

# Tratamiento de la pancreatitis aguda basada en evidencias

*Dra. Ana Berta Irineo Cabrales<sup>1</sup>, Dr. Carlos A. Zambada Senties<sup>2</sup>*

*<sup>1,2</sup>Grupo de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas*

Masculino 50 años inicia con dolor epigástrico súbito intenso tipo cólico durante la ingesta de “birria”, minutos después el dolor es continuo. Se acompaña de vómitos. EF: Plastrón epigástrico, sin datos de irritación peritoneal. Leucocitosis: 22,000 Amilasa: 233 Hb: 11.2 Ca:8.8 Us de abdomen superior: Litiasis vesicular resto normal.

Ingreso Hospital A: tratamiento a base de: Ayuno, Soluciones, Analgésicos (dorixina, tramadol) Dx. Pancreatitis

Al tercer día de estancia intrahospitalaria se le indica Imipenem, se le aplicó durante dos días.

Al 5to. día de iniciar su padecimiento se ingresa al Hospital B donde le realizan TAC abdominal y reportan: Páncreas aumentado de tamaño, bordes irregulares. Conclusión: Proceso edematoso. Balthazar B

Al 2do día de estancia en el hospital B le cambian el antibiótico a Ceftriaxona y se lo aplican durante 2 días para cambiarlo a Gatifloxacino por 2 días y de nuevo suspenderlo para indicar otra vez Imipenem.

Al 6to. día de hospitalización se encuentra asintomático, anictérico y le indican una Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Tres días después se le realizan y sin tener evidencia ni clínica (anictérico y sin dilatación de vía biliar) ni de imagen (durante la colangiografía no se demostró presencia de litos en vía biliar) le realizan esfinterotomía.

y 24 hrs. post. CPRE y esfinterotomía egresa asintomático.

De regreso, ya en su casa a 24 horas aprox. de salir del hospital, por la mañana 1 hora postprandial

de la ingesta de “huevos estrellados” presenta el mismo cuadro de dolor y vómitos, al día siguiente acude al hospital por persistencia del dolor. EF: Plastrón doloroso que abarca epigastrio y mesogastrio con distensión abdominal, se toman Rx. de abdomen muestran imagen de colon cortado se indica colocación de sonda nasogástrica, se la retiran 12 horas después. Se agrega fiebre, evacuaciones diarreas, anemia, arroja arenillas por el recto; debido a la pérdida de hemoglobina y una nueva TAC de abdomen que encuentran imágenes compatibles con un Balthazar E por lo que es enviado a terapia intensiva. Durante dos días en la terapia persiste la fiebre para posteriormente permanecer afebril para ese momento se decide colocar sonda nasogástrica por presentar distensión y silencio abdominal drenando 750 ml de material ileal, mejorando las condiciones abdominales pero aparece taquipnea con saturación de oxígeno entre 94-96. Por deterioro de sus condiciones generales se decide el tratamiento quirúrgico. Se le realiza necresectomía con lavado de cavidad con colocación de drenajes y cierre del abdomen.

## ¿Influye el tratamiento médico en el curso de una pancreatitis aguda establecida?

La activación de la proteasa y el factor de activación de plaquetas, un potente mediador fosfolípido son considerados las claves del desarrollo de necrosis pancreática

Para encontrar un tratamiento causal de la pancreatitis aguda, algunas drogas han sido examinadas en ensayos clínicos, lo cual interfiere con estos mecanismos responsables.

Clasificación Modificada del Nivel de Evidencia de acuerdo con Sackett

Nivel de evidencia	Tipo de ensayo	Criterios de clasificación	Grado de recomendación
I	Grandes ensayos aleatorizados con resultados claros (y bajo riesgo de error)	Están proporcionados y completos el cálculo del tamaño de la muestra y la variable de interés primario.	A
II	Pequeños ensayos aleatorizados (y de moderado a alto riesgo de error)	Análisis pareados, cálculo de tamaño de la muestra incompleta o no proporcionada, variable de interés primario no proporcionada, estudios comparativos concluyentes.	B
III	Estudios no aleatorizados con controles no contemporáneos	Estudios prospectivos no comparativos.	C
IV	Estudios no aleatorizados con controles históricos	Estudios de cohortes, análisis retrospectivos.	-
V	Series de casos sin controles y opinión de expertos	Artículos de revisión y series pequeñas.	-

1. ¿El Gabexate (inhibidor de proteasas) disminuye la morbilidad o mortalidad de los pacientes con pancreatitis aguda severa?

En este análisis se concluyó que Gabexate no mejora los resultados de pacientes con pancreatitis aguda severa y su uso rutinario en pacientes con pancreatitis severa no es recomendado (NIVEL A).

2. ¿Lexipafant (inhibidor del factor de activación de plaquetas) disminuye la morbilidad y mortalidad de pacientes con pancreatitis aguda severa?

La literatura actual no proporciona evidencia suficiente para recomendar Lexipafant para uso rutinario en pacientes con pancreatitis aguda severa (NIVEL A).

3. ¿El Octreotide disminuye la Morbilidad o Mortalidad de pacientes con pancreatitis aguda severa?

Un meta-análisis de 4 ensayos elegibles revelan que octreotide no disminuye las intervenciones quirúrgicas, sepsis, la mortalidad ni las tasas de complicaciones globales. Este análisis concluye que el uso rutinario de octreotide no es recomendado para pacientes con pancreatitis aguda severa (NIVEL A). Aunque un ensayo nivel II demostró que un subgrupo de pacientes pueden beneficiarse del octreotide intravenoso, este tratamiento no es recomendado fuera de ensayos clínicos.

4. ¿Influye la nutrición nasoyeyunal temprana sobre la morbilidad o mortalidad de los pacientes con pancreatitis aguda?

La supresión de la secreción exocrina para el descanso del intestino es una estrategia importante para estabilizar la pancreatitis aguda y la nutrición parenteral (NPT) fue por lo tanto respaldada. Después del postoperatorio la nutrición nasoyeyunal temprana (NT) demostró ser segura y disminuir las complicaciones infecciosas y se agregó al tratamiento de la pancreatitis aguda. Como se demostró en estudios de experimentación tanto en animales como en humanos, la atrofia de la mucosa intestinal durante los periodos de ayuno pueden ser preservada con NT. Puesto que se piensa que la infección de la necrosis pancreática se deriva del tracto gastrointestinal, la NT puede por lo tanto disminuir la incidencia de esta severa complicación. En contraste a los argumentos iniciales, la NT no estimula la función exócrina del páncreas si la sonda de alimentación es colocada en el yeyuno.

En un meta-análisis de 6 ensayos nivel II, la falla orgánica múltiple (11.5% vs 19.8%  $p=0.3$ ) y la mortalidad (103.% vs 11.6%,  $p=0.38$ ) no fueron significativamente diferentes, pero las infecciones del catéter central (3.5% vs 26.1%  $p=0.01$ ) y la sepsis (12.9% vs 27.9%  $p=0.02$ ) fueron significativamente más bajas en el grupo de N. por otro lado, se evaluaron separadamente los resultados para pancreatitis leve y severa, las tasas de mortalidad no mostraron diferencias significativas entre NT y NPT, ni para la leve ni para la severa.

Se concluye que los pacientes con pancreatitis aguda deben preferentemente recibir NT (NIVEL A). LA aplicación por sonda nasoyeyunal de la NT parece viable (NIVEL C), pero requiere de investigaciones adicionales. Los suplementos a la NT con probióticos (tales como *lactobacillus plantarum*) pueden disminuir las complicaciones sépticas (NIVEL A), aunque este hallazgo fue documentado en un solo estudio.

Ensayos grandes son necesarios para confirmar estos resultados y definir el contenido óptimo de nutrientes (cantidad de calorías, proteínas e inmunonutrición etc...).

5. Profilaxis con antibióticos en Pancreatitis aguda necrotizante.

La infección de la necrosis pancreática con su sepsis consecutiva pertenece a las complicaciones mas serias de la pancreatitis aguda severa con una alta tasa de mortalidad. Aunque la prevención de esta complicación con profilaxis con antibióticos es

interesante para disminuir la mortalidad, el beneficio actual de la profilaxis con antibióticos es controversial.

¿La profilaxis con antibióticos disminuye la morbilidad o mortalidad de la pancreatitis aguda necrotizante?

Debido a los resultados inconclusos y el bajo poder de los estudios disponibles, se realizó un nuevo meta-análisis de 5 ensayos. Globalmente, la profilaxis con antibióticos disminuyó significativamente la sepsis y la mortalidad pero no previene la infección de la necrosis. Sin embargo, un análisis de subgrupos demuestra una reducción significativa en necrosis infectadas para pacientes que recibieron profilaxis con imipenem (36.4% vs 10.6%  $p=0.002$ ) en contraste con aquellos con quinolonas + metronidazol.

Para este análisis, se concluyó que la profilaxis con antibióticos es superior al tratamiento con antibióticos en pancreatitis aguda necrotizante (NIVEL B). Los pacientes con necrosis pancreática comprobada deben recibir profilaxis con antibiótico utilizando imipenem o meropenem (NIVEL A).

#### ¿Cuál es el mejor régimen para la profilaxis con antibiótico?

En este análisis, se concluyó que imipenem es superior a perfloracino (NIVEL B) y el igualmente efectivo a meropenem (NIVEL A). La combinación de quinolonas y metronidazol no es efectiva como profilaxis antibiótica (NIVEL A). Catorce días de profilaxis con antibióticos parece eficiente (NIVEL B).

#### 6. ¿La profilaxis con antibióticos ayuda a las infecciones fungales?

La profilaxis con antibióticos ha sido señalada como la causante de infecciones por hongos. Sin embargo, hasta un 25% de los pacientes con pancreatitis aguda necrotizante quienes no recibieron antibióticos también desarrollaron infecciones fungales con una tasa de mortalidad hasta de 84%. La incidencia de infección por hongos correlaciona con la extensión de la necrosis tanto como la severidad de la enfermedad al momento del ingreso en estos pacientes.

Cuatro ensayos aleatorizados de profilaxis con antibióticos intravenosos proporcionaron la incidencia de superinfecciones fungales. Todos los ensayos fueron clasificados como nivel II, puesto que la infección por hongos no fue el criterio de

valoración primario. La incidencia de infecciones fungales estuvo por debajo del 7% en 3 ensayos cuando excedió el 20% en un estudio pequeño. Los pacientes en el grupo control del ensayo de Luiten tuvieron una tasa más alta de infecciones fungales que aquellos que recibieron antibióticos profilácticos (19.2% versus 4%).

Estos ensayos fueron metaanalizados, la infección fungal tuvo tasas diferentes entre pacientes que recibieron antibióticos 4.9% y aquellos en el grupo control 6.7% ( $p=0.99$ )

Este análisis concluye que la profilaxis con antibióticos no resulta en un incremento en la incidencia de infecciones fungales (NIVEL B).

Se debe enfatizar que ninguno de los ensayos disponibles en profilaxis con antibióticos fue suficientemente poderoso para detectar diferencias significativas en la mortalidad. Además, diferentes regímenes de antibióticos fueron utilizados en el pasado. Parece de suma importancia el ajustar el régimen de antibiótico al espectro de resistencia del hospital para lograr una profilaxis con antibióticos suficiente. Debido a su amplio espectro, imipenem o meropenem parecen particularmente atractivos. Sin embargo, un ensayo aleatorizado debe ser realizado sobre nutrición enteral temprana versus profilaxis con antibiótico, puesto que ambas disminuyen las complicaciones sépticas y la nutrición enteral temprana no esta asociada a los riesgos potenciales de la profilaxis con antibióticos tales como resistencia a bacterias.

#### 7. ¿Debe ser realizada de emergencia una Colangiopancreatografía (CPRE) y la esfinterotomía en la pancreatitis aguda biliar?

El paso de los cálculos vesiculares por la papila de Vater representa el paso inicial de la pancreatitis biliar. Durante los recientes años, las intervenciones endoscópicas han reemplazado ampliamente a la cirugía abierta con exploración del conducto biliar. Pero la esfínter otomía endoscópica (EE) y la inyección del medio de contraste dentro del conducto pancreático lleva un riesgo inherente de empeorar la pancreatitis aguda por complicaciones agregadas.

Se concluye que la CPRE de emergencia no influye en el curso de una pancreatitis aguda biliar leve (NIVEL A). Dos ensayos aleatorizados demostraron menos mortalidad y un meta-análisis demostró tasas de mortalidad más bajas, concluimos

que la CPRE de emergencia EE debe ser fuertemente considerada en pacientes con pancreatitis aguda biliar severa (NIVEL A) así como en pacientes con indicaciones estándares tales como colangitis.

**8. El papel de la cirugía en Pancreatitis aguda.(PA)**

El papel de la cirugía en la PA incluye prevención de la recurrencia (colecistectomía) y el tratamiento de las complicaciones (necrosectomía) de la PA. El manejo de la PA biliar ha cambiado desde el advenimiento exitoso de la CPRE y la colecistectomía laparoscópica (CL). Los pacientes con PA biliar severa deben ser tratados con CPRE de emergencia. Sin embargo, hay algunas actuales acerca de si la colecistectomía es mandataria seguida de la CPRE + EE para prevenir episodios recurrentes de PA y otras complicaciones biliares, y si es así cuando debe de realizarse.

**9. ¿Cuál es el mejor tratamiento de la PA leve: Colecistectomía primaria o CPRE+EE.?**

Los pacientes con PA biliar leve el mejor tratamiento es la colecistectomía laparoscópica con colangiografía intraoperatoria. La CPRE debe de ser realizada postoperatoriamente en la colangiografía intraoperatoria revela cálculos en el conducto biliar común y la limpieza del conducto biliar por laparoscopia ha fallado (NIVEL B).

**10. ¿Esta la colecistectomía indicada después de la CPRE + ES exitosa?**

Un ensayo nivel I compararon CPRE+ES versus CPRE+ ES seguida de Colecistectomía laparoscópica (CL) en pacientes con ASA I a III. Si la CL fue realizada dentro de las 6 semanas posteriores a la ES, los síntomas biliares recurrentes ocurrieron en menos de 2 años (47% vs 2%,  $p < 0.0001$ ). Se concluye que la la colecistectomía esta indicada después de la EE para cálculos en el conducto biliar común sintomático o en pacientes con PA biliar con ASA I a III, puesto que la PA biliar representa una complicación mayor de cálculos en el colédoco (NIVEL A). La literatura actual no tiene un soporte bien documentado sobre la CL para los pacientes con ASA de IV a V pero la observación después de la CPRE + EE parece razonable en estos pacientes sin dejar de pensar en la cirugía para estos enfermos.(NIVEL C).

**11. ¿Cuál es el tiempo optimo para la colecistectomía después de la CPRE + EE: es temprana o tardía?**

La CPRE + EE debe de realizarse en pacientes con PA severa, colangitis y colestasis persistente y puede realizarse en casos seleccionados con PA leve. Si la EE ha sido realizada, la CL debe de realizarse dentro de las 6 semanas. Sin embargo, el tiempo optimo para la colecistectomía aún esta en debate.

**12. ¿Deben ser operados todos los pacientes con PA necrotizante?**

Se compararon los datos de los resultados de los pacientes con necrosis estéril quienes fueron operados con aquellos quienes no fueron operados. El tratamiento quirúrgico de la necrosis estéril parece tener altas tasas de mortalidad (11.9% IC95 5.3-22) que el tratamiento conservador (2.3% IC 95% 0.3-8.2) en pacientes con necrosis estéril.

Por lo tanto, la detección de necrosis por si misma no es una indicación para cirugía a diferencia de lo propuesto en los 1980s y al inicio de los 90's (NIVEL C). Sin embargo, algunos pacientes pudieran requerir cirugía por razones secundarias a la formación de necrosis (ejemplo: síndrome compartamental o falla al tratamiento conservador), aunque la infección no se haya comprobado.

**13. ¿Los pacientes con necrosis infectada requieren de cirugía inmediata?**

En la mayoría de los estudios publicados durante la pasada década, la indicación para cirugía fue definida por formación de necrosis a través de TAC dinámicas y aspiración positiva con aguja fina sin tomar en cuenta los signos secundarios de infección sobre la TAC. En general, un absceso intraabdominal es una indicación generalmente aceptada para cirugía, endoscopia o drenaje percutáneo. De acuerdo al Ensayo de Nordback se sugiere que no todos los pacientes con sospecha de necrosis infectada requieren cirugía si el tratamiento con antibióticos es adecuado., la pregunta que surge es si la definición de necrosis infectada debe de ser ajustada.

**14. ¿Cuál técnica quirúrgica debe ser utilizada?**

Un solo ensayo ha comparado la resección pancreática versus lavado peritoneal continuo en 11 versus 10 pacientes. La resección pancreática estuvo asociada con un aumento de la morbilidad perioperatoria y un parénquima pancreático normal fue innecesariamente resecado. Los resultados a largo plazo de los pacientes estuvieron estrechamente

relacionados con la cantidad de páncreas preservado, la política de tratamiento fue ampliamente cambiada a la limitación de la necresectomía.

Principalmente 2 técnicas con el propósito de preservar al máximo el tejido pancreático son actualmente utilizadas. Primera: La técnica de abdomen abierto, en la cual las necresectomías son repetidas en intervalos de 48 horas hasta que toda la necrosis se haya resuelto y el tejido de granulación se haya desarrollado. Por lo tanto el lavado continuo es con frecuencia realizado.

Segunda: una sola necresectomía con lavado postoperatorio continua (de 8 a 10 litros por día) a través de drenajes colocados quirúrgicamente como lo propuso Beger. El procedimiento es menos invasivo y ha sido evaluado pero aun no prospectivamente. La necrosis estéril por si misma no parece ser una indicación para cirugía. Se concluye que una única necrosectomía cuidadosa y un lavado postoperatorio sin laparotomía planeadas son menos dañinas y deben de preferirse para el tratamiento de la PA necrotizante. (NIVEL C).

Muy pocos ensayos prospectivos sobre el tratamiento quirúrgico de la PA han sido publicados

y ninguno de ellos fue aleatorizado. Por lo tanto, el nivel de evidencia es generalmente muy bajo en relación a las recomendaciones sobre el tratamiento quirúrgico. De esta manera, los estudios son mandatarios para definir las indicaciones óptimas, los procedimientos y el tiempo de la cirugía. Nuevos abordajes tales como la laparoscopia, la endoscopia o los procedimientos retroperitoneales pueden disminuir la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes.

**REFERENCIA**

Stefan Heinrich Annals of surgery 2006; 243:154-68.

**Índice de severidad de la Tomografía computada de Balthazar**

Clasificación por TAC	Puntaje	Definición
A	0	Páncreas Normal
B	1	Aumento de tamaño focal o difuso del páncreas, contornos irregulares, atenuación heterogénea del páncreas dilatación del ducto pancreático, pequeñas colecciones líquidas dentro del páncreas, sin evidencia de enfermedad peri- pancreática.
C	2	Alteraciones pancreáticas intrínsecas asociadas con aumento de la densidad peri pancreática difusa y parcial que representa cambios inflamatorios de la grasa.
D	3	Colección líquida única mal definida
E	4	Dos o múltiples colecciones líquidas pobremente definidas o presencia de gas en o adyacente al páncreas.
<b>Balthazar</b>	<b>Puntos</b>	<b>% necrosis puntos</b>
A	0	0 0
B	1	30 2
C	2	30-50 4
D	3	>50 6
E	4	
<b>Suma de los puntos en la TAC</b>	<b>Índice de severidad</b>	
0-3	BAJO	
4-6	MEDIO	
7-10	ALTO	