/o ascitis y para confirmar el diagnóstico clínico. La sensibilidad para la PA es del 62% al 90%, siendo un método no invasivo, de bajo costo y realizable en cama del enfermo.⁽¹²⁹⁾ En el 35% de los casos el páncreas está oculto secundariamente a aire localizado en el intestino.⁽¹²⁹⁾ La ecografía de alta resolución permite visualizar distintas alteraciones: aumento de volumen, aumento de la ecogenicidad por necrosis o sangrado, disminución de la ecogenicidad por edema, dilatación ocasional del Wirsung, colecciones líquidas pancreáticas y peripancreáticas. La utilización de la ecografía endoscópica es motivo de controversias marcadas.^(4,45,131.)

La tomografía computada (TC) es el método de obtención de imágenes de mayor importancia para el diagnóstico y detección de complicaciones abdominales en la PA. Sus tres indicaciones principales son

excluir otros cuadros intra-abdominales graves como son el infarto intestino-mesentérico o la perforación de una víscera hueca además de estatificar la gravedad de la PA^(50,81) y determinar si existen complicaciones como compromiso del aparato gastrointestinal o de los vasos sanguíneos de los órganos vecinos.

La TC helicoidal debe ser efectuada con la utilización de contraste por vía oral seguido de contraste endovenoso para identificar cualquier zona de necrosis pancreática, después de las 48-72 h (zonas sin intensificación >3 cm). La aspiración con aguja guiada por TC o eco-endoscopía puede confirmar la sospecha de infección. Aunque se ha cuestionado el uso de contraste, estudios recientes han demostrado que no agrava su evolución.^(11,69) La TC está indicada tras un estudio ecográfico no valorable con clínica compatible con pancreatitis aguda, ante la sospecha de absceso pancreático, en ausencia de mejoría clínica luego de las 72 h de tratamiento conservador para descartar complicaciones y en pacientes con una puntuación >3 en la escala de Ranson ó >8 en la escala de Apache.⁽¹⁵⁶⁾ Balthazar y Ranson establecieron criterios radiológicos que ayudan a estatificar la gravedad de la PA.⁽¹⁰⁾

TABLA 5: Clasificación topográfica de la inflamación pancreática⁽⁴⁶⁾

Grado A	Páncreas de aspecto normal.
Grado B	Agrandamiento focal o difuso del páncreas, incluyendo límites glandulares irregulares. Aspecto heterogéneo, dilatación del Wirsung, pequeñas colecciones intrapancreáticas y sin afectación periglandular
Grado C	Grado B asociado a un aspecto heterogéneo de la grasa peripancreática que implica compromiso de la misma
Grado D	Colección líquida aislada mal definida
Grado E	Dos o más colecciones líquidas poco definida por la presencia de gas intra o peripancreático

La sensibilidad y especificidad de la TC dinámica es de 80% y 98% respectivamente. En el caso de necrosis pancreática la sensibilidad es del

50% y la especificidad del 100%. Para necrosis pancreática infectada la sensibilidad es del 20% y su especificidad del 50%. La ausencia de contraste en algún sector de la glándula define la necrosis pancreática. La densidad de la necrosis no supera los 50 UH mientras que el páncreas no necrótico presenta un realce, gracias al medio de contraste, de 50 a 150 UH, similar a la del parénquima esplénico. Según la extensión de la necrosis se establecen tres niveles de gravedad radiológica: <30% glandular, entre 30-50% glandular y >50% de la glándula. La mortalidad es máxima, cerca del 100% en el tercer grupo.^(12,14) Considerando que la extensión de la necrosis pancreática alcanza a la cabeza, el proceso uncinado y al istmo, diremos que esta es de un 50% del volumen glandular total correspondiendo al cuerpo y a la cola el otro 50%. Con estas dos pruebas radiológicas TC simple y TC con contraste, se configura el denominado índice de gravedad de la PA.

TABLA 6: Índice de severidad con TC (ISTC)^(10,11,14)

TC sin contraste		TC con contraste	
Grado morfológico	Puntuación	Extensión de la necrosis	Puntuación
A	0	-	-
B	1	-	-
C	2	<30%	2
D	3	30%-50%	4
E	4	>50%	6

ISTC 0-3 puntos: pancreatitis leve, <4% morbilidad, 0% mortalidad

ISTC 4-6 puntos: pancreatitis aguda grave.

ISTC 7-10 puntos: pancreatitis aguda necrótica, 17-42% mortalidad, >90% de complicaciones

Este índice alcanza una sensibilidad del 77% y una especificidad del 92%,⁽¹⁰⁾ llegando hasta el 100% si se realiza entre el 4º y 10º día de evolución^(150,194). Como se expresó en el índice, los puntajes >7 se asocian a complicaciones significativas con una mortalidad del 17% al 42%, mientras que las puntuaciones <2 tienen un valor predictivo negativo muy elevado. En la

combinación de los criterios radiológicos con los clínicos de Ranson en función de los grados C, D o E de la TC, la prevalencia de infección pancreática se encuentra alrededor del 10%, 40% y 60% respectivamente, aunque la mortalidad de estos pacientes aumenta sobretodo en aquellos con un mayor número de criterios clínicos presentes. La colangiografía por RM no aporta ventajas en la valoración de la gravedad de estos pacientes, siendo la pancreatitis recurrente su principal indicación. La etiología biliar es una de las más frecuentes en la PA grave^(5,23,132). Existen ensayos clínicos que apoyan la realización de la Colangio-pancreatografía-retrógrada-endoscópica (CPRE) seguida de esfínterotomía en pacientes con PA grave de etiología biliar con estenosis del Oddi y colangitis^(5,40,121,132,161). La CPRE diagnóstica no se utiliza en la PA excepto para eliminar cálculos del colédoco en PA grave por litiasis como ya mencionamos^(45,131). El diagnóstico diferencial de la PA incluye una variedad de cuadros asociados o no que tienen al dolor de abdomen superior como síntoma principal: cólico biliar, colecistitis aguda, colangitis, perforación de víscera hueca, isquemia o infarto intestino-mesentérico, obstrucción intestinal, infarto de miocardio, aneurisma disecante de aorta, embarazo ectópico y cetoacidosis diabética. Los antecedentes, la historia clínica y lo hallazgos físicos ayudan a realizar el diagnóstico diferencial.

Aunque todavía no exista el criterio ideal para el establecer la gravedad del pronóstico de una PA, los más utilizados en la práctica son los de Ranson^(33,153,157,159) y los de Glasgow^(18,70).

TABLA 7: CUADRO DE CRITERIOS DE RANSON

AL INGRESO	No Biliar	Biliar
Edad	>55 años	>70 años
Leucocitos	>16.000 mm ³	>18.000 mm ³
Glucemia	> 200 mg/dL	> 220 mg/dL
LDH	> 350 UI / L	> 400 UI / L
GOT	>250 UI / L	>250 UI / L
A LAS 48 HS		
Hematocrito	≤10%	≤10%
Calcio	<8 mg/dL	<8 mg/dL
Urea	>5 mg/dL	>2 mg/dL
PaO ₂	<60 mmHg	<60 mmHg
Déficit Base	>4 mEq/L	>5 mEq/L
Secuestro de líquido	>6 L	>4 L

Puntuación: 0-2 puntos: pancreatitis aguda leve; 3-11 puntos: pancreatitis aguda grave

TABLA 8: CUADRO DE MORTALIDAD

MORTALIDAD	%
< 3 puntos	0,9
3-4 puntos	16
5-6 puntos	40
>6 puntos	100

El Apache II (acute physiology and chronic health evaluation) tiene como ventaja el poder ser utilizado desde el ingreso del paciente.⁽³⁸⁾

Variable	Clínico			Cir Urgencia		Cir Programada			Puntaje
	4	3	2	1	0	1	2	3	
Temp rectal	>40.6	39/40.9		39.5/38.9	36/38.4	34/36.9	32/32.9	30/31.9	<29.9
Ta media	>160	170/159	110/129		70/109		50/69		<49
F cardíaca	>180	140/179	110/139		70/109		55/69	40/54	<39
F respiratoria	>50	35/49		25/34	12/24	10/11	6/9		<5
paO ₂ (FIO ₂ >0.5)					>70	61/70		55/80	<55
pH arterial	>7.7	7.6/6.9		7.5/7.69	7.33/7.49		7.25/7.32	7.15/7.24	<7.15
Na ⁺ sérico	>180	160/170	155/159	150/154	130/149	3/3.4	120/129	111/129	<110
K ⁺ sérico	>7	6/6.9		5.5/5.9	3.5/5.4		2.5/2.9		<2.5
Creat*	>3.5	2/3.4	1.5/1.9		0.6/1.4		<0.6		
Hematocrito	>60		50/59.9	46/46.9	30/45.9		20/29.9		<20
G. Blancos	>40		20/39.9	15/19.9	3/14.9		1/2.9		<1
Glasgow	15 < la sumatoria de puntos de la escala de Glasgow								

* Multiplicar por 2 en insuficiencia renal.

Edad	<44: 0 pts 45 a 54: 2 pts 55 a 64: 3 pts 65 a 74: 5 pts >75 pts: 6 pts
Antecedentes	A. pacientes clínicos o patología crónica (insuficiencias: renal, hepática, respiratoria, cardíaca, inmunosupresión o luego de cirugía de urgencia): 5 pts B. pacientes en el postoperatorio de cirugía programada o electiva: 2 pts

TABLA 9: MORTALIDAD^(34, 44)

Puntaje Apache II	Mortalidad (%)
0-9	6
10-14	12,5
15-19	25
20-24	37
25-29	50
30-34	70
>35	90

Los criterios de Imrie y cols en Glasgow, se utilizaron en las primeras 48 h con un valor predictivo del 79% para lo que modificaron los criterios de Ranson sacando y agregando algunos parámetros.^(70,205)

TABLA 10: CRITERIOS DE IMRIE

Crterios	Valor
Edad	>55 años
GB	>15.000
Glucemia	>130 mg%
LDH	>600 UI/L
Albuminemia	<32 g%
Calcemia	<8 mg%
PaO ₂	<60 mm Hg
Urea	>45 mg%

TABLA 11: MORTALIDAD

Nº de factores	Mortalidad (%)
0-2	<1
3-4	15
5-6	40
>6	100

Determinaciones de la concentración del péptido de activación del tripsinógeno (TAP) por encima de 100 µmol/L en líquido ascítico, suero, orina, etc., permiten sospechar precozmente la existencia de una PA necrotizante pero su uso no se ha popularizado por distintas razones que le impiden

competir con otras técnicas más simples, rápidas y menos costosas como es la **determinación semi-cuantitativa rápida de la concentración de tripsinógeno aniónico urinario (TAu) por inmunocromatografía**, la que será tratada “in extenso” en el Capítulo de material y métodos.^(64,74, 82,84)

1.2. OBJETIVO DE LA TESIS

Valorar en un grupo de enfermos con PA temprana, en nuestro medio, la capacidad diagnóstico-pronóstica de la determinación rápida de la concentración semi-cuantitativa del Tripsinógeno aniónico urinario (TAu) y compararla contra los valores tomados de una serie de estudios clásicos realizados simultáneamente al ingreso y durante la evolución.

CAPÍTULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS

Materiales

Sujetos enrolados en el estudio. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, en concordancia con la Declaración de Helsinki. Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de un total de 60 pacientes consecutivos, recibidos en nuestro departamento de emergencias sospechadas clínicamente de padecer una PA precoz. Estudiamos este grupo en estado de ayunas, dentro de las 72 hs del comienzo de los primeros síntomas.

1. Pacientes

El estudio incluyó 27 hombres y 33 mujeres entre 13 y 79 años de edad ($44,37 \pm 15,75$ años). Dentro de la primera hora del ingreso todos los sujetos presentaban dolor supra-abdominal de aparición más o menos brusca, una actividad amilolítica sérica >371 U/L (rango normal entre 13 y 53 U/L)^(56,77,175) y alteraciones morfológicas pancreáticas demostradas por ecografía abdominal realizada al ingreso del paciente (edema con aumento de diámetros de la glándula, pérdida del espacio graso peri-pancreático y/o colecciones peri-pancreáticas, etc). Como fenómeno concomitante con las PA inducidas por cálculos biliares, gran cantidad de sujetos que respondían a esta etiología mostraron a la ecografía abdominal de ingreso una litiasis vesicular y/o del conducto biliar principal (hépato-colédoco), barro biliar o colesterosis vesicular⁽⁹⁸⁾.

Por todas estas razones clínicas el grupo de estudio fue considerado como un grupo homogéneo de pacientes con PA inicial. Simultáneamente, al realizar la selección de los sujetos por medio de los criterios indicados, se adicionó con fines comparativos la **determinación cromatográfica de la concentración semi-cuantitativa del Tripsinógeno Aniónico urinario**

(TAu), utilizando para ello el **Actim Test de Medix-Biochemica**.^(32,61,64,65,74,82,84,204)

Para confirmar el diagnóstico y controlar la posterior evolución de los pacientes se realizaron regularmente determinaciones de proteína C-Reactiva sérica y del resto de los controles clínicos y de laboratorio habituales

2. Determinación de α -amilasa

La α -amilasa cataliza la hidrólisis de 4-nitrofenil-maltoheptaósido-etilideno a oligosacáridos, que son sustratos para la α -glucosidasa, capaz de liberar 4-nitrofenol^(109,110) (BioSystems S.A., Barcelona, España). La concentración catalítica de α -amilasa en suero se determinó a partir de la velocidad de formación del 4-nitrofenol, medido a 405 nm en autoanalizador (902 Automatic Analyzer, Hitachi, Boëringher Mannheim, Japón). Valor de referencia: 28- 100 U/L⁽⁷⁷⁾, **aunque la concentración aceptada universalmente es de ≥ 140 mU/mL.**

3. Lipasa sérica

Debido a que las mediciones de lipasa han sido difíciles de realizar y carecen de precisión, se han realizado con menor frecuencia que la detección de amilasa en suero.⁽¹⁸⁹⁾

El método es por cinética enzimática con lectura colorimétrica a 570 nm., realizado en un Autoanalizador Hitachi 912; con reactivo comercial marca Roche. El valor máximo poblacional normal es de 75 U/L. pero se acepta como normal hasta 100 U/L.^(80,142,189)

Marcadores serológicos inespecíficos

4. Determinación de PCR:

La cuantificación de Proteína C Reactiva (PCR) se realizó por

inmunodifusión radial simple (IDRS) o técnica de Manzini⁽¹¹⁵⁾ sobre placas de agar comerciales con antisuero anti-PCR (DIFFU-PLATE. Biocientífica S.A, Buenos Aires, Argentina). Se sembraron sueros testigos de concentración conocida de PCR para trazar la curva de calibración. Luego de 72 horas de la siembra de 5 UI de los testigos y los sueros de los pacientes, se realizó la lectura del diámetro (D) de los halos de precipitación, se elevó al cuadrado y se trazó la curva de calibración (D² vs concentración). La concentración de PCR de las muestras se obtuvo interpolando el D² de la misma en la curva de calibración. Valor de referencia: 0,007-08mg/dL.⁽¹¹⁵⁾

Equipos de diagnóstico por imágenes utilizados en este trabajo

5. La ecografía

No es una prueba de utilidad diagnóstica para evaluar la necrosis intrapancreática. En base a nuestra experiencia, con el equipo utilizado (figura 3), realizamos una tabla de estadificación ecográfica de las lesiones pancreáticas encontradas en este trabajo (tabla 12).

De la ecografía abdominal agregaremos que sus limitaciones fundamentales son la presencia de meteorismo que interfiere con la visualización de la glándula y la utilidad a la hora de establecer pronóstico.^(75,143)

Tabla 12: valoración ecográfica

Estado	Descripción
(-)	Normal
(+)	Edema (pancreatitis aguda leve)
(++)	Edema pancreático y líquido peripancreático (pancreatitis aguda moderada)
(+++)	Edema más líquido libre en cavidad (pancreatitis aguda grave)



Figura 1: equipo de diagnóstico ecográfico utilizado.

6. Tomografía Computada (T.C.)

Es el método de obtención de imágenes de mayor importancia para el diagnóstico y detectar complicaciones abdominales de la pancreatitis aguda (figura 2). Las tres indicaciones principales de TC en una pancreatitis aguda son excluir otros cuadros intraabdominales graves como el infarto mesentérico, úlcera perforada, estatificar la gravedad de la PA^(50,81) y determinar si existen complicaciones como compromiso del aparato gastrointestinal o de los vasos sanguíneos de los órganos vecinos (hígado, bazo y riñón).



Figura 2: equipo de diagnóstico tomográfico utilizado.

La TC helicoidal es la técnica más frecuente, el examen debe ser efectuado en lo posible con la utilización de contraste por vía oral seguido de contraste endovenoso para identificar cualquier zona de necrosis pancreática (zonas sin intensificación mayor de 3 cm). Cabe observar que la necrosis pancreática puede no aparecer hasta las 48-72 h después del inicio de la pancreatitis aguda. La aspiración con aguja guiada por TC o ecoendoscopia pueden confirmar la sospecha de infección.

Como se expresó en el índice, los puntajes >7 se asocian a complicaciones significativas con una mortalidad del 17% al 42%, mientras que las puntuaciones <2 tienen un valor predictivo negativo muy elevado. Existen una serie de hechos en la pancreatitis aguda que llevan al error diagnóstico en la valoración de la necrosis pancreática, entre los que se destacan la solicitud precoz de exploración con TC dinámica.^(12,13,168,183)

Las contraindicaciones para el uso de contraste endovenoso son los antecedentes de reacciones adversas graves (dificultad respiratoria, anafilaxia) o el deterioro renal importante (insuficiencia renal aguda).

Aunque se ha cuestionado el uso de contraste en la pancreatitis aguda, estudios recientes han demostrado que no agrava su evolución.^(11,69)

7. Actim Test

La principal proteasa producida por las células del páncreas exócrino es la tripsina. Secretada como una proenzima, el tripsinógeno, se activa en el duodeno por acción de la enteroquinasa. Cuando la tripsina sobrante del proceso digestivo alcanza la circulación por el circuito entero-hepático se acopla con moléculas llamadas «inhibidores de las proteasas», especialmente con la α -2-macroglobulina (90%) y la α -1-antitripsina (10 %).⁽¹³⁷⁾ Las cuplas tripsina-2- α -2-macroglobulina y tripsina-2- α -1-antitripsina mantienen la totalidad de

su capacidad catalítica en el plasma.^(62,65) Las dos isoenzimas mayores del tripsinógeno son el tripsinógeno 1 ó catiónico y el tripsinógeno 2 ó aniónico.

En la pancreatitis aguda aumenta en mayor medida el tripsinógeno 2 que el 1; en orina, en suero y en otros humores, el tripsinógeno 2 es cuantificable y también se puede dosar el complejo tripsinógeno-2- α -2-macroglobulina, los que son eficientes como marcadores diagnóstico-pronósticos en la pancreatitis aguda.^(32,61,62,63,64,74,82)

Lamentablemente, la técnica necesaria para su cuantificación es complicada por lo que no se ha impuesto su utilización en la clínica diaria (Time-resolved immunofluorometric assay).^(61,74)

Por otra parte, la determinación semicuantitativa de la concentración del TAU se puede obtener de manera rápida, simple y segura con la utilización de una tira reactiva para la orina, el Actim Test de Medix-Biochemica (figura 3) que ayuda a identificar a su ingreso a los pacientes con PA y a su posible cuadro evolutivo, en conjunto con otros estudios.^(29,64)

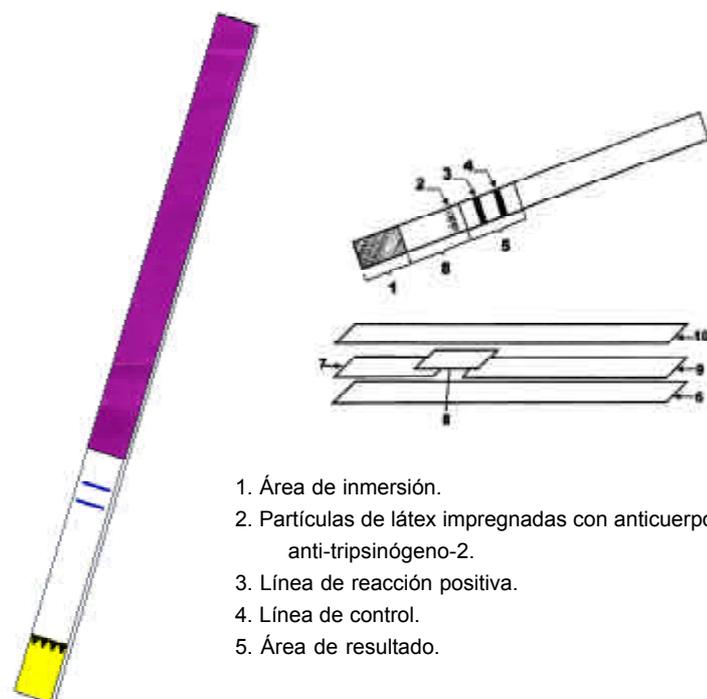


Figura 3:
Test inmunocromatográfico para la determinación semicuantitativa de la concentración de TAU (Actim Test de Medix-Biochemica). Los valores de referencia que da el productor para su interpretación es el siguiente:
 Si la línea azul aparece antes de los 5' es (+).
 Si la línea azul aparece después de los 5' o no aparece es (-).
 Si la línea azul aparece antes del 1'(*)

(*) en todos los casos de Pancreatitis Aguda Grave.

El tripsinógeno es una proteinasa pancreática de 25 Kd de peso molecular. Las dos isoenzimas que secreta el páncreas en grandes cantidades en condiciones normales son el tripsinógeno 1 (catiónico) y el tripsinógeno 2 (aniónico) y una pequeña proporción de ellas pasa a circulación a través del circuito entero-hepático⁽¹⁶³⁾ y de allí a la orina ya que debido a su tamaño relativamente pequeño se filtra rápidamente a través del glomérulo.

Por razones desconocidas, la reabsorción tubular del tripsinógeno 2 es más baja que el del tripsinógeno 1 y por consiguiente la concentración urinaria del tripsinógeno 2 es más alta. La determinación de la concentración del tripsinógeno 2 urinario es considerada útil para el diagnóstico de P.A y evaluación de su severidad.^(29, 64)

Las concentraciones semi-cuantitativas promedio de TAU durante la PA edematosa son de 1.000 µg/L y durante la PA necrotizante alcanzan a 10.000 µg/L, lo que da cuenta de lo importante de su aumento, con 20 a 200 o más veces por encima del máximo normal permitido en orina, cuando se lo compara contra el nivel normal de corte del Actim test que es de solo 50 µg/L.^(64,82, 89)

En un estudio fundamental sobre tripsinógeno aniónico llevado a cabo en 500 pacientes consecutivos (306 hombres, 194 mujeres), recibidos por dolor abdominal agudo en el servicio de emergencias del Hospital Universitario de Helsinki (Finlandia), la duración promedio del dolor abdominal era de 1,1 día (rango 0,1 a 4) y la edad de 45 años (rango 17 a 90). Al momento del ingreso se realizó en todos ellos la determinación cuantitativa de la concentración de tripsinógeno aniónico (Time-resolved inmuno-fluorometric assay) y de la actividad amilolítica de muestras de plasma y orina obtenidas simultáneamente. Se diagnosticaron 53 pacientes con P.A. (12 mujeres, 41 Hombres) con una edad media de 42 años (r: 24 a 65). El resultado del tripsinógeno 2 urinario fue (+) en 50 de los 53 pacientes (sensibilidad: 94%). Los resulta-

dos también fueron positivos en 21 de los 447 pacientes con dolor abdominal sin evidencias de P.A. (especificidad: 68%). De estos 21 pacientes 7 correspondían a cánceres abdominales, 3 a colangitis purulentas, 2 a pancreatitis crónicas, 7 a diversas enfermedades y 2 con la causa del dolor no determinada. Además, en los 53 pacientes con PA el tripsinógeno 2 urinario mostró un alto valor predictivo negativo del 99% y un valor predictivo positivo del 68%.

El test de la amilasa sérica realizado simultáneamente mostró una sensibilidad y una especificidad menores, del 76 y del 53% respectivamente. En 7 pacientes con PA necrotizante hubo 7 resultados (+) con el test del tripsinógeno 2 urinario pero solo 5 lo fueron para el test de amilasa. En 6 pacientes que tenían P.A. con concentraciones de amilasa en suero y orina normales, se confirmó el diagnóstico por T.C. con contraste sin embargo, con el tripsinógeno aniónico estos resultados fueron todos (+). Entre los otros 40 pacientes con enfermedad leve, el diagnóstico fue basado en el cuadro clínico combinado con concentraciones de amilasa que estaban 3 ó más veces por encima del límite superior (en 19), o con amilasa elevadas combinada con la presentación clínica y hallazgos de las imágenes radiológicas y ultrasonográficas (en 21).

En los pacientes con PA la concentración promedio de tripsinógeno 2 urinario fue de 800 $\mu\text{g/L}$ (r: 2 a 402.000) y de 2 $\mu\text{g/L}$ (r: 0 a 8,110) en aquellos pacientes con dolor abdominal de otro origen. Todos menos 1 de los 53 pacientes con PA tenían concentraciones del tripsinógeno 2 urinario por encima de 25 $\mu\text{g/L}$. En los tres pacientes con resultados falsos (-), las concentraciones eran de 2, 25 y 40 $\mu\text{g/L}$ respectivamente.

La esencia del mecanismo de marcación del Actim test para orina consiste en que hay dos anticuerpos monoclonales anti-tripsinógeno aniónico humano ubicados en una tira apta para ser inmersa en la muestra de orina; uno está unido a partículas esféricas de látex de color azul (detector de la

unión del anticuerpo marcador a la molécula de TAu) y el otro está inmovilizado en una membrana de transporte que captura las partículas de látex marcadas e indica un resultado positivo.

Cuando el área de inmersión de la cinta se coloca vertical dentro de la muestra, la orina se absorbe por capilaridad empezando a fluir hacia la parte superior de la tira reactiva. Si la muestra contiene TAu, este se une al anticuerpo agregado a las partículas de látex. Entonces, las partículas son transportadas por el líquido que fluye hacia arriba y si el TAu está unido a ellas, este se unirá al anticuerpo de “*captura*”.

Una línea azul (línea de positividad) aparecerá dentro de los **5 min** en el área de resultados si la concentración de TAu en la muestra excede el valor de corte del test (50 ug/L). Una segunda línea azul confirma el correcto desenvolvimiento de la prueba.⁽²⁹⁾ Es importante señalar que cuando más rápido y con mayor intensidad se muestre la línea azul de positividad, mayor será la concentración de TAu de la muestra testeada.^(64, 82)

Por esta razón, nuestras determinaciones han contemplado además del término de 5 min clásico, el tiempo en segundos transcurrido entre el comienzo de la reacción inmunocolorimétrica y la aparición franca de la línea azul de positividad.^(29,64, 74,82,84,118)

Métodos

Recolección de las muestras

Se extrajo 10 mL de sangre entera al ingreso de cada uno de los individuos estudiados, por punción de una vena ante-cubital con jeringa heparinizada, separándose rápidamente el suero de la masa globular; utilizando 1 mL de suero para las determinaciones de ingreso y el resto, separado en distintas alícuotas y congelado en freezer a -20°C para determinaciones diferidas.

Simultáneamente, se recolectó 2 mL de orina sin aditamentos del extremo del catéter vesical abierto que colocamos rutinariamente en estos pacientes para determinar semicuantitativamente la concentración de tripsinógeno 2 urinario de la muestra.

Test inmunocromatográfico para la determinación semi-cuantitativa de la concentración de TAu (Actim Test de Medix-Biochemica).^(61,62,63,64)

Las tiras del Tripsinógeno 2 urinario utilizadas en este trabajo fueron proporcionadas por Medix Biochemica (Kauniainen, Finlandia).

El Dr Hedström y el Dr Stenman han solicitado que el método de medir el Tripsinógeno 2 en orina sea patentado. El Dr Stenman es el dueño de los derechos potenciales de la Patente.⁽⁶¹⁾

Fundamento de la técnica- uso recomendado:

Actim TM Pancreatitis es un test rápido en tira (one-step) cuando hay sospecha de pancreatitis aguda. El test se basa en la detección de niveles elevados de tripsinógeno-2 en orina. El test se realiza sumergiendo una tira reactiva en una muestra de orina.

Componentes del test

El test, se presenta en un envase de aluminio conteniendo 20 tiras reactivas, junto con una bolsa de desecante. Las tiras están listas para su uso.

Almacenaje

Almacenar las tiras refrigeradas a 2° a 8 °C almacenadas en el envase sin abrir; una vez abierto, las tiras pueden utilizarse durante 4 meses. Dejar que el recipiente alcance la temperatura ambiente antes de abrirlo. Cerrar el envase inmediatamente después de retirar el número de tiras necesarias. Utilizar las tiras lo antes posible después de retirarla del envase, ya que la humedad puede dañarlas.

Principio del método

Se ha observado que los niveles en orina de tripsinógeno-2 se incrementa en pacientes con pancreatitis aguda.

El test se basa en la técnica inmunocromatográfica. Se utilizan dos anticuerpos monoclonales anti tripsinógeno-2 humano. Uno de ellos está fijado a partículas de látex de color azul (marcador de reacción). El segundo anticuerpo se halla inmovilizado en una membrana y actúa capturando las partículas de látex marcadas, indicando el resultado positivo. Cuando la tira reactiva se pone en contacto con la orina, está absorbe el líquido, que comienza a difundir por la membrana de la tira inmunocromatográfica. Si la muestra contiene tripsinógeno-2, éste es capturado por los anticuerpos fijados a las partículas de látex. Las partículas de látex, difunden con el líquido por la membrana hasta alcanzar la zona donde se encuentra inmovilizado el segundo anticuerpo quedando atrapadas en esta zona. Una línea de color azul (línea positiva) aparecerá en la zona de resultados si la concentración de tripsinógeno-2 en la muestra es superior al valor de corte del test. Una segunda línea de color azul

confirma que el test se ha realizado correctamente.

El valor del actim (TM) Pancreatitis está establecido de manera que la cantidad mínima detectable de tripsinógeno-2 en la muestra de orina es de 50 µg/L, esta concentración produce un resultado positivo débil.

La muestra es orina. Las muestras de orina deben ser ensayadas lo antes posible tras su recolección. Las muestras pueden conservarse en refrigerador entre 2° y 8°C durante un día. Si una muestra debe almacenarse durante más tiempo debe ser congelada. Las muestras deben ponerse a temperatura ambiente antes de ensayarse.

- 1) Dejar que el sobre de aluminio alcance la temperatura ambiente. Extraer el número de tiras reactivas necesarias y volver a cerrar inmediatamente. No tocar la zona amarilla del extremo de la tira. Los datos de identificación pueden anotarse en la zona superior de color rosa. La tira debe utilizarse tan pronto como sea posible después de sacarla del envase de aluminio.
- 2) Dejar que la muestra alcance la temperatura ambiente antes de realizar el ensayo. Introducir el extremo de color amarillo de la tira (extremo inferior de la tira) en la muestra y mantenerla sumergida hasta que se visualice en la zona de reacción de color blanco la aparición del líquido azulado. No sumergir la tira por encima de las flechas que marcan el límite superior de la zona de inmersión. Sacar la tira de la solución y dejarla sobre una superficie limpia en posición horizontal.
- 3) El resultado se lee en 5 minutos. Sin embargo un resultado puede interpretarse como positivo tan pronto como aparezcan dos líneas de color azul en la zona de resultados. Si transcurridos 5 minutos aparece únicamente una línea de color azul, el resultado debe

interpretarse como negativo. No prestar atención a líneas que aparezcan transcurridos más de 5 minutos.

- 4) Si aparecen dos líneas azules el resultado es positivo. Si aparece una línea azul, el resultado es negativo. Si la línea de control no aparece, el test es inválido.

Nota

- No utilizar una tira que haya sido humedecida anteriormente, ya que la humedad daña la misma.
- No utilizar una tira en la que se aprecie una coloración azulada antes de realizar el test.
- Al introducir la tira en la muestra mantenerla en posición (con la parte amarilla sumergida en la muestra) hasta que aparezca el líquido en la zona de reacción. No dejar la tira sumergida demasiado tiempo. El test no funcionara correctamente si la cantidad de muestra absorbida es demasiado pequeña o demasiado grande.
- No sumergir la tira por encima de la zona amarilla. La línea de flechas negras marca el final de la zona de inmersión
- La línea positiva aparece en la mitad inferior de la zona de resultado mientras que la línea de control lo hace en la mitad superior. La aparición de la línea de control confirma el correcto funcionamiento del test. Si no aparece la línea de control, el test debe considerarse invalido y debe repetirse utilizando otra tira.
- Si el test no puede interpretarse claramente (por ejemplo si las líneas aparecen muy juntas o no se perciben bien) se recomienda repetir el test con otra tira.

- Un resultado debe interpretarse como negativo únicamente después de los 5 minutos. La aparición de una línea suave transcurridos 5 ó 10 minutos indica una concentración baja de tripsinógeno-2 por debajo del valor de corte.
- Como en cualquier otro test diagnóstico, los resultados deben interpretarse de acuerdo a otras evidencias clínicas.
- Todas las muestras biológicas y materiales deben manipularse como potencialmente peligrosas, y deben ser desechadas de acuerdo a las normativas locales vigentes.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

De los resultados obtenidos con la metodología ya descrita en capítulo de material y métodos se puede inferir.

La distribución por sexo mostró un leve predominio del sexo femenino (55%). (Figura 4).

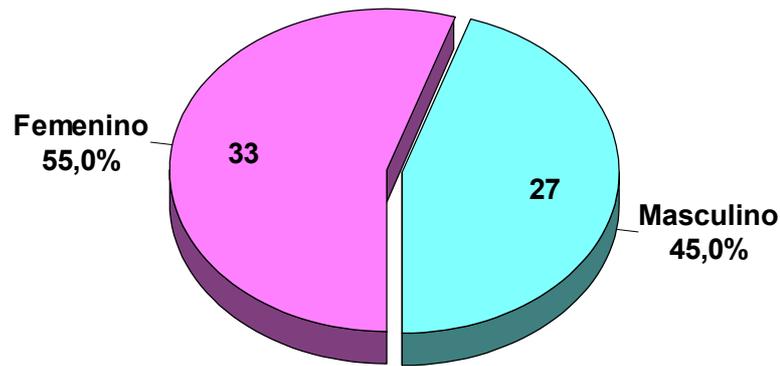


Figura 4: distribución por sexo

La gráfica de dispersión de casos según edad y sexo muestra que los varones fueron 5 años promedio mayores (45.55 ± 13.13 vs 40.93 ± 16.62), la edad global promedio de la muestra alcanzó los $44,37 \pm 15.75$ años. (Figura 5)

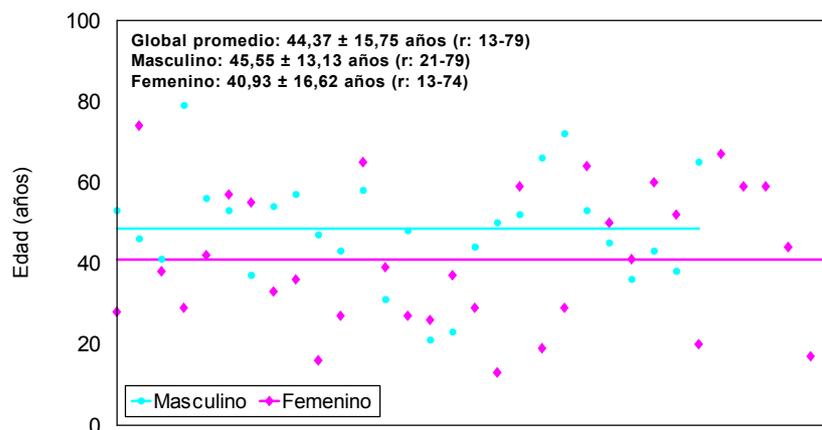


Figura 5: distribución por edad y sexo

Los días de internación fueron 7 días promedio mayores en hombres que en mujeres (20.33 ± 18.87 vs 13.69 ± 10.43). Figura 6

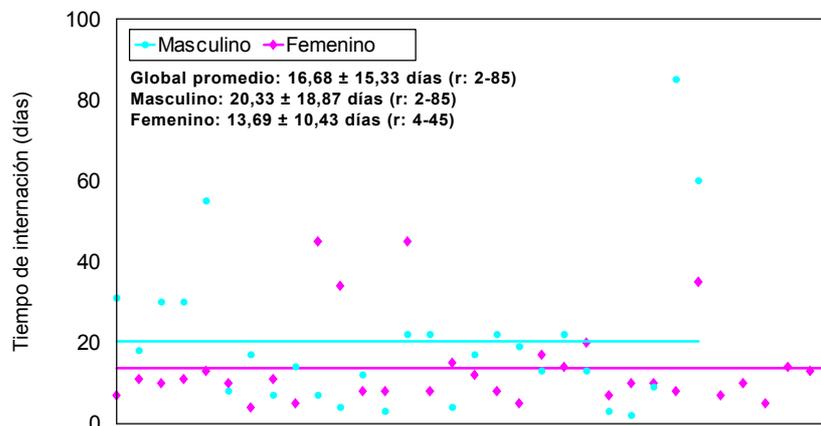


Figura 6: distribución por días de internación y sexo.

La escala de Ranson mostró un puntaje promedio de 2.01 ± 1.27 (r: 0-5), siendo 8 casos los que superaron los 4 puntos. Figura 7

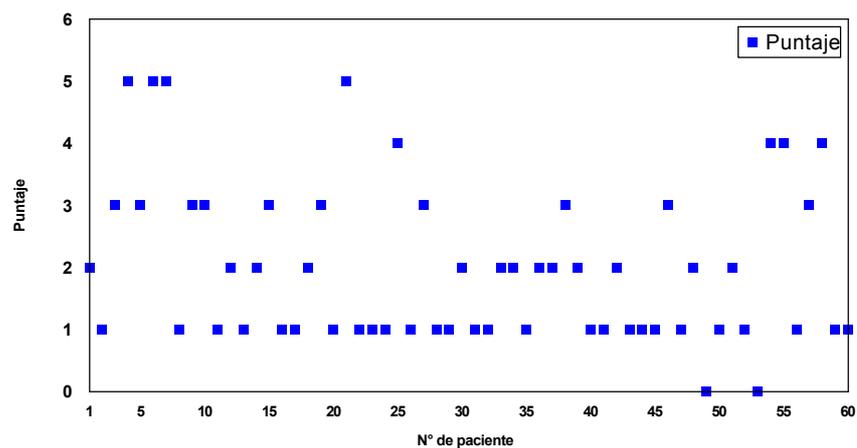


Figura 7: distribución de los casos según la escala de Ranson

Así la escala Apache mostró 4 casos con puntaje mayor a 8. Figura

8

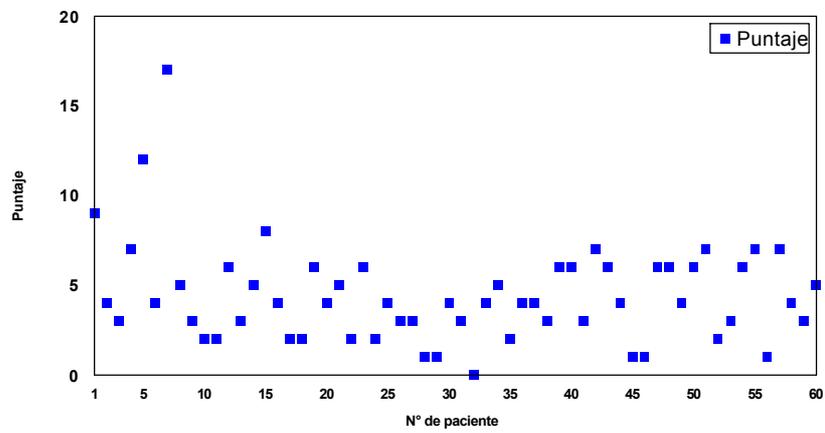


Figura 8: distribución de la muestra según la escala Apache II

El estudio ecográfico se realizó en el 100% de los casos, siendo positiva el 55% (n: 33). Figura 9

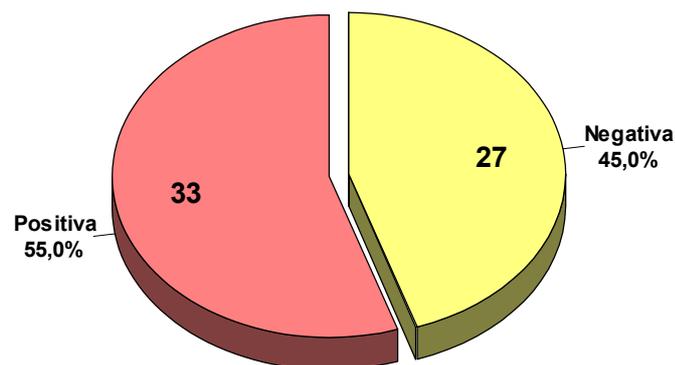


Figura 9: distribución según ecografía

La TAC según la escala de Balthazar 7 casos con grados C-D-E; 19 casos grado B (31.7%) y 6 casos grado A (10.0%); en 28 casos (46.7%) no se realizó este procedimiento. Figura 10

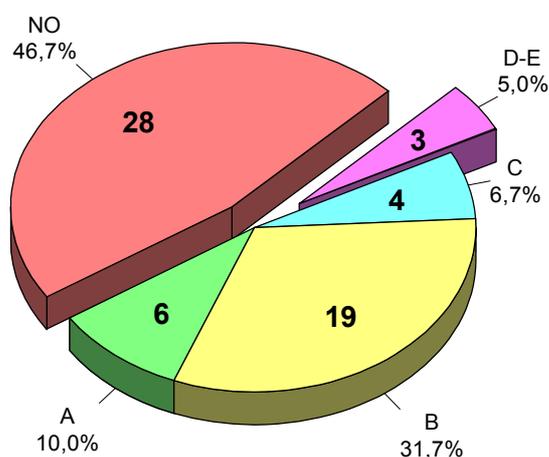


Figura 10: distribución según tomografía computada

El estudio con PCR mostró que la mayoría de los casos superaban los valores tomados como normales, con un valor promedio de 37.6 ± 32.18 (R: 1.2-108.8). (Figura 11)

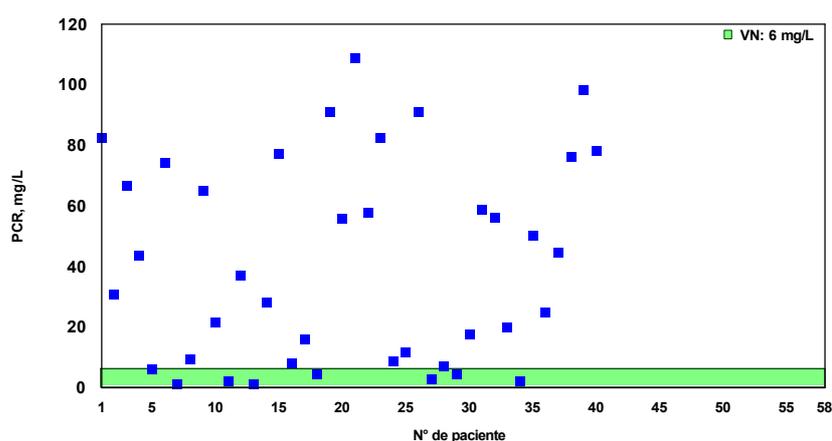


Figura 11: distribución según valores de PCR.

Al igual que en el caso de PCR la amilasa superó ampliamente los valores normales en la mayoría de los casos en más de 5 veces, alcanzando un valor promedio de 1003.30 ± 733.55 (r: 38-4373). Figura 12

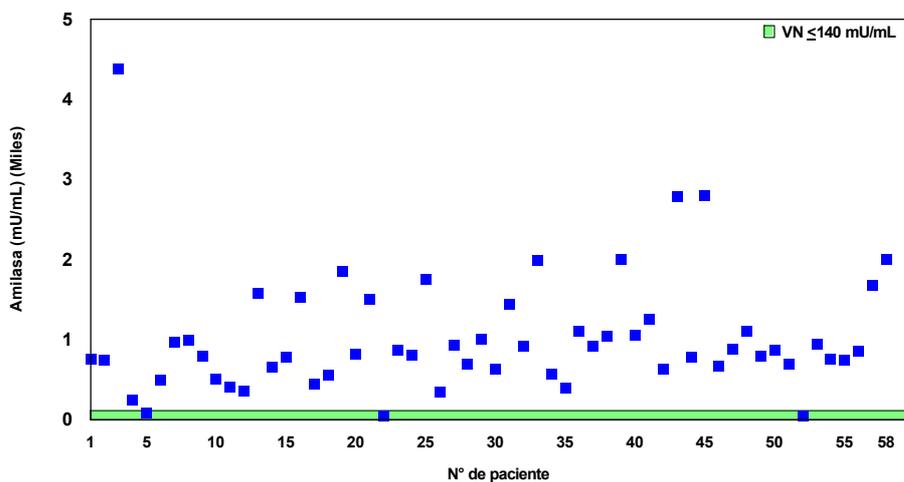


Figura 12: distribución según dosaje de amilasa

La prueba con la tira reactiva (tripsinógeno) mostró un valor positivo del 73.3% (n: 44), figura 13.

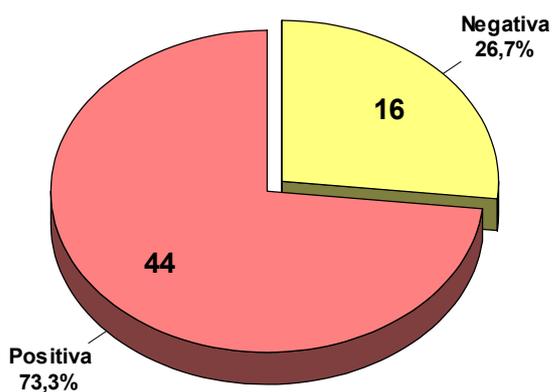


Figura 13: distribución según reacción de la tira reactiva (tripsinógeno).

Al realizar el análisis de sensibilidad de las pruebas realizadas a los pacientes encontramos que la más sensible es la tira reactiva (tripsinógeno) con un 97.5%. Figura 14 y tabla 13.

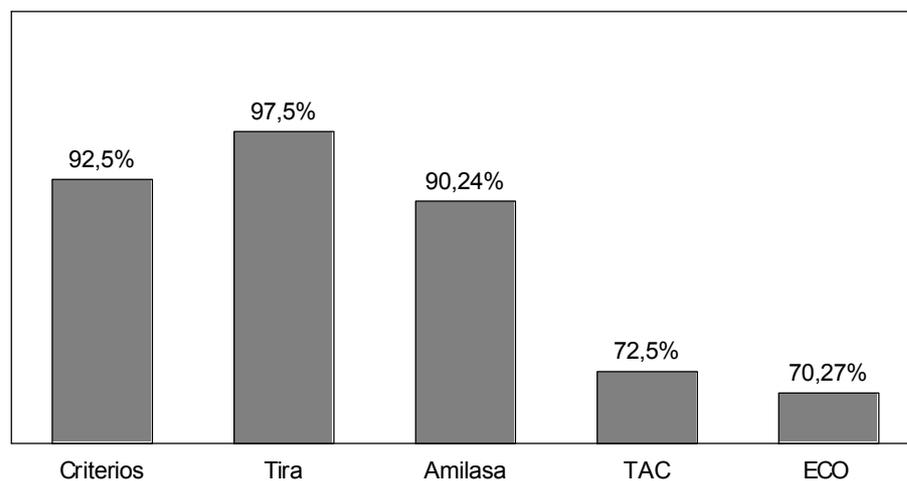


Figura 14. Prueba de sensibilidad para los métodos estudiados.

La especificidad mostró un 75% de especificidad para la Tira reactiva y la TAC. Figura 15 y tabla 13.

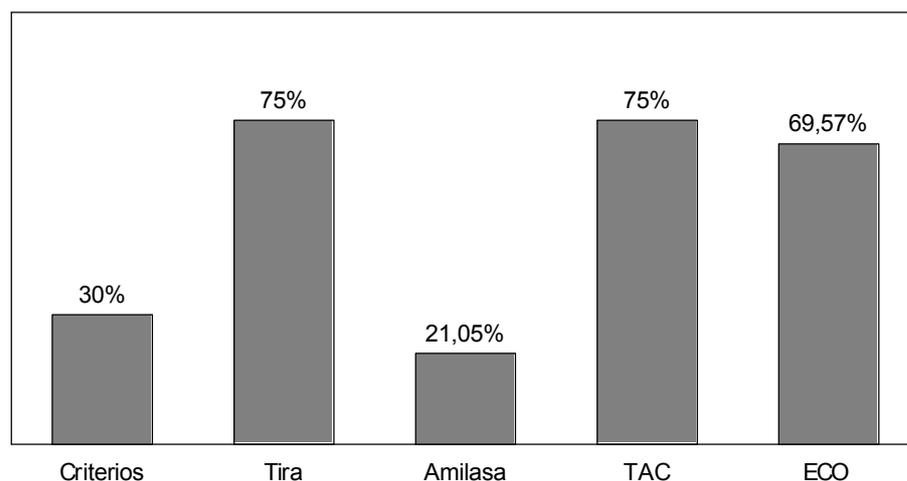


Figura 15. Prueba de especificidad para los métodos estudiados.

Cuando se analizó el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de las pruebas encontramos que el VPP más alto correspondió a la tira reactiva (Figura 16 y tabla 13.) 88.64%; y el VPN de igual forma a la tira reactiva (93.75%), figura 17 y tabla 13.

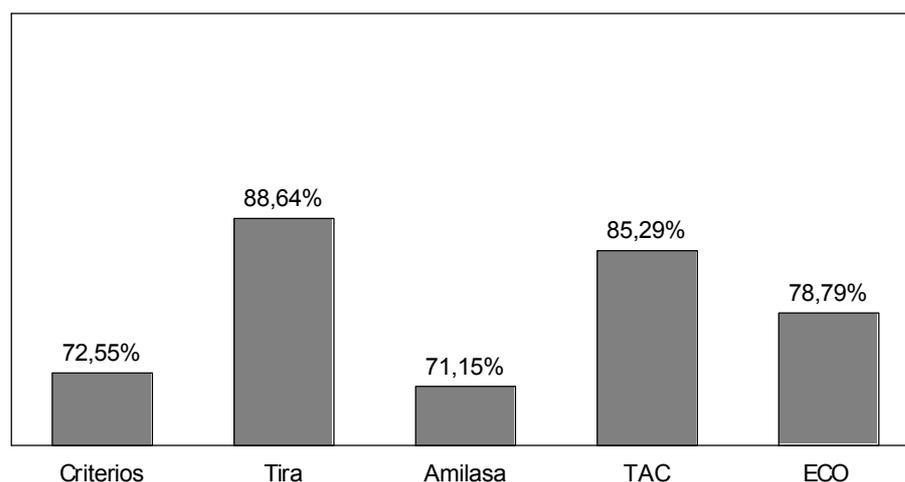


Figura 16. valores predictivos positivos de las distintas pruebas analizadas

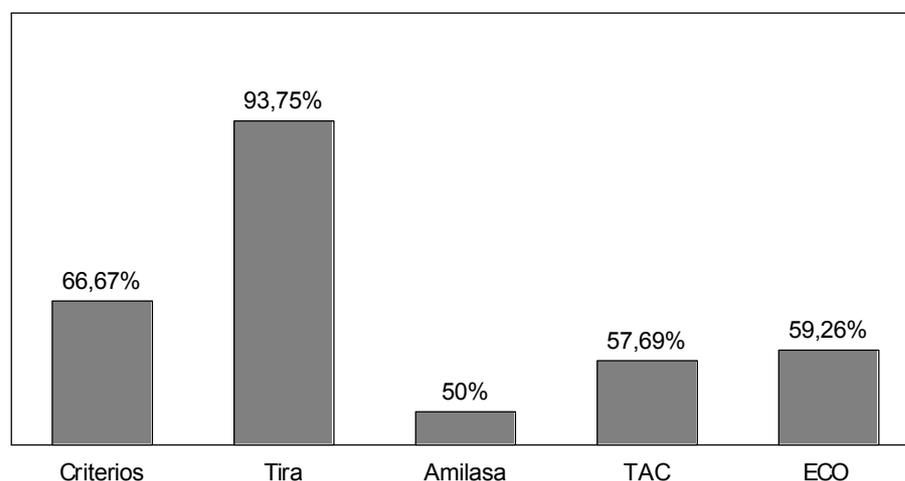


Figura 17: valores predictivos negativos de las distintas pruebas analizadas

TABLA 13: PLANILLA DE DATOS DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP) Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN) DE LAS PRUEBAS ANALIZADAS

Criterios clínicos + Laboratorio	Pancreatitis		T
	(+)	(-)	
(+)	37	14	51
(-)	3	6	9
total	40	20	60

Sensibilidad 92,50
 Especificidad 30,00
 VPP 72,55
 VPN 66,67

Tira reactiva (tripsinógeno)	Pancreatitis		T
	(+)	(-)	
(+)	39	5	44
(-)	1	15	16
total	40	20	60

Sensibilidad 97,50
 Especificidad 75,00
 VPP 88,64
 VPN 93,75

Amilasa	Pancreatitis		T
	(+)	(-)	
(+)	37	15	52
(-)	4	4	8
total	41	19	60

Sensibilidad 90,24
 Especificidad 21,05
 VPP 71,15
 VPN 50,00

TAC	Pancreatitis		T
	(+)	(-)	
(+)	29	5	34
(-)	11	15	26
total	40	20	60

Sensibilidad 72,50
 Especificidad 75,00
 VPP 85,29
 VPN 57,69

ECO	Pancreatitis		T
	(+)	(-)	
(+)	26	7	33
(-)	11	16	27
total	37	23	60

Sensibilidad 70,27
 Especificidad 69,57
 VPP 78,79
 VPN 59,26

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

La incidencia de la PA muestra amplias variaciones de unos países a otros e incluso, dentro de un mismo país, ella varía según el área considerada.⁽⁵⁾ Tales diferencias pueden estar influidas por falta de uniformidad en los criterios diagnósticos y por el interés puesto en su identificación, así como por la distinta incidencia de los factores etiológicos en las poblaciones de referencia.⁽⁶⁾ De esa manera, las distintas etiologías de la PA podrían dar lugar a las variaciones constatadas entre los resultados producidos por un sinnúmero de grupos científicos dedicados a su estudio.^(2,20,27,35,47,48,87,91,95,124,144,166,192,199) A veces los soportes epidemiológicos, fisiopatológicos e incluso experimentales de los investigadores son confusos o carentes de suficiente solidez pero, en general, existe contexto sobre la importancia que tiene la enfermedad litiásica biliar en la inducción de la PA (más del 80% en nuestro medio.^(37,98,127) A continuación se discuten las principales teorías patogénicas de las PA inducidas por cálculos biliares.

1.- P.A.B. por oclusión del Wirsung proximal. En el curso de 1901 Eugene Lindsay Opie, por entonces joven patólogo del Johns Hopkins Hospital de Baltimore en EE.UU. de Norte América, publicó por separado el informe de dos autopsias de pacientes fallecidos por pancreatitis aguda necrohemorrágica de origen biliar. En el primer caso, el menos conocido, un cálculo ubicado en el colédoco había ocluido por compresión extrínseca la salida del conducto de Wirsung, sin ocluir la vía biliar principal. De esta manera, la secreción pancreática exócrina se veía absolutamente imposibilitada de abandonar el páncreas a través de su salida natural (Figura 18). Acorde con esto propuso a la disminución o anulación de la secreción pancreática por obstáculo mecánico como principal factor desencadenante de la P.A.B. Esta hipótesis inicial, rápidamente olvidada, ha sido retomada con entusiasmo en la actualidad por algunos grupos de investigadores.^(103, 179)



Figura 18: Cálculo coledociano que comprime extrínsecamente la salida del Wirsung sin ocluir completamente a la vía biliar principal.

No obstante, la principal objeción a esta teoría está representada por recientes experiencias clínicas demostrativas de que, durante una PA inducida por cálculos biliares, se produce un importante reflujo páncreo-biliar post-prandial por estenosis del conducto bilio-pancreático común ocasionada por la migración litiásica a duodeno. Este reflujo masivo de secreción pancreática exocrina hacia la vía biliar principal a través del poco felizmente nominado “canal común” por Opie, solo puede producirse si la vía pancreática principal está completamente permeable, lo que contradice palmariamente a la primera hipótesis de este autor.⁽¹⁴⁰⁾

2.- P.A.B. por reflujo bilio-pancreático. En el examen post-mortem del segundo caso Opie encontró un pequeño cálculo impactado en la papila de Vater (C.B.P.C.) y por detrás de él al conducto colédoco y al conducto de Wirsung ampliamente comunicados entre sí a través de la unión bilio-pancreática. A esta situación patológica la denominó erróneamente “canal común”⁽¹⁶²⁾ y sugirió que a través de él la bilis podría haber penetrado en el

páncreas (Figura 19). Acorde con esto propuso al reflujo de bilis hacia el páncreas como el principal factor desencadenante de la P.A.B. Su segunda propuesta alcanzó inmediata aceptación y a casi 100 años de formulada todavía es mantenida por algunos⁽¹⁶⁾ a pesar de la evidencia experimental y clínica aportada en su contra.^(25,122)



Figura 19: Pequeño cálculo impactado en la papila de Vater. Por detrás de él, el conducto colédoco y el conducto de Wirsung están ampliamente comunicados entre sí a través de la unión biliopancreática. Esta situación anátomo-funcional patológica fue denominada por Opie, de manera poco feliz, como “canal común”. Además sugirió que a través de este “camino” la bilis podría penetrar en el páncreas desencadenando la P.A.B.

A pesar de la popularidad que ha gozado hasta hace poco esta teoría como principal mecanismo patogénico de la PA inducida por cálculos biliares, su propuesta ha sido prácticamente desestimada por diversas razones: **1.** anatómicas. Es imposible que la unión de los sistemas pancreático y biliar se haga a través de un “canal”, como lo nominara Opie en su segundo informe de 1901, ya que un canal es un hemi-cilindro y no un verdadero conducto capaz de trasportar fluidos. La situación anatómica real está constituida por la existencia de dos sistemas excretores ampliamente comunicados entre si y que desembocan en el intestino a través de un conducto bilio-pancreático

común (CBPC). Sea como fuere la unión (el Wirsung desembocando en el colédoco o a la inversa), el hecho es que la comunicación entre ambos sistemas no se hace a través de un canal o conducto, sino a través un orificio de desembocadura plano.^(100,139,180) **2. Fisiopatológicas.** La migración litiásica transpapilar lleva a una estenosis del CBPC que dificulta el paso de las secreciones exocrinas hépato-pancreáticas al duodeno (<2500 mm³ x 24 h), ocasionando hipertensión en ambos sistemas.⁽¹²²⁾ En esa situación, la presión intraductal a nivel del Wirsung se eleva en 24 h hasta los 50 cm de columna de H₂O mientras que en el colédoco esta llega tan solo a 30 cm. La diferencia produce un gradiente presor que impulsa los fluidos desde el punto de mayor presión (Wirsung) hacia el de menor presión (hépato-colédoco), razón física fundamental por la cual la teoría del reflujo bilio-pancreático termina siendo poco creíble.⁽¹⁸⁰⁾ **3. Experimentales.** En los animales de experimentación, la presencia de bilis dentro del Wirsung por fístula bilio-digestiva quirúrgica o por inyección retrógrada a presión controlada no provoca PA.⁽¹⁸⁰⁾

3.- P.A.B. por reflujo duodeno-pancreático. La ligadura experimental del duodeno, por encima y por debajo de la papila de Vater, produce un asa cerrada que puede elevar la presión intraduodenal lo suficiente como para que su contenido pase retrógradamente a través del C.B.P.C. insuficiente ingresando al colédoco y al páncreas (figura 20). Acorde con esto se propuso que el reflujo del contenido duodenal a través de un esfínter de Oddi incompetente podría ser el evento principal desencadenante de la P.A.B. El contacto previo de la enteroquinasa duodenal aseguraría la activación de las proteasas pancreáticas y la posterior regurgitación de la mezcla de secreciones hacia el páncreas sería potencialmente mucho más peligrosa que un reflujo directo de bilis desde el hépato-colédoco hacia el Wirsung.^(149,171)



Figura 20: reflujo duodeno-pancreático por hipertensión endo-duodenal e incompetencia del C.B.P.C.

Recientes experiencias clínicas han demostrado sin lugar a duda que en el ser humano, la migración de cálculos biliares a través del CBPC, lejos de producir insuficiencia, produce estenosis del esfínter.^(67,122) Sólo en casos infrecuentes como serían la existencia de bridas abdominales que compriman al duodeno por encima y por debajo de la papila de Vater, generando una hiperpresión en el segmento atrapado que favorezca el reflujo o la presencia de una megapapila congénita que facilite el ingreso retrógrado de líquidos duodenales al árbol biliar y al conducto pancreático principal, desde el duodeno.^(149,171) Aparte de los casos nombrados, creemos que el mecanismo de producción de la PA por reflujo duodeno-pancreático debe ser definitivamente desestimado.⁽¹⁰²⁾

4.- P.A.B. por oclusión por separado del Wirsung y del colédoco proximales antes de la unión bilio-pancreática. El Opossum norteamericano es el único animal de laboratorio que desarrolla pancreatitis aguda necrohemorrágica después de la ligadura prolongada de su largo C.B.P.C.⁽¹⁰³⁾ La ligadura por separado del colédoco o del Wirsung del opossum no la produce

pero sí el cierre simultáneo de ambos conductos.⁽¹⁷⁴⁾ Acorde a ésto se propuso a la obstrucción simultánea de ambos conductos, antes del C.B.P.C., como el principal evento desencadenante de la pancreatitis en este modelo (Figura 21). El posible mecanismo subyacente de este fenómeno podría ser la estimulación de la secreción pancreática exócrina y la caída del sistema retículo endotelial (S.R.E.) hepático que ocurre después de la ligadura del conducto biliar principal.^(8,9,172,206) Hace poco tiempo ha aparecido evidencia clínica que invalida la extrapolación de estos resultados experimentales al ser humano, salvo en lo que concierne a la caída del S.R.E. hepático y al incremento de la enteroquinasa de origen portal eliminado activa hacia la bilis, luego de la oclusión de la vía biliar principal.^(8,54,67,164,173,184,187)

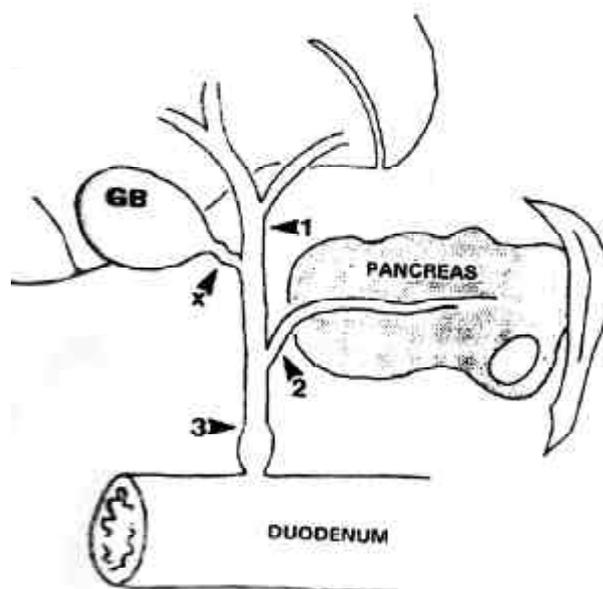


Figura 21: Distintas posibilidades experimentales de oclusión por ligaduras del árbol bilio-pancreático del Opossum (*Didelphis Virginiana*). Cabezas de flecha: 1) A nivel del hepático común, 2) A nivel del Wirsung proximal, 3) A nivel del C.B.P.C. proximal, 4) 1 + 2. X: Ligadura del cístico que excluye a la vesícula biliar como reservorio durante la experiencia. GB: vesícula biliar. Esta figuras y similares están inspiradas en U. Veronesi.⁽¹⁰⁴⁾

Las leyes físicas y naturales que rigen la dinámica de los fluidos (bilis y jugo pancreático), a través de un sistema de tubos comunicantes (árbol

bilio-pancreático), enseñan entre otras cosas que las secciones de los conductos intervinientes son determinantes para el comportamiento de los líquidos que los atraviesan.^(16,25,103,122,162,172,174,179) Al margen de las diferencias genéricas existentes entre el *Opposum* americano y el ser humano, las marcadas diferencias de sección que existen entre ambos sistemas bilio-pancreáticos son insalvables, impidiendo la extrapolación simple de los resultados obtenidos en el *Opposum* a los seres humanos.^(39,66,67,135,173)

5.- P.A.B. por reflujo pancreo-biliar. Grupos significativos de pacientes con C.B.P.C. y hépato-coledocitis, cistiquitis, colecistitis, colecistitis filtrantes, hepatitis, P.A.B., terminación bilio-pancreática común extra-esfint rica congénita con quiste de colédoco y carcinoma temprano del árbol biliar, registraron una actividad muy alta de fermentos pancreáticos en la bilis de la vía biliar principal y de la vesícula biliar.^(39,135) Acorde con esto se propuso al reflujo páncreo-biliar (R.P.B.) como probable factor desencadenante de estas afecciones por acción enzimática (Figura 22).



Figura 22. Reflujo pancreo-biliar (R.P.B.) a través de la unión biliopancreática permeable producido por estenosis del CBPC debida a migración transpapilar de cálculos biliares a duodeno.

Esta teoría, discutida sin generar demasiada adhesión, fue considerada durante mucho tiempo como un mecanismo de excepción.⁽⁶⁸⁾ Más tarde se demostró que el R.P.B. es un hecho que ocurre con frecuencia significativa en grupos de pacientes con C.B.P.C. y enfermedad litiasica biliar de distinto grado al examinar durante el post-operatorio normal la bilis proveniente de un drenaje en "T" colocado en su vía biliar principal, en condiciones básicas y post-estimulación con comida de prueba. La magnitud del R.P.B. estuvo en relación directa con la gravedad de la patología que motivó la operación siendo sorprendente en la P.A.B., menor en la litiasis coledociana y casi inexistente en la litiasis vesicular.⁽⁶⁷⁾ En la P.A.B. se registró, en la bilis de drenaje en "T", gran actividad de amilasas e isoamilasas tipo P y alta concentración de tripsinógeno sin tripsina, preferentemente post-estimulación con comida de prueba (Figura 23 y tabla 14, modificadas de Hernández CA).⁽⁶⁷⁾

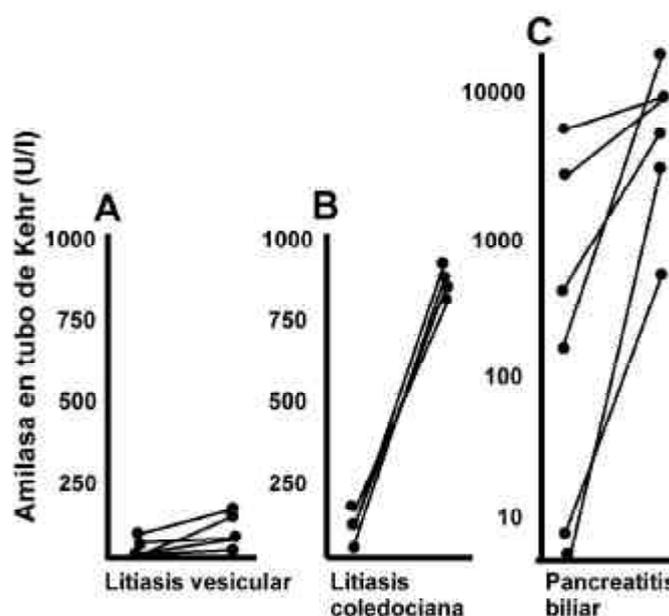


Figura 23. Actividad amilolítica medida antes y después de la estimulación con comida de prueba. Los valores de amilasa en el grupo A (pacientes después de cirugía por litiasis vesicular) y en el grupo B (pacientes después de la remoción de cálculos del hepatocolédoco) están dados en una escala lineal, mientras que los datos en el grupo C (pacientes después de P.A.B.) son tan altos que su representación se hace en una escala logarítmica.

TABLA 14. Tripsinógeno inactivo y tripsina activada en bilis del drenaje en "T".

	1	2	3	4	5
Tripsina basal (U/mL)	-	-	-	-	-
Tripsinógeno basal (U/mL)	-	48-0	-	-	-
Tripsina post-estimulación (U/mL)	-	-	-	-	-
Tripsinógeno post-estimulación (U/mL)	162-0	299-0	485-0	48-0	81-0

Valores denotando la actividad de tripsinógeno y tripsina en el fluido proveniente del drenaje en "T" en pacientes del grupo C. Los valores basales provienen de muestras recolectadas luego de una noche de ayuno y antes de que se diera la comida de prueba. Los valores post-estimulación indican la actividad en las muestras tomadas entre los 20 y 60 minutos después de la comida de prueba.

Acorde con esto se propuso que el pasaje de cálculos a través del árbol biliar produce estenosis y no insuficiencia del esfínter de Oddi lo que facilita la regurgitación masiva de jugo pancreático dentro del árbol biliar sin pasar por duodeno, a través de una unión bilio-pancreática permeable. En definitiva, la luz del sistema biliar queda llena de una mezcla de bilis y jugo pancreático y los sistemas biliar y pancreático unidos entre sí con su salida común hacia duodeno muy estrechada. Si estas condiciones potencialmente explosivas se mantienen, existe la posibilidad que dentro del árbol biliar se produzca la activación del tripsinógeno atrapado causando lesión aguda de la

mucosa (Figura 24).



Figura 24: Lesión de la mucosa del árbol biliar producida por contacto prolongado con la mezcla de bilis y fermentos pancreáticos activos, traídos por el R.P.B. y mantenidos por la estasis que genera la estenosis funcional del C.B.P.C. La elevada concentración de fermentos activos y de sales biliares a nivel vesicular favorece la primo ocurrencia de lesiones en el colecisto. B: bilis. P: fermentos pancreáticos activos en el árbol biliar. (P): Fermentos pancreáticos inactivos dentro del Wirsung. Esta figura y similares están inspiradas en U. Veronesi.⁽¹⁴⁵⁾

Entre los principales mecanismos responsables de la primo-lesión pancreática acaecida en el curso de una litiasis biliar, numerosos autores señalan al reflujo masivo de la secreción pancreática ecbólica post-prandial dentro del árbol biliar (Reflujo-páncreo-biliar o RPB) y su posterior retorno al páncreas por vía canalicular, una vez activados los profermentos dentro de una vesícula biliar funcionante.^(31,39,66,67,102,122,135,164) Grupos significativos de pacientes con conducto bilio-pancreático común y hígato-coledocitis, cistiquitis, colecistitis, colecistitis filtrantes, hepatitis, PA biliar, terminación bilio-pancreática común extra-esfintérica congénita con quiste de colédoco y carcinoma temprano del árbol biliar, registraron una actividad muy alta de fermentos pancreáticos en la bilis de la vía biliar principal y de la vesícula biliar.^(135,39) Tomando como base a este hecho, se propuso al reflujo páncreo-biliar (R.P.B.) originado en una estenosis del CBPC post migración litiásica como factor desencadenante de estas afecciones por acción enzimática directa sobre el epitelio biliar. Esta teoría, discutida en sus comienzos sin generar demasiada adhesión, fue considerada durante mucho tiempo como un mecanismo de excepción.⁽⁶⁸⁾ Más tarde se demostró clínicamente que el reflujo páncreo-biliar es un hecho que ocurre con frecuencia significativa en grupos de pacientes con conducto bilio-pancreático común y enfermedad litiásica biliar asociada.^(98,165) Al examinar durante el post-operatorio normal la bilis proveniente de un drenaje en "T" colocado en la vía biliar principal, en condiciones basales y post-estimulación con comida de prueba, la magnitud del reflujo páncreo-biliar que se evidenció post estimulación estuvo en relación directa con la gravedad de la patología que motivó la operación, siendo sorprendente en la PA inducida por cálculos biliares, menor en la litiasis coledociana y casi inexistente en la litiasis vesicular.⁽⁶⁷⁾ En definitiva, la luz del sistema biliar queda llena de una mezcla de bilis y jugo pancreático y los sistemas biliar y pancreático unidos entre sí con su salida común hacia duodeno muy estrechada. Si estas condiciones

potencialmente explosivas se mantienen, existe la posibilidad que dentro del árbol biliar se produzca la activación del tripsinógeno atrapado en la vesícula biliar por acción de la enteroquinasa eliminada por la bilis a través del circuito entero-hepático, causando lesión aguda de las mucosas por activación de la cadena proteolítica (Figura 21). Además, es altamente probable que esta acción enzimática deletérea pueda propagarse a través de la unión bilio-pancreática permeable hasta el interior mismo del páncreas acinar, lugar donde la PA arranca.⁽¹⁰³⁾ La hipótesis que responsabiliza al reflujo páncreo-biliar como principal factor patogénico en el inicio del ataque de la mayoría de las PA no solo está soportada por suficientes estudios experimentales sino también, lo que es más importante, por clara evidencia clínica.^(31,39,54,66,67,101,102,105,108,122,135,164,184,187)

Patogenia de las PA alitiásicas-abacterianas. La estenosis funcional del CBPC observada en pacientes HIV (+) con papilitis estenosante por duodenitis a citomegalovirus, *criposporidium* u otros agentes oportunistas ocasiona RPB. Los fermentos pancreáticos contenidos en el RPB pueden generar una colecistitis aguda alitiásica por acción deletérea directa de las enzimas pancreáticas activadas dentro de la vesícula biliar acorde al mecanismo patogénico precisamente descrito. La ausencia de litos, agentes bacterianos u otros agentes patógenos permite inferir la importancia de este mecanismo en la patogenia de las colecistitis agudas alitiásicas-abacterianas de pacientes HIV (+) y de otros con estenosis del CBPC capaz de producir RPB. Estas colecistitis agudas alitiásicas-abacterianas podrían ser el inicio de las pancreatitis agudas que con frecuencia se asocian a los síndromes de inmunodeficiencia.^(66, 67, 90, 102,105)

Patogenia de las PA de los trasplantados de páncreas. La calidad de la técnica utilizada para la ablación quirúrgica del órgano del donante, el período de perfusión “en frío” que transcurre hasta su implante y la reperfusión “en caliente” del órgano ya implantado, condicionan las lesiones que en mayor o menor grado sufre siempre el injerto. Sean cual fueren las características del daño producido, éste se manifestará como un proceso inflamatorio agudo de la glándula trasplantada o sea, una verdadera PA edematosa o necrotizante capaz de generar el rechazo parcial o total del injerto.⁽¹⁷⁸⁾

Patogenia de las PA traumáticas. Ellas repiten básicamente el mecanismo patogénico de lesión seguida de inflamación pancreática aguda ya sea por traumas quirúrgico-diagnósticos o por accidentes de distinto tipo con lesión glandular.⁽¹⁷⁸⁾

Patogenia de la PA producida por el alcoholismo. El alcoholismo agudo y crónico lesiona la mucosa duodenal produciendo edema de la papila de Vater y de Santorini seguida de estenosis y dificultad de drenaje al intestino de los conductos pancreáticos principal y accesorio. La disminución de la llegada de secreción pancreática al duodeno activa un mecanismo “*feed back*” que incrementa aún más la secreción de colecistoquinina/secretina aumentando fundamentalmente la secreción pancreática ecbólica. La presión pancreática intra-canalicular aumenta y también lo hace la concentración enzimática exócrina dentro del sistema bilio-pancreático estenótico padeciendo de colestasis y páncreatoestasis. En estas condiciones, la mucosa de la vesícula biliar funcionando incrementa la concentración de los componentes de la secreción pancreática ecbólica que llegan hasta ella en el reflujo páncreo-biliar presente en esos casos, a lo que se suma el aumento en la concentración de la enteroquinasa biliar catalíticamente activa proveniente del circuito

entero-hepático, todo lo que favorece la activación extemporánea del tripsinógeno dentro del árbol biliar. Las diferentes serino-proteasas activadas de esa manera se acoplan con anti-proteasas a las que finalmente superan difundiendo luego a todo el sistema bilio-pancreático al que lesionan por vía canalicular retrógrada. En la patogenia de la PA alcohólica también se acepta un mecanismo tóxico-metabólico que lesiona directamente a la célula acinar y al resto de la glándula. Proteasas como la α -1-antitripsina o la α -2-macroglobulina presentes en los tejidos y humores disminuyen la actividad catalítica trípica pero, el agotamiento de estos factores defensivos termina dejando libre suficiente cantidad de proteasas activas como para dañar la glándula mientras dure el ataque directo del etanol que llega por la circulación general.⁽¹⁰¹⁾ La acción tóxica del alcohol a nivel pancreático se produciría a tres niveles⁽¹⁶⁹⁾:

1. Aumenta el tono del esfínter de Oddi favoreciendo el reflujo páncreo-biliar.
2. A nivel celular, sus metabolitos producirían una citotoxicidad capaz de lesionar la red de microtúbulos intracitoplasmáticos dificultando la exocitosis apical y contribuyendo la endocitosis lateral, base íntima del proceso de origen de la PA. Con la alteración del citoplasma celular acinar se producirá a posteriori la liberación de radicales libres capaces de disminuir la síntesis de fosfolípidos produciendo fragilidad de la membrana celular. Estudios recientes demostraron que durante la PA experimental inducida por la ceruleína en ratas se producirían fenómenos de fusión entre los gránulos de zimógeno y los lisosomas del citoplasma acinar dentro de vacuolas intra-citoplasmáticas típicas de la PA experimental, lugar

donde el tripsinógeno se activaría a tripsina en pH ácido por acción de la Catepsina B. Además, se ha demostrado que el alcohol a nivel de la microcirculación pancreática disminuye sensiblemente el flujo sanguíneo favoreciendo la anoxia tisular, lo que parece tener una relación directa con el desencadenamiento y la posterior evolución de la PA.

3. La hiperestimulación de la célula acinar por el alcohol mediante el aumento del tono colinérgico y/o del aumento de la sensibilidad del páncreas al estímulo hormonal. Produciría un aumento de la concentración importante de proteínas en el jugo pancreático. El aumento del tripsinógeno así como un aumento del rango tripsina/inhibidores de la tripsina y de la concentración de ciertas enzimas lisosomales como la catepsina B, producen alteraciones de la permeabilidad del epitelio canalicular que deja pasar al intersticio glandular macromoléculas mediante retrodifusión de enzimas activadas.

Entre las causas etiológicas menos frecuentes señaladas en la tabla 1 cabe destacar las llamadas pancreatitis secundarias debidas a la manipulación quirúrgica o instrumental del área peripancreática o la de la vía biliar (pancreatografía y esfinterotomía endoscópicas), las que guardan una íntima relación patogénica con las causadas por traumatismos o heridas abdominales penetrantes.⁽²⁷⁾ La incidencia de pancreatitis aguda es sensiblemente mayor en los enfermos con hiperlipoproteinemia tipo V que en la población general, hecho constatado también para los tipos I y IV, aunque en menor grado. Las concentraciones séricas de triglicéridos superiores a 1 gr/dL puede precipitar

ataques de pancreatitis aguda, sin embargo, los niveles de triglicéridos de 0,5-1 gr/dL pueden inducir pancreatitis aguda. Estos pacientes tienen sueros lactecentes (lechosos) debido a la alta concentración de lipoproteínas de muy baja densidad (LDL V) causa problemas para dosar amilasas, no así con el actim test ya que en orina no se altera.⁽⁴⁸⁾ La hipercalcemia, sobre todo la debida al hiperparatiroidismo, se reconoce también como causa de esta enfermedad.⁽²⁰⁾ Es bien conocida la relación entre pancreatitis y ciertos virus, como el de la parotiditis epidémica o el *Coxsackie*, que actúan por daño celular directo.⁽¹⁴⁴⁾ Más discutible es la relación entre pancreatitis aguda y determinados fármacos, si bien parece claramente establecida para la azatioprina y los estrógenos, y con menor seguridad, con diversos diuréticos (tiacídicos, furosemida, ácido etacrínico), corticosteroides, sulfonamidas y otros fármacos de uso menos frecuente.^(91,166) Un conjunto de alteraciones yuxtapancreáticas (divertículos periampulares⁽¹⁹²⁾, pólipos, obstrucción del asa aferente, etc.) se han señalado como condiciones asociadas a pancreatitis aguda, para las que se invocan mecanismos similares a los indicados en la pancreatitis biliar. Estos mismos mecanismos serían los responsables de las pancreatitis recurrentes en los enfermos con páncreas *divisum*.^(35,95,199)

El páncreas posee un eficaz sistema autoprotector consistente en que las enzimas que se sintetizan en su intimidad se depositan en los gránulos de zimógeno en estado inactivo, aisladas del resto de las estructuras celulares por una membrana de fosfolípidos. Además, un sistema inhibitor, presente en la célula, jugo pancreático y suero neutralizaría las posibles activaciones de las enzimas proteolíticas. Por mecanismos insuficientemente conocidos, los distintos agentes etiológicos rompen el equilibrio entre la actividad proteasa y antiproteasa, superando la capacidad protectora natural y liberando tripsina,⁽¹⁸¹⁾ esto puede activar los sistemas de complemento y cininas.⁽²⁰¹⁾

Cualquiera que sea la causa y el mecanismo celular íntimo que obra en la PA, existen dos fenómenos concatenados que conducen al desarrollo de la enfermedad: a) inicialmente se produce la liberación de enzimas pancreáticas a la sangre lo que provoca daño en el endotelio de la micro-vasculatura pancreática con disminución de la irrigación intralobular y b) la anoxia desencadenaría la liberación de enzimas pancreáticas activas en el citoplasma de las células acinares seguida por fenómenos de auto-digestión.^(190,151) Recientemente se ha postulado que esta activación la producirían las hidrolasas lisosómicas al entrar en contacto con las proenzimas, una vez rotos los compartimientos celulares. Como consecuencia de la liberación de enzimas se llega a un proceso autodigestivo de la glándula que constituye la base fisiopatológica de la enfermedad.⁽⁴³⁾ De forma simultánea, se activan una serie de sistemas humorales que dan lugar a las alteraciones extra-pancreáticas, algunas de mecanismo patogénico poco definido (figura 25).

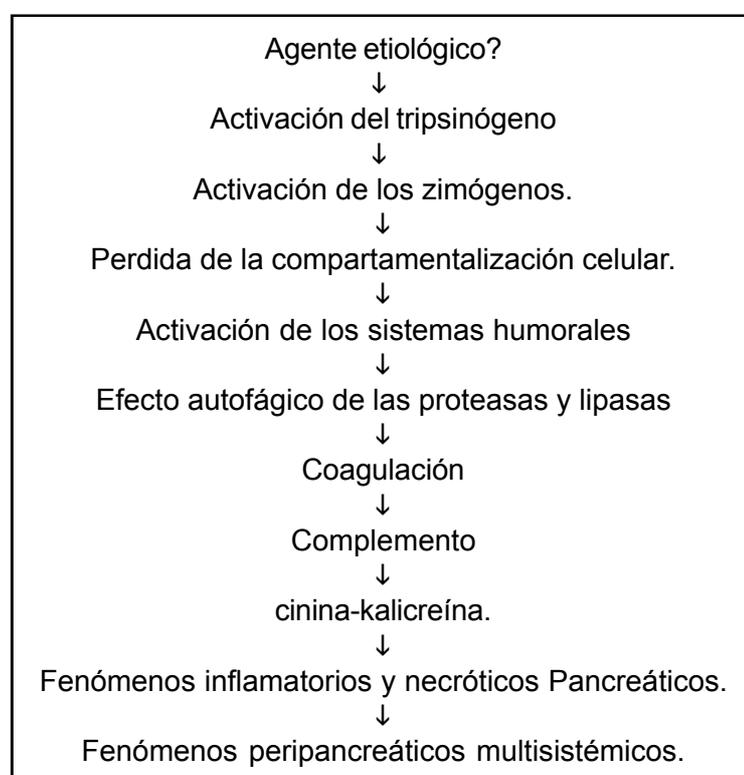


Figura 25: esquema de mecanismo patogénico

Es muy importante determinar en forma temprana la gravedad de una PA para maximizar el tratamiento y prevenir complicaciones. No existe un sistema de puntajes absoluto que permita predecir por sí solo la evolución de la PA. Para ello se utilizan un conjunto de pruebas de laboratorio, la evaluación clínica, los sistemas de puntuación, los marcadores séricos y la TC. La evidencia clínica de pancreatitis grave incluye signos de peritonitis, shock o dificultad respiratoria, sin embargo estos signos pueden identificar sólo entre el 34% y 44% de los casos de pancreatitis aguda grave.^(32,96) En el momento de la internación la sensibilidad de estos signos es menor al 40%, pero la especificidad es alta.⁽²⁰³⁾ Los signos clínicos no son precisos hasta después de las 48 h. La edad es un factor determinante en la evolución; a mayor edad peor pronóstico.^(117,134) Las enfermedades asociadas en el momento del brote agudo y la etiología postoperatoria, post-CPRE y post papilotomía son factores asociados con una mayor gravedad; la obesidad (IMC >30 kg/m²) es un factor de mal pronóstico predictor de gravedad y evolución complicada⁽¹²⁰⁾. La PA acaecida como consecuencia de la realización de una CPRE o de un tratamiento quirúrgico⁽¹³⁸⁾ tienen peor pronóstico.^(72,188) La evaluación clínica en las primeras 24 h del ingreso es poco fiable, los parámetros como tensión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, leucocitosis, dolor, diuresis horaria, presentan alta especificidad pero baja sensibilidad aunque mejora la predicción a las 48 h. La presencia inicial de fallo multiorgánico pulmonar, circulatorio, renal, etc., identifica inicialmente la gravedad, aunque sólo se presenta en principio en un 50% de las pancreatitis agudas graves que evolucionarán posteriormente con complicaciones. Para mejorar la capacidad de predicción de la PA es muy utilizado el sistema de criterios múltiples. Los criterios de Ranson y Apache II, son de bajo valor predictivo, ya que se pueden modificar fácilmente con la reanimación del pacientes en las PA graves, por lo que es necesario utilizar sistemas y/o pruebas que identifiquen los fallos o daños agudos de

órganos blanco. Un criterio pronóstico debe predecir las formas clínicas leves, moderadas o graves lo más precozmente posible con parámetros sencillos de obtener y con elevada eficacia, es decir, con escasa cantidad de falsos positivos y falsos negativos. La simple evaluación al ingreso tiene una considerable cantidad de falsos negativos, es decir, pacientes que clínicamente aparentan cursar cuadros leves y que finalmente evolucionan a un cuadro grave. El marcador pronóstico ideal sería aquel que siendo de uso simple, tuviera al ingreso del paciente una alta sensibilidad y especificidad, junto con factores pronóstico positivos y negativos cercanos al 100% de exactitud. Aproximadamente el 20% de las PA severas pueden tener una complicación sistémica o local desarrollando contaminación bacteriana de la necrosis lo que eleva la mortalidad al 40%. En estos casos, el diagnóstico inmediato de la PA severa es importante para que el paciente ingrese precozmente a terapia intensiva en forma temprana⁽⁵²⁾ pero, el diagnóstico de PA es a menudo dificultoso. La clínica puede ser inespecífica y de presentación atípica. En muchos pacientes con enfermedad severa el diagnóstico se hace en las autopsias.⁽⁷⁸⁾ La medida de la amilasa y lipasa es el método principal para diagnosticar PA pero su sensibilidad y especificidad es considerada poco satisfactoria. Sin duda que la ecografía abdominal realizada al ingreso del paciente es el método más exacto a nuestro alcance capaz de evaluar la severidad de una PA de comienzo. Con el correr de los años se ha llegado a proponer una extensa gama de marcadores capaces de ayudar en la difícil tarea diagnóstica/pronostica precoz de este complejo proceso patológico pero sólo algunos de ellos han sido asimilados a la clínica rutinaria, junto con diferentes recursos tecnológicos de antiguo y reciente desarrollo.

Para el estudio específico del incremento enzimático que caracteriza desde su inicio a la PA se ha utilizado tradicionalmente la determinación de la actividad catalítica de la amilasa y de la lipasa en distintos humores normales y patológicos del organismo.^(101,102)

La concentración de Amilasa retorna a la normalidad dentro de los 3 días después del ataque agudo de Pancreatitis. El retorno rápido a valores normales puede indicar resolución de la enfermedad o destrucción total del órgano con la abolición de la producción de amilasa.^(28,29) Valores de amilasa normales en suero no son raros en pacientes con PA., la incidencia puede exceder el 19%.⁽²⁸⁾ Esta Incidencia alta explica porque algunos de los pacientes con enfermedad severa tienen valores normales de amilasa. La medida de amilasa en suero y orina es fundamental para el diagnóstico precoz de PA a pesar de su simplicidad, esta prueba se usa selectivamente en pacientes con síntomas abdominales. La medida sistemática de amilasa en suero, lipasa y otras enzimas en todos estos pacientes es difícil de justificar.

Por otra parte, el estudio de las serino-proteasas de la secreción pancreática ecbólica y sus derivados ha sido desarrollado preferentemente como materia de investigación y no como práctica diagnóstica-pronóstica rutinaria.^(41,48,56,106,141,175,176,183,189,196,198) Las determinaciones de la actividad trípica, la inmunorreactividad para con la tripsina y derivados, las concentraciones de distintos zimógenos precursores, la actividad catalítica de otras serino-proteasas como la quimotripsina y la elastasa-1, etc., han sido y son materia de extensas y profundas investigaciones experimentales y clínicas por parte de importantes equipos científicos de todo el mundo con resultados que todavía no han conseguido imponerse en la práctica.⁽¹⁸³⁾ En general, se estima que la amilasa sería un cofactor necesario en el inicio del proceso de activación de los distintos tripsinógenos. Una de las teoría patogénica más recientes se refiere a un grupo de PA y crónicas heredo-familiares recidivantes debidas a alteraciones genéticas del tripsinógeno catiónico por mutaciones en su gen PRSS-1, generadoras de auto-activación del tripsinógeno-1 dentro de la célula acinar, sumado a una incapacidad inhibitoria de la anti-tripsina PSTI por mutación en su gen SPINK-1. En general, se dice que el aumento de

la secreción ecbólica conduciría a un desequilibrio intra-pancreático entre los sistemas tripsina/anti-tripsina con incremento marcado de la actividad trípica y de moléculas tipo “*trypsin like*” capaces de desencadenar la “cascada enzimática” responsable de la auto-digestión péptica local y a distancia. La secuencia patogénica sería como sigue: presencia de un factor desencadenante que lleve a un incremento del Ca^{++} con alteración del pH citosólico, daño del citoesqueleto con dificultad para la exocitosis, co-localización del tripsinógeno con enzimas del citosol en vacuolas intracitoplasmáticas, activación del tripsinógeno intravacuolar, por las lisosimas citoplasmáticas (catepsina B), reemplazo progresivo de la exocitosis normal por la endocitosis baso-lateral patológica, comienzo del ingreso de fermentos activos al intersticio, estasis e hipertensión intracelular por insuficiente evacuación secretoria, disminución de la llegada de secreción pancreática a duodeno, aumento de la secreción de colecistoquinina por mecanismos de “*feed back*”, fuerte estimulación de la célula acinar, incremento de la secreción pancreática ecbólica particularmente del tripsinógeno aniónico, incremento de la presión pancreática intraductal con un nuevo ingreso masivo de fermentos y pro-fermentos pancreáticos al intersticio con marcado desequilibrio proteasas/anti-proteasas y finalmente lesiones trípicas locales y a distancia.^(26,88,201) Durante este proceso patológico el organismo activa mecanismos de defensa que conjugan la mayor parte de la tripsina libre en exceso con tres anti-proteasas: la anti-tripsina propia de la secreción del páncreas (PSTI), la α -2-macroglobulina del suero y la α -1-antitripsina de los tejidos. La tripsina forma complejos estables con la α -1-antitripsina preferentemente en los tejidos. En el suero hay un 90% de complejos estables ligados a la α -2-macroglobulina y sólo un 10% a la α -1-antitripsina.^(59,60) En el interior del páncreas el PSTI trata de inhibir la mayor cantidad posible de tripsina libre que ha sido activada extemporáneamente. No obstante, la tripsina conjugada con anti-proteasas

del plasma posee actividad catalítica. En la PA edematosa, los activadores como la enteroquinasa y las moléculas “*enteroquinasa like*” existentes a lo largo de la vía patológica son suficientes para la activación del zimógeno producido en exceso pero, las antitripsinas existentes también son suficientes para conjugar la totalidad de la tripsina liberada; lo cual impide la existencia de demasiadas moléculas libres de tripsina por lo que las lesiones pancreáticas si existen son moderadas y cuando la recuperación se produce tiene oportunidad de hacerlo con “*restitutio ad integrum*”. Por el contrario, en la PA necrotizante el exceso de producción de tripsinógeno, en particular de tripsinógeno aniónico y de su correspondiente forma activa la tripsina-2, termina por consumir totalmente la reserva de antitripsinas. Queda así una gran cantidad de moléculas de tripsina-2 libres y de tripsinógeno capaz de seguir auto-activándose y migrando al espacio intersticial donde la tripsina puede producir grave daño local y a distancia. Deseamos rescatar el hecho de que el tripsinógeno aniónico “sobrante” de la circulación es eliminado precozmente por la orina (PM = 23 Kda) al igual que su péptido de activación el TAP (0,6 Kda),^(130,185) por lo que ambos se han constituido en marcadores urinarios tempranos no invasivos útiles para determinaciones diagnóstico/pronósticas en la PA.^(64,74) La actividad proteolítica aumentada en la PA causa la disminución de proteínas y liberación de péptido los cuales inhiben la reabsorción de proteínas en el túbulo renal; por esta razón la concentración del tripsinógeno aniónico es mayor en orina que en el suero.^(64,74) La característica clínica más importante de la prueba es la capacidad de descubrir los casos de PA severa. Mero y cols. encontró que la concentración del tripsinógeno 2, se mantiene elevada entre 4 a 30 días en orina y en suero, también ha informado que el valor elevado de la inmunorreactividad del tripsinógeno total en suero se mantiene por 9 días⁽¹²³⁾; estos hallazgos pueden ayudar a explicar la alta sensibilidad de la prueba del tripsinógeno 2 urinario. El test urinario del

tripsinógeno 2 podría ayudar a reducir el riesgo de no realizar el diagnóstico de PA. Un resultado negativo tiene alta probabilidad de descartar un cuadro de PA, un resultado positivo normalmente identifica a los pacientes con la necesidad de una evaluación más extensa.

La prueba del tripsinógeno 2 urinario realizada con un nivel de corte de 50 µg/L proporciona una sensibilidad del 94% y una especificidad del 95%, claramente superior a las conseguidas con la determinación de la actividad amilolítica. Los resultados Falso (+) en 21 pacientes con dolor abdominal pueden en algunos casos ser reflejo de irritación subclínica pancreática, o debidos a un tumor gastrointestinal u ovárico donde el Tripsinógeno 2 puede aumentar⁽⁶⁰⁾ y también se expresa en el epitelio biliar y peri biliar lo que puede explicar en nuestro trabajo las elevaciones en los 3 (tres) pacientes con colangitis.⁽¹⁸⁶⁾

En esta técnica se considera que la frecuencia de falsos (+) resulta aceptable debido a que tiene un, nivel alto de sensibilidad y de capacidad pronóstica (-). Hubo 3 resultados falso (-), en 2 casos por incapacidad de la tira de medir los niveles de tripsinógeno 2 muy bajos y en el otro caso porque la tira no pudo descubrir un nivel muy alto (402.000 µg/L) por exceso de antígeno que satura los anticuerpos. Se cree que la activación del tripsinógeno intrapancreático cumple un papel esencial en la PA sobre todo en la forma necrotizante.^(65,136) El aumento significativo de la cupla tripsinógeno 2-α-1-antitripsina se asocia con enfermedad grave.^(64,65)

Lipasa

En la pancreatitis aguda la magnitud de aumento de la lipasa sérica sobre los límites superiores de referencia normales puede variar ampliamente de acuerdo al método utilizado.⁽¹⁰⁶⁾

La sensibilidad de la determinación de lipasa en suero para el diagnóstico de pancreatitis aguda es similar a la determinación de amilasa sérica y va desde el 85% al 95%.⁽³⁾

Algunos autores afirman que tiene una mayor especificidad que la amilasa sérica, porque casi toda la lipasa es producida en el páncreas, sólo existe una pequeña cantidad de origen gástrico, la lipasa es normal aun cuando la amilasa sérica es alta como sucede en la disfunción de las glándulas salivales, tumores, enfermedades ginecológicas y macroamilasemia. La lipasa sérica siempre es alta el primer día de la enfermedad y permanece elevada más tiempo que la amilasa.⁽⁵⁸⁾

La especificidad de la determinación de lipasa adolece de los mismos problemas que la determinación de amilasa, en ausencia de pancreatitis la lipasa sérica puede aumentar a menos del doble de lo normal en la insuficiencia renal grave.⁽¹⁷⁶⁾

En el caso de cuadros intraabdominales que simulan una pancreatitis aguda la lipasa aumenta a menos del triple de lo normal, probablemente debido a la reabsorción por parte de un intestino perforado o inflamado.⁽⁵⁶⁾

Algunos autores consideran que la determinación de lipasa en suero es preferible a la de amilasa porque es igual de sensible y más específica, sin embargo la especificidad de ambas enzimas es suficientemente alta para diferenciar una pancreatitis dolorosa aguda y un cuadro quirúrgico que causa dolor abdominal si se usa un valor de corte del triple del límite superior de lo normal para cada enzima.⁽⁵⁶⁾

Existen pancreatitis agudas con valores normales de lipasemia y la magnitud de su elevación no se correlaciona con la gravedad de la pancreatitis.⁽¹⁹⁶⁾

Proteína “C” reactiva (PCR)

Descubierta en 1930, es sintetizada por hepatocito, su principal papel es el reconocimiento de los materiales autógenos potencialmente tóxicos liberados al plasma desde tejidos dañados para unirlos y detoxicarlos y facilitar el aclaramiento sanguíneo.⁽¹⁵²⁾

Se detectan niveles elevados a las 8 h de iniciado el proceso, y alcanza su pico máximo entre las 24-48 h,⁽²⁰²⁾ posiblemente sea el reactante de fase aguda más estudiado.

Como en la mayoría de los reactantes de fase aguda los resultados son muy discrepantes, existen diferencias en los puntos de corte utilizados con cifras >150 mg/L a las 48 h, presenta una sensibilidad del 86% y especificidad del 61%, con un valor predictivo positivo del 37% y un valor predictivo negativo del 94% en pronosticar la severidad de la pancreatitis aguda según los datos de algunos estudios multicéntricos recientes.^(146,160,195,202)

Si la concentración es >200 mg/L indica gravedad con una precisión del 90%, son los pacientes que desarrollan fallas orgánicas, especialmente respiratorias.

McMahon y cols. determinaron PCR durante los 13 primeros días de ingreso y no encontraron diferencias significativas entre pancreatitis leves y graves hasta la segunda semana.^(112,113)

Leese y cols. diferenciaron significativamente ambas formas de pancreatitis los días que determinaron PCR (días 1, 3 y 7), no distinguieron necrosis de otras complicaciones.⁽⁹⁹⁾

Wilson y cols. encontraron que el nivel de corte para los días 2, 3 y 4 fue de 210 mg/L, los días 5 al 8 de 120 mg/L; la sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica fueron de 83%, 85% y 85% respectivamente. Concluyen que en la práctica un nivel ≥ 300 mg/L y/o persistente elevación al final de la

primera semana es útil para advertir del desarrollo de complicaciones locales y así seleccionar enfermos para la realización de TC.⁽²⁰²⁾

Uhl y cols. describieron que el valor pronóstico significativo de la PCR fue a partir del 2º día con un nivel de corte >120 mg/L y eficacia diagnóstica del 86%.⁽¹⁹¹⁾

Inmrie y cols. obtuvieron un valor predictivo positivo del 95%.⁽⁷¹⁾

Gutgeon y cols. encuentran la mayor sensibilidad (73%) de la PCR para diferenciar pancreatitis aguda leves de graves en día 5 de ingreso con un nivel de corte >200 mg/L. En las primeras 48 h la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo fueron de 53%, 55% y 55% respectivamente.⁽⁵⁵⁾

Malfertheimer y cols. obtienen con la PCR una seguridad diagnóstica de pancreatitis grave del 93%.⁽¹¹⁴⁾

Ecografía abdominal

De la ecografía abdominal diremos que sus limitaciones fundamentales son la presencia de meteorismo que interfiere con la visualización de la glándula y la utilidad a la hora de establecer pronóstico.^(75,143) Tampoco es una prueba de utilidad diagnóstica para evaluar la necrosis intra-pancreática. En base a nuestra experiencia realizamos una tabla de estadificación ecográfica (ver página 28, tabla 12)

Tomografía Computada (TC)

La TC puede ser normal en un 10-15% de los enfermos con pancreatitis leve pero es anormal en la mayoría de los ataques moderados y/o graves.

Las pequeñas colecciones de líquido peritoneal, que aparecen en la TC simple, que aunque describen un criterio sencillo y precoz de gravedad de la pancreatitis aguda, no se colocan correctamente al no utilizar TC con contraste.^(85,92)

Así en los pacientes con grados A o B en la TC o en aquellos con grado C pero con pocos criterios de Ranson presentan un riesgo mínimo de infección y mortalidad, con un grado E en TC pero con pocos criterios de Ranson el riesgo de infección aumenta hasta el 60% aunque la mortalidad sigue siendo mínima. Es la combinación elevada de grados de TC y con más de 3 criterios de Ranson la que se asocia a altos porcentajes de infección pancreática y a una mortalidad significativa.

En los pacientes que presentaron necrosis cefálica el pronóstico de severidad fue similar a aquellos pacientes que presentaron necrosis pancreática generalizada, por el contrario los que presentaron sólo necrosis en la porción distal de la cola tuvieron escasas complicaciones y su evolución fue más favorable.⁽⁸³⁾

La presencia de gas en la glándula, habitualmente confirma una infección pancreática. Se han visto pacientes con gas en las acumulaciones líquidas sin signos de infección ni toxicidad, que finalmente logran la recuperación de su cuadro clínico. Sin embargo, la mayor parte de las infecciones pancreáticas ocurren en ausencia de gas en la TC.^(13,50,94)

Resonancia magnética (RM)

Es tan eficaz como la TC para detectar necrosis y es mejor para la detección de colédoco-litiasis y anomalías anatómicas de los conductos, permite valorar: intensidad del edema glandular, necrosis intrapancreática,

presencia de colecciones peripancreáticas, afectación vascular, pseudoaneurisma y dilataciones en el conducto de Wirsung.^(126,171)

Es más sensible que la TC en la detección de hemorragias, y las secuencias potenciadas en T2 permiten discriminar la naturaleza sólida o líquida de las colecciones intra o peripancreáticas.⁽¹⁹⁷⁾

Puede ser considerada una técnica alternativa para la valoración de pacientes con pancreatitis aguda con evidencias clínicas de sepsis, en los casos de contraindicación del uso de contraste iodado. Experiencias realizadas en ratas sugieren que el Gadolinio usado para la obtención de imágenes por RM no aumenta la necrosis.⁽²⁰⁰⁾

Además el Gadolinio, a diferencia del material con contraste intravenoso utilizado para la TC, es seguro en pacientes con insuficiencia renal.

La realización de RM en pacientes graves conectados a equipos de monitoreo o ventilación mecánica plantea dificultades prácticas que podrían limitar sus colangio-pancreatografía-retrograda-endoscópica (CPRE).

En las pancreatitis intersticiales y con necrosis mínima el conducto pancreático principal es habitualmente normal.^(5,24,132)

La etiología biliar es una de las más frecuentes en pancreatitis aguda grave.⁽²³⁾

Cuando existe necrosis pancreática importante el conducto pancreático principal es normal en la mitad de los casos.⁽²⁰⁰⁾

Los pacientes restantes tienen un conducto bloqueado⁽⁵⁾ o lesionado⁽¹³²⁾, debido a que esta información habitualmente no afecta el manejo de la pancreatitis aguda, la CPRE diagnóstica no se utiliza en la pancreatitis aguda, excepto para eliminar cálculos del colédoco en pancreatitis aguda grave por litiasis como ya mencionamos.^(45,131)

En este trabajo no realizamos este estudio, aunque se discute su

utilización en pacientes con alergia al contraste yodado.

CONCLUSIONES

- 1) Del presente estudio realizado en los cuadros de pancreatitis aguda, el dosaje del tripsinógeno 2 urinario, es el método que resultó ser el más útil para el diagnóstico, por su rapidez y grado de certeza determinado para evaluar evolución y pronóstico de los pacientes internados.
- 2) La sensibilidad y especificidad y valores predictivos de este estudio son los de mayor certeza comparándolos con los métodos diagnósticos que se detallan en el trabajo.
- 3) Consideramos que es el método ideal para emplear en las guardias de nuestro sistema de salud y así llegar a un diagnóstico diferencial rápido y oportuno instituyendo el tratamiento más adecuado en escasos minutos mejorando la evolución y pronóstico de nuestros pacientes.

Finalmente, y por lo antedicho, se debería reconocer en nuestro medio el bajo costo del procedimiento (test con tripsinógeno 2 urinario) que sumado a su rapidez, comparándolo con los otros procedimientos que se utilizan habitualmente para llegar a confirmar la sospecha clínica, mejora no sólo la detección oportuna de pancreatitis aguda sino otras relaciones económico/administrativas hospitalarias como el costo-beneficio, tiempo de internación y morbilidad entre otras.

BIBLIOGRAFIA

1. Acosta JM, Pellegrini C, Skinner DB. Etiology and Pathogenesis of acute biliary pancreatitis. *Surgery* 1980; 88: 118-125.
2. Afte MV, Wilson JS, MC Conglioni GW, et al. Ethanol-induced alterations in mouse RNA levels correlated with glandular content of pancreatic enzymes. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 634.
3. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sinoprad AV. Evaluating test for acute pancreatitis *AJ gastroenterology* 1990; 85: 356.
4. Amonyal P, Amonyal G, Levy P, et al. Diagnosis of choledocholithiasis by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1994; 106: 1062.
5. Angelini G, Cavallini G, Pederzoli P et al: long-term outcome of acute pancreatitis. A prospective study with 118 patients. *Digestion* 1993; 54: 143.
6. Appelros S, Peterson U, Toh S, Johanson C, Borgström A. Activation peptide of carboxypeptidase B and onionin trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 216-21.
7. Arena Mirave JJ, Bufanda Fernandez de Pierol L. Pancreatitis aguda. *Rev Esp Enf Diges* 1996; 88(12): 851-864.
8. Baas J, Senninger N, Elser H, Herfarth Ch. Dynamic Liver Scintigraphy: a New Way of Measuring the Function of the Reticulo-endothelial System of the Liver. *Eur Surg Res* 1995; 27: 137-144.
9. Baba N, Inoue K, Chang LW, Rayford PL. Effects of obstructive jaundice on the pancreas of rats. *Gastroenterology* 1983; 84: 1095.
10. Balthazar E, Ranson JHC, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis prognosis value of CT. *Radiology* 1985; 156: 767-772.
11. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-6.
12. Balthazar EJ, Freeny PC, Van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994; 193: 297.
13. Balthazar EJ, Freeny PC. Contrast enhanced computed tomography in acute pancreatitis: Is it beneficial or harmful. *Gastroenterology* 1994; 106: 259-62.
14. Balthazar EJ. Staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 1199-209.
15. Banerjee A, Kaul A, Bache E, Parbery A, Doron J, Nicholson M. Multicenter study of death from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994; 81: 1541
16. Banerjee HK, Steele RJC. Current views on the pathophysiology of acute biliary pancreatitis. *Gut* 1995; 36: 803-5.
17. Berney T, Garce Y, Robert J, Jenny A, Mensi N, Gran G, et al. Serum profiles interleukin-6 and -10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. *Pancreas* 1999; 18: 371- 377.
18. Blamey SL, Imrie CW, O'Neil J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *GUT* 1984; 25: 1340- 6.
19. Bradley EL III. A clinically based classification system. For acute pancreatitis summary of the international symposium on acute pancreatitis Atlanta. *Arch Surg* 1993; 128: 586-90.
20. Braudwein SL, Sigman KM. Milk- alkali syndrome and pancreatitis. *Am J Med Sci* 1994; 308: 173.
21. Burgos LSJ, Burgos de Cea ME. Pancreatitis Aguda parte I. *Rev Chil Cir* 2002; 54(6): 1686-692.
22. Camatte, R y Sarles, H : Pancreatitis ai Gues. Motion fondamentales. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris)* 1983; 7104: A 10.

23. Carballo Alvarez F. *Epidemiología de la pancreatitis aguda: ¿Es igual el riesgo en todos los países y regiones de España? En medicina crítica practica pancreatitis aguda grave, manejo integral. Ed Barcelona SEMICYNC y EDIKA Med 2003; pp 29-40.*
24. Cardone G, Di Girolamo M, Messina A, Chichiarelli A, Innacoli M, Di Cesare E, et al. *Magnetic resonance in the study of inflammatory diseases of the pancreas. Radiol Med 1995; 90: 62-69.*
25. Carr-Locke D, Gregg JA. *Endoscopic manometry of pancreatic and biliary sphincter zones in man. Dig Dis Sci 1981; 26: 7-15.*
26. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L et al. *Gabexate For the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde. Cholangiopancreatography. Gabexate in digestive endoscopy Italion Group. N Engl J Med 1996; 335: 919-23.*
27. Chen YK, Folcote RL, Santero MJ, et al. *Endoscopic sphinterotomy- induced pancreatitis: increased risk associated with nondilated bile ducts and sphinter of oddi dysfunction. Am J gastroenterol 1994; 89: 327.*
28. Clavien PA, Robert JH, Meyer P et al. *Acute pancreatitis and normoamylasemia not an uncommon combination. Arch Surg 1989; 210: 614-20.*
29. Clavien PA, Burgan S, Moona AR. *FERUM enzymes and other laboratory test in acute pancreatitis. Br J Surg 1989; 76: 1234-43.*
30. Club del páncreas Argentina. *Reunión de consenso pancreatitis aguda. A.GE.LA 2000; 30: 249-252.*
31. Colp R, Gerber IE, Doubilet H. *Acute cholecistitis associated with pancreatic reflux. Ann Surg 1936; 103: 67-76.*
32. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN, et al. *Prediction of severity in acute pancreatitis prospective comparison of three prognostic indices. Lancet 1985; 2:403-7.*
33. De Bernardis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. *Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis. A metanalytic study. Crit Care Med 1999; 27: 2272- 83.*
34. De Bolla A, Obeid M. *Mortality in acute pancreatitis. Am R Coll Surg Engl 1984; 66: 184-6.*
35. Delhaye M, Engelholm L, Cremer M. *Pancreas divisum: congenital anatomy or anomaly? Contribution of endoscopic retrograde cholomgiopancreatography. Gastroenterology 1985; 89: 951.*
36. Dervenis C, Johnson C D, Bassi C, et al. *Diagnosis Objective assessment of severity and monogement of acute pancreatitis. Santorini Consensus Conference. Int J Pancreatol 1999; 25: 195-210.*
37. Diehl AK, Holleman Jr, Chapman JB, et al. *Gallstone size and risk of Pancreatitis. Arch Intern Med 1997; 157: 1674.*
38. Dominguez-Muñoz, JE, Carballo F, Garcia MJ, de Diego JM, Campos R, Yangüela J, 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; 24: 263-6.*
39. Duran M, Moyano R, Sosa Gallardo CA. *Papel de los fermentos pancreáticos en la colecistitis aguda alitiásica. El Dia Medico 1968; 40: 731.*
40. Eguaras J, Jiménez Lopez C, Susperregui Insausti I, Vila Cortas JJ, Martínez Segura JM. *Primera parte: pancreatitis aguda y Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Segunda parte: secuelas a largo plazo de la pancreatitis aguda grave: manejo integral, Barcelona. Ed SEMICYUC y EDIKA- Med 2003; pp 137-46.*

41. Elman R, Arneson N, Graham EA. Value of blood Amylase estimation in the diagnosis of pancreatic disease: A clinical study. *Arch surg* 1929; 19: 943-967.
42. Exley AR, Leese T, Holliday MP, Swann RA, Cohen J. Endotoxaemia and serum tumor necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 1999; 18: 371- 377.
43. Fallon MB, Gorelick FS, Anderson IM et al: effect of cerulein hyperstimulation on the paracellular barrier of rat exocrine pancreas. *Gastroenterology* 1995; 108: 1863.
44. Fan S, Choi T, Lai C, Wong J. Influence of age on the mortality from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 75: 463- 6.
45. Fan S-T, Lai ECS, Mok FPT, et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papilotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228.
46. Faneras R. *Medicina Interna, Sección 2, Gastroenterología, 14ª ediciones. Ediciones Harcourt, SA Velásquez Madrid España 2000.*
47. Foitzik T, Fernandez-del Castillo C, Rottuer DW, et al. Alcohol selectively impairs oxygenation of the pancreas. *Arch Surg* 1995; 130: 357.
48. Forlson MR, Freedman SN, Welster PD 3rd. Clinical assessment as hyperlipidemic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 21-34.
49. Formen LJ, Galloway SW, Kingmonth AN. Inflammatory mediation- in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995, 82: 6-13.
50. Freeny PC. Incremented dynamic bolus computed tomography of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993; 13: 147.
51. Gitelson S, Schwartz A, Fraenkel M, y Chowers I. Gall-bladder dysfunction in diabetes mellitus. *The diabetic neurogenic gall bladder. Diabetes* 1963; 12: 308.
52. Gloor B, Muller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Buchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 975-979.
53. Go ULW, Everhart JE: pancreatitis. In Everhart IE (ed) *Digestive disease in the united states: epidemiology and impact US department of health and human service public health's service, national institutes of health, national institutes of diabetes and digestive and kidney diseases. NIH publication N° 94-1447 Washington DC, 1994 p 693.*
54. Grant DAW, Talbot RW, Hermon-Taylor J. Catalytically active enterokinase in human bile. *Clin Chim Acta* 1984; 142: 39-45.
55. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P. et al. Trypsinogen activation peptide assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990; 335: 4-8.
56. Gumaste VV, Roditis N, Mehta D, et al. Serum lipase, levels in non pancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterology* 1993; 88: 2051.
57. Gutiérrez CA, Aguilera González del Pino G. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda grave. *Rev Cub Med Int Emerg* 2002; 1: 71-81.
58. Gwozdz GP, Steinberg WM, Werner M, et al. Comparative evolution of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin Chim Acta* 1990; 187:243-54.
59. Hedström J, Haglund C, Kemppainen E, Leinimaa M, Leinonen J, Stenman UH. Time-resolved Immunofluorometric Assay of Trypsin-1 Complex with $\alpha 1$ -Antitrypsin in Serum: Increased Immunoreactivity in Patients with Biliary Tract Cancer. *Clin Chem* 1999; 45: 1768-73.
60. Hedström J, Hogland C, Hoopiainen R, Stenman U-H. Serum trypsinogen 2 and trypsin- $\alpha 1$ antitrypsin complex in malignant and benign digestive tract diseases: preferential in patients with cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 1996; 66: 326-31.

61. Hedström J, Kormo A, Kenkimaki P, Tikanoja S, Haapiainen R, Kivilaakso E, Stenman UH. Urinary trypsinogen 2 test strip for acute pancreatitis. *Lancet* 1996; 347: 729-31.
62. Hedström J, Leinonen J, Sairio V, Stenman UH. Time-resolved immunofluorometric assays for trypsinogen 2 complexed with alpha 1 antitrypsin in serum. *Clin Chem* 1994; 40: 1761-65.
63. Hedström J, Sainio V, Kempainen E, Haapiainen R, Kivilaakso E, Schoeder T, Leinonen J, Stenman UH. Serum complex of trypsin 2 and alpha 1 antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients. *BMJ* 1996; 313: 333-37.
64. Hedström J, Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Kivilaakso E, Schauman KO, Stenman UH. Urine trypsinogen 2 as a marker of acute pancreatitis. *Clin Chem* 1996; 42: 685-90.
65. Hedström J, Sainio V, Kempainen E et al. Serum Complex of trypsin 2 and alpha 1 antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis Clinical Study In consecutive patients. *BMJ* 1996; 313: 333-7.
66. Hernández CA, Emparan C, Bisaro L, Lerch MM, Senninger N. Common Biliary- pancreatic Conduit Stenosis Induces Pancreobiliary Reflux. *Pancreas* 1997; 14: 16-21.
67. Hernández CA, Lerch MM. Sphincter stenosis and gallstone migration through the biliary tract. *Lancet* 1993; 341: 1371-73.
68. Hess W. *Enfermedades de las Vías Biliares y del Páncreas*. Editorial Científico-Médica. Barcelona. 1963.
69. Hwang T, Chang K, Ho Y. Contrast enhanced dynamic computed tomography does not aggravate the clinical severity of patients with severe acute pancreatitis: reevaluation of the effect of intravenous contrast medium on the severity of acute pancreatitis. *Arch Surg* 2000; 135: 287-90.
70. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neile J, et al. A single- centre double- blind trial of trypsin therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978; 65: 337-41.
71. Imrie CW, Shearer MG, Wilson C. Glycoproteins as marker of pancreatic damage in acute Pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1988; 3: S43- S52.
72. Imrie H, McKay A, Benjamin I, Blumgart LH. Secondary acute pancreatitis a etiology, prevention, diagnosis and management. *Br J Surg* 1978; 65: 399- 402.
73. Iosama JL, Keim V, Nordbock I, et al. Serum levels of pancreatitis-associated protein as indication of the course of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 728.
74. Itkoven O, Koivunen E, Hurnse M, Alfthan H, Schöeder T, Stenman UH. Time-resolved immunofluorometric assays for trypsinogen 1 and 2 in serum reveal preferential elevation of trypsinogen 2 in pancreatitis. *J Lab Clin Med* 1990; 115:712-18.
75. Jeffrey R, Jr. Sonography in acute pancreatitis. *Radial Clin North Am* 1989; 27: 5-17.
76. Johusou SG, Ellis CJ, Levitt MD. Mechanism of increased renal clearance of amylase/ creatinine in acute pancreatitis *N Engl J Med* 1976; 295: 1214.
77. Junge W, Werner W, Wilke by the IFCC. *Clin Biochem* 2001; 34:607-615. B et al. Development and evaluation of assays for the determination of total and pancreatic amylase at 37°C according to the principle recommended
78. Karne S, Gorelick F. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Nutrition* 1999; 34: 308-314.
79. Kaufman P, Tilz GP, Demel U, Wachte H, Kreips GJ, Fuchr D. Neopterin plasma concentrations predict the course of severe acute pancreatitis. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 29-34.

80. Kazmierczak, S.; et al. Diagnostic accuracy of pancreatic enzymes evaluated by use of multivariate data analysis. *Clin Chem* 1993; 39: 1960.
81. Keim V, Teich J, Fiedler F et al. A Comparison of lipase and amylase in the Diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas* 1998; 16: 45.
82. Kempainen E, Hedström J, Puolakkainen P, Sainio V, Haapiainen R, Perhoniemi V, Osman S, Kivilaakso E, Stenman UH. Rapid measurement of urinary trypsinogen 2 as a screening test for acute pancreatitis. *NEJM* 1997; 336: 1788-93.
83. Kempainen E, Sainio V, Haapiainen R, Kivisaari L, Kisiloasko E, Puolakkainen P. Early localization of necrosis by contrast enhanced computed tomography can predict outcome in severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 924-9.
84. Kimland M, Russick C, Marks WH, Borgstrom A. Immunoreactive anionic and cationic trypsin in human serum *Clin Chim Acta* 1989; 184: 31-46.
85. King NKK, Powel JJ, Redhead D, Siriwardena AK. A simple computed tomography score for estimation of disease severity in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 223.
86. Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Páncreas* 1993; 8: 659.
87. Korstem MA, Haber PS, Wilson JS, et al. The effect of chronic alcohol administration on cerulein. Induced pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 75.
88. Kurske AM, Rongione AJ, Rober HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 639-42.
89. Kylampaa-Bäck M-L, Kempainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Pehoniemi V, Kivilaakso E, Kornuo A, Stenman UH. Reliable screening for acute pancreatitis. Willi rapil urine Trypsinogen-2 test strip. *BR. J Surg* 2000; 87: 49-52.
90. Lake-Bakaar G, McKavanagh S, Sunnerfield JA. Urinary Immunoreactive trypsin Excretion: a non invasive screening test for pancreatic cancer. *Lancet* 1979; 2: 878-880.
91. Lankirch PG, Droegge M, Gottesleben F. Drug-induced acute pancreatitis: incidence and severity. *GUT* 1995; 37: 565.
92. Lankisch P, Struckmann K, Lehnick D. Presence and extent of extrapancreatic fluid collections are indicators of severe acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999; 26: 131-6.
93. Lankisch PG, Droge M, Becher R. Pleural effusions: A New negative prognostic parameter for acute pancreatitis. *Am J gastroenterology* 1994; 89: 1849.
94. Lankisch PG, Haseloff M, Becher R. No parallel between the biochemical course of acute pancreatitis and morphologic findings. *Pancreas* 1994; 9: 240.
95. Lans JJ, Geemen JE, Johouson JF, et al. Pancreas divisum to stemt or not to stemt. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 430.
96. Larvin M, Mc Mahon MJ. Apache II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 2: 201.
97. Lasson A. Acute pancreatitis in man Aclinical study of pathophysiology and treatment. *Scand J Gastroenterology* 1984; 19(suppl 99): 1-57.
98. Lee S, Nicholls J, Pork H. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *New Engl J Med* 1992; 27: 589-593.
99. Leese T, Fuller M, Holliday M. C-reactive protein and alpha 2- Macroglobulin during acute pancreatitis. An important factor in patogenesis? *Digestion* 1987; 38: 35-36.
100. Lerch MM, Adler G. Pathophysiology of Acute pancreatitis. *Dig Surg* 1994; 11:186-192.
101. Lerch MM, Hernández CA, Adler G. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 331: 948.

102. Lerch MM, Hernandez CA, Adler G: Gallstones and Acute Pancreatitis-Mechanisms and Mechanic. *Dig Dis* 1994; 12: 242-247.
103. Lerch MM, Saluja AK, Dawra R, Ramarao P, Saluja M. Acute Necrotizing Pancreatitis in the Opossum: Earliest Morphological Changes Involve Acinar Cells. *Gastroenterology* 1992; 103: 205-213.
104. Lerch MM, Saluja AK, Dawra R, Ramarao P, Saluja M. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. *Gastroenterology* 1992; 103: 205-213.
105. Lerch MM, Weidenbach H, Hernández CA, Precklic G, Adler G. Pancreatic outflow obstruction as the critical event for human gallstone induced pancreatitis. *GUT* 1994; 35: 1501-1503.
106. Lessinger JM, Feraud G. Plasma pancreatic lipase activity: from analytical specificity. To clinical efficiency. For the diagnosis of acute pancreatitis. *Eur J Clin. Chem Clin Biochem* 1994; 32: 377.
107. Lieber ME. The incidence of gallstones and their correlation with other diseases. *Ann Surg* 1952; 135: 394.
108. Longo OF, Sosa Gallardo CA, Ferraris A. Cholecystitis experimentales par reflux De ferments pancréatiques. *Lyon Chirurgical* 1951; 46: 958.
109. Lorentz K. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes part 9. IFCC method for α -amylase (1,4-D-glucan 4-glucanhidrolase, EC 3.2.1.1). *Clin Chem Lab Med* 1998; 36:185-203.
110. Lorentz K. Routine α -amylase assay using protected 4-nitrophenyl-1,4- α -D-maltoheptaoside and a novel α -glucosidase. *Clin Chem* 2000; 46:644-649.
111. Luengo L, Catellete M, Ros S, Felin, Vadillo J, Olono C. Utilidad clínica de la determinación de la relacion lipasa/elastasa y de elastasa polimorfonuclear al ingreso hospitalario de la paciente con P.A. *Rev Esp Enferm Digest* 1996; 88: 551-554.
112. Mac Mahon M. Plasma Markers of pancreatic necrosis in Bradley III. Ed. *Acute pancreatitis diagnostic and therapy* Raven Press Ltd. New York 1994; pp 45-57.
113. Mac Mahon MJ, Mayer AD, Bowen M, Cooper EH. Early detection of late complications of acute pancreatitis. *GUT* 1983; 24: A 528.
114. Maltfertheimer P, Büchler M, Schoetensack C, Uhl W, Ditschuneit H. Laboratory parameters for the detection of acute necrotizing pancreatitis. *Digestion* 1987; 38: 38.
115. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; 2: 235.
116. Manes G, Spada OA, Rolitti PG, Paselli L, Iannaccone L, Uomo G. Serum interleukin 6 in acute pancreatitis due to common bile Duct stones: A Marker of necrosis. *Recenti Prog Med* 1997; 88: 69- 72.
117. Maravi Poma E, Manrique Larralde A, Ramos Castro J, Izura Cea J, Labayen Beraza F, Madurga Perez MP. Lavado y PAG. *Med Intensiva* 1986; 10: 42-50.
118. Marshall JB. Acute pancreatitis a review UIT an emphasis on new developments. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1185-98.
119. Marshall JB. Acute pancreatitis a review Whit an emphasis a New Developments. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1185-1198.
120. Martinez J, Sanchez- Paya J, Palazón JM, Suazo- Barahoma J, Robles- Diaz G, Perez- Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta- analysis. *Pancreatology* 2004; 4: 42-8.

-
121. Mc Kay C, Beastall GH, Imrie CW, et al. Circulating intact parathyroid hormone levels in acute pancreatitis. *BJ Surg* 1994; 81: 357.
 122. Menguy RB, Hallenback GA, Bollman JL, Grindlay JH. Intraductal pressures and sphincter resistance in canine pancreatic and biliary ducts after various stimuli. *Surg Gynecol Obstet* 1958; 106: 306-320.
 123. Mero M, Schroder T, Tenhunen R, Lempinen M. Serum phospholipase A2, immunoreactive trypsin and trypsin inhibitors during human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterology* 1982; 17: 413-6.
 124. Millat B. Pancreatitis origine, etiologie, diagnostic, evolution. *Le-resume- du praticien* 1999; 49: 311-319.
 125. Mishler JM, Durr GH. Macroamylasemia induced by Hydroxyethyl starch confirmation by gel filtration analysis of serum and urine *Am J Clinical Pathology* 1980; 74: 387.
 126. Mitchell DG, MR Imaging of the pancreas. *Imag Clin North Am* 1995; 1: 51-71.
 127. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. Gallstone pancreatitis and the effect of Cholecystectomy. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 466.
 128. Müller CA, Uhl W, Printzen G, Gloor B, Bischofberger H, Teholokov O, et al. Role of procalcitonin and gramlyte colony stimulating factor in the early prediction of injected necrosis in severe acute pancreatitis. *GUT* 2000; 46: 233- 8.
 129. Muñoz A, Katerndahl D. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am Fam Physician.* 2000; 62: 164-74
 130. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Ravaty MG, Slarin J, et al. Early prediction of severity- in acute pancreatitis- by urinary trypsinogen activation peptide: multicenter study. *Lancet* 2000; 355: 1955-1960.
 131. Neoptolemos JP, London NJ, James D, et al Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphinterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979.
 132. Neoptolemos JP, London NJM, Carr- Locke DL. Assessment of main pancreatic duct integrity by endoscopic retrograde pancreatography in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 94.
 133. Neoptolemos JP. Endoscopy retrograde cholangiopancreatographia in necrotizing pancreatitis. In: Bradley III EL (ed), *Acute pancreatitis diagnosis and therapy*; Raven Press Ltd, New York, EEUU. 1994; pp67-77
 134. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute pancreatitis a single. Center randomized study- necrotizing. *J Gastrointests Surg* 2001; 5: 113- 8.
 135. Oguchi Y, Okada A, Nakamura T, Okumura K, Miyata M, Nakao K. Histopathologic studies of congenital dilatation of the bile duct as related to an anomalous function of the pancreaticobiliary ductal system: Clinical and experimental studies. *Surgery* 1988; 103: 168-173.
 136. Ohlsson K, Eddeland A. Release of Proteolytic enzymes in bile induced pancreatitis in dogs *Gastroenterology* 1975; 69: 668-75.
 137. Ohlsson K. Acute pancreatitis biochemical pathophysiological and therapeutic aspects. *Act Gastroenterol Belg* 1988; 51: 3-12.
 138. Oller B, Armengol M, de Castro Iglesias J, Gener J, Inaraja L, et al. Correlation of etiology and severity in a series of 506 cases of acute pancreatitis. *Rev Esp Enf Aparat Dig* 1989; 76: 640- 4.

-
139. Opie EL. The etiology of acute haemorrhagic pancreatitis. *Johns Hopkins Hospital Bull* 1901; 12: 182-188.
 140. Opie EL: the relation of Cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis. *AM J Med Sci* 1901; 121: 27-43.
 141. Orebaugh SL. Normal amylase levels in the presentation of acute pancreatitis *Am J Emerg Med* 1994; 12: 21-4.
 142. Panteghini, M.; et al. Diagnostic value of four assay for lipase determination in serum: A comparative reevaluation. *Clin Biochem* 1991; 24: 497.
 143. Panzironi G, Franschini L, Angelini P, Ascarelli A, De Siena G. Role of ultrasonography in the study of patients with acute pancreatitis. *G Chir* 1997; 18: 47-50.
 144. Parenti DM, Steinberg W, King P. Infection causes of pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 356.
 145. Patricio PP, Olmo DC, Franco EP, González LC, López JB. Gallbladder cholesterosis: an etiological factor in acute pancreatitis of uncertain origin. *B J Surg* 1990; 77: 735-36.
 146. Pezzilli R, Billi P, Cappelletti O, Barakat B. serum C- reactive protein in acute biliary pancreatitis. Is it a reliable marker early assessment of severity of the disease? *Ital J Gastroenterology Hepatol* 1997; 29; 554-557.
 147. Pezzilli R, Miniero R, Cappelletti O, Barakat B. Serum interleukin 6 in the prognostic of acute biliary pancreatitis. *Ital J Gastroenterology Hepatol* 1998; 30: 291- 294.
 148. Pezzilli R: Billi P, Migliori M, et al. Clinical value of pancreatitis associated protein in acute pancreatitis *Am J gastroenterology* 1997; 92: 1887.
 149. Pfeffer RB, Stasio O, Hinton JW: The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. *Surg Forum* 1957; 8: 248-251.
 150. Prickford IR, Blackett RI, Mc Mahon MJ. Early assessment of severity using Peritoneal lavage. *Br Med J* 1997; 2: 1377-9.
 151. Prinz RA, Mechanisms of acute pancreatitis: Vascular etiology. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 31.
 152. Puolakkainen P, Valtonen V, Paananen A, Schröder T. C- reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *GUT* 1987; 28: 764-771.
 153. Ran B Steinbach G, Gansange F, Nayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *GUT* 1997; 41: 833- 40.
 154. Ranson JH, Balthazar E, Caccosale R, Cooper M. Computed tomography and the prediction of pancreatic abscess in acute pancreatitis. *Am Surg* 1985; 20: 656-65.
 155. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, et al. Respiratory complication in acute Pancreatitis. *Am Surg* 1974; 179: 557.
 156. Ranson JH. Diagnostic Standards for acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 136-142.
 157. Ranson JHC, Parternak BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical pancreatitis. *J Surg Rev* 1977; 22: 79- 91.
 158. Ranson JHC, Rifkind KM, Raves DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69- 81.
 159. Ranson JHC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Am Surg* 1979; 189: 654-63.
 160. Rau B, Cebulla M, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. The clinical value of human pancreas specific protein as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CPR and LDH. *Pancreas* 1998; 17; 134-139.
-

-
161. Raven P et al. *The exocrine pancreas: biology, pathobiology and disease* VLW. New York 1986; p 460.
162. Real Academia Española. *Diccionario de la Lengua Española; XIX Edición*. Ed. Espasa Calpe 1970.
163. Rinderknecht H, Geokas MC. *Anionic and Cationic Trypsinogens (Tripsins) in mammalian pancreas*. *Enzyme* 1972/73; 14: 116-30.
164. Rinderknecht H. *Activation of Pancreatic Zymogens. Normal Activation, Premature Intrapaneatic Activation, Protective Mechanisms Against Inappropriate Activation*. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 314-321.
165. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Pugues A, Valderrama R. *Occultmicrolithiasis in "Idiopathic" acute pancreatitis, prevention of relapse by cholecistectomy or ursodesoxicholic acid therapy*. *Gastroenterology* 1991; 101:1701-1709.
166. Ruenzi M, Layer P. *Drug- associated pancreatitis: facts and*. *Pancreas* 1996; 13: 100.
167. Sachdeva CK, Bank S, Greenberg R, et al. *Fluctuation in serum amylase in patients with macroamylasemia*. *Am J Gastroenterology* 1995; 90: 800.
168. Sánchez Morcillo S, Gener RJ, Casas D, Marcos NP, Rodríguez A, Falva RM. *Valor pronóstico de la TC inicial (primeras 48hs) en los pacientes con PA*. *Med Intensiva* 2004; supl 1: 73 (P 207).
169. Scelza A. *Clinica Quirúrgica 3, Prof. Balboa O; Hospital Maciel. Greenfield L. Surgery, Cientific principales and practice. Ch* 1997; 31: 874-889.
170. Schmid SW, Uhl W, Friess H, et al. *The role of Infection in acute pancreatitis*. *GUT* 1999; 45:311.
171. Seidel H. *Bemerkungen zu meiner Methode der experimentellen Erzeugung der acute haemorrhagischen Pancreatitis*. *Zentralbl Chir* 1910; 37: 1601-1604.
172. Senninger N, Coelho JCU, Van Buren DH, Moody FG. *Biliare Obstruktion stimuliert die exocrine Pankreas-sekretion. Chirurgisches Forum '85 f exper u klinische Forschung. Hrsg: F Stelzner; Springer Verlag Berlin Heidelberg* 1985.
173. Senninger N, Moody FG, Van Buren DH, Coelho JCU, Li YF. *Effect of biliary obstruction on pancreatic exocrine secretion in conscious opossums*. *Surg Furum* 1984; 35: 226-228.
174. Senninger N, Moody FG, Coelho JCU, Van Buren DH. *The Role of Biliary Obstruction in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis in the Opossum*. *Surgery* 1986; 99: 688-693.
175. Seno T, Harada H, Ochi K, et al. *Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction*. *Am J Gastroenterology* 1995; 90: 2002.
176. Seno T, Horada H, Ochi K, et al. *Serum levels of six pancreatitis enzymes as related to the degree of renal dysfunction*. *Am J Gastroenterology* 1995; 90: 2002.
177. Shimada K, Yanagisawa J, Nakayama F. *Increased Lysophosphatidilcholine and Pancreatic Enzime Content in Bile of Patients with Anomalous Pancreaticobiliary Ductal Junction*. *Hepatology* 1990; 13: 438-44.
178. Sibley RK. *Pathology and immunopathology of solid organ rejection*. *Trasplant. Proc* 1989; 21: 14-16.
179. Steer ML. *Pathofisiology and pathogenesis of acute pancreatitis*. In Bradley EL (de): *Acute Pancreatitis: Diagnosis and Therapy*. New York, Raven Press, 1994; pp 3-11.
180. Steer ML. *Pathofisiology and pathogenesis of acute pancreatitis*. In Bradley EL (de): *Acute Pancreatitis: Diagnosis and Therapy*. New York, Raven Press, 1994; pp 3-11.

181. Steer ML. *Patogenesis of acute pancreatitis. Digestion* 1997; 58 (suppl 1): 46.
182. Steimberg W, Tenner S. *Acute pancreatitis. N Engl J Med* 1994; 330: 1198.
183. Sternby B, O'Brien JF, Zinsmeister AR et al. *What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A Prospective clinical study. Mayo Clin Pro* 1996; 71: 1138.
184. Talbot RW, Grant DAW, Hermon-Taylor J. *Displacement of endogenous enterokinase into portal venous blood and bile following luminal perfusion of the proximal small intestine in guinea pigs. Dig Dis Sci* 1984; 29: 1009-1014.
185. Tenner S, Fernandez del Castillo C, Warshaw A et al. *Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patient with acute pancreatitis. Int J pancreatology* 1997; 21: 105.
186. Terada T, Nakanuma Y. *Immunohistochemical demonstration of pancreatic alpha-amylase and trypsin in intrahepatic, bile ducts and peribiliary glands. Hepatology* 1991; 14: 1129-38.
187. Terry Tr, Grant DAW, Hermon-Taylor J. *Enterokinase induced acute haemorrhagic pancreatitis in the rat. Br J Surg* 1982; 69: 682.
188. Thomson J, Braga L, Hadgson P, Rikkers LF. *Postoperative pancreatitis. Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 377- 80.
189. Tietz NW, Slmey DF. *Lipase in serum- the elusive enzyme An overview. Clin Chem* 1993; 39: 746.
190. Toryama MT, Lewis MP, Kurske AM, et al. *Ischaemia- reperfusion mechanism in acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol* 1966; 31 (suppl 219): 20.
191. Uhl W, Büchler M, Meltzerthimer P, Martini M, Beger HG. *PMN elastase in comparison with CRP, antiproteases and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. Pancreas* 1991; 6: 253-259.
192. Uomo G, Manes G, Ragozzino A, et al. *Periampullary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis an underestimated etiological association. Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1186.
193. Uomo G, Spada OA, Manes G, Feolo B, Mino S, Cavallero A, et al. *Neopterin in acute pancreatitis. Scand J Gastroenterology* 1996; 31: 1032- 1036.
194. Vesentini S, Bassi C, Talamini G, Cavallini G, Campedilli A, Pederzoli P. *Prospective comparison of C-reactive protein level Ranson score and contrast enhanced computed tomography in the prediction of septic complications of acute pancreatitis. Br J Surg* 1993; 80: 755-7.
195. Viedma JA, Perez-Mateo M, Agullo O, Domínguez JE, Carballo F. *Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. GUT* 1994; 35: 822- 827.
196. Viners RJ, Abu Laban RB, Mc Hugh DF. *Amylase and lipase in the emergency department evolution of acute pancreatitis. J Emerg Med* 1999; 17: 1027-37.
197. Ward J, Chalmers AG, Guthrie AJ, Larvin M, Robinson PJ. *T2- Weighted and dynamic enhanced MRI in acute pancreatitis: comparison with contrast enhanced CT. Clin Radiol* 1997; 52: 109-114.
198. Warshaw AL, Lee KH. *Characteristic alteration of serum Isoenzymes of amylase in disease of liver pancreas salivary gland lung and genitalia. J Surg Rev* 1977; 22: 362-369.
199. Warshaw AL, Simeone JF, Schapiro RH, et al. *Evolution and treatment of the dominant dorsal duct syndrome (pancreas divisum redefined). Am J. Surg* 1990, 159: 59.
200. Werner J, Schmidt J, Warshaw AL, et al: *the relative safety of MRI contrast agent in acute necrotizing pancreatitis. Ann Surg* 1998; 227: 105.
201. Whitcomb DC. *Early Trypsinogen activation in acute pancreatitis Gastroenterology* 1999; 116: 770-2.

202. Wilson C, Head A, Shenkin A, Imrie CW. C- Reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 177- 181.
203. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. prediction of outcome in acute pancreatitis: A comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring system. *Br J Surg* 1990; 77: 1260-4.
204. Wilson C, Imrie CW, Carter DC. Fatal acute pancreatitis. *GUT* 1988; 29: 782-8.
205. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of Apache II, clinical assessment and multiple factor scoring system. *Br J Surg* 1990; 77: 1260-1264.
206. Zeze F, Yamaguchi K, Abe K. Bile duct pancreas and gastrointestinal hormones. *Rynshoseiginbiou* 1977; 7: 1501-1508.

ANEXO. CERTIFICADOS