



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



PÁNCREAS

Pancreatitis aguda. Dónde estamos y hacia dónde vamos

L. Uscanga

Clínica de Páncreas. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Recibido el 9 de junio de 2016; aceptado el 4 de julio de 2016

Las guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de pancreatitis aguda señalan como una medida terapéutica esencial la hidratación vigorosa. Se asume que al mantener una adecuada perfusión tisular, se limita el desarrollo de necrosis pancreática y con ello la respuesta inflamatoria y la insuficiencia orgánica que caracterizan al enfermo con pancreatitis aguda grave. El concepto de hidratación vigorosa ha sido difícil de interpretar y las recomendaciones hechas por grupos de expertos han variado. El Colegio Americano de Gastroenterología sugiere iniciar con 250-500 mL de solución salina isotónica durante las primeras 12 a 24 horas, poniendo como meta disminuir el nivel sérico de nitrógeno de urea, que proponen como biomarcador de hemoconcentración. La Asociación Americana de Pancreatología plantea ajustar la administración de cristaloides al peso corporal (5-10 mL/kg/h).^{1,2} En la práctica del día a día se indica que la hidratación debe ser iniciada de manera precoz, adecuada y controlada. En efecto, se ha demostrado que el inicio tardío y la infrahidratación o sobrehidratación ejercen efectos negativos sobre la evolución de los enfermos con pancreatitis aguda. Además de la velocidad de infusión, también el tipo de solución que debe emplearse ha sido objeto de debate. Mientras que algunos autores han demostrado la superioridad de la solución de Ringer sobre la solución salina isotónica, otros no han encontrado ninguna diferencia

entre ambas.^{3,4} Dos estudios presentados este año en la Semana de Enfermedades Digestivas pueden ayudar a resolver este debate.

Bauxbaun y cols. informaron los resultados de un estudio prospectivo, controlado y sorteado. Incluyeron enfermos con pancreatitis aguda leve a moderada a razón de 1:1. Todos fueron tratados con solución de Ringer. Un grupo (n = 27) recibió una carga inicial de 20 mL/kg seguida de una infusión continua a razón de 3 mL/kg/h. El otro (n = 33) fue manejado con un bolo de 10 mL/kg y una infusión de 1.5 mL/kg/h. En caso de que se presentara hemoconcentración, definida como un incremento en las cifras basales de nitrógeno de la urea, hematocrito o creatinina, los pacientes fueron hidratados a una velocidad de 3 mL/h, sin importar la asignación original. La evolución de los enfermos se evaluó cada 12 horas. Aquellos sin dolor abdominal y marcadores séricos normales iniciaron una dieta por vía bucal y se cambiaron a una infusión de 1.5 mL/kg/h, sin importar la designación inicial. La mejoría clínica fue más rápida en los sujetos que recibieron hidratación agresiva (20.5 vs. 28.3 h, p = 0.01) que, por otro lado, tuvieron menos hemoconcentración y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (diferencias no significativas). La mediana de líquidos en el grupo de hidratación agresiva fue de 5.5 L en las primeras 24 horas.⁵

Correspondencia de Autor: Vasco de Quiroga No. 15, Belisario Domínguez, Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México. C. P. 14000. Teléfono: (55) 5573-3418. Correo electrónico: luis.uscangad@gmail.com (L. Uscanga)

De-Madaria y colaboradores presentaron los resultados de un estudio controlado, prospectivo, aleatorizado y doblemente a ciegas. Incluyeron 40 enfermos con pancreatitis aguda. Un grupo recibió solución salina isotónica y el otro solución de Ringer. Ambas fueron envasadas en recipientes similares e indistinguibles. Las características basales de los participantes fueron similares con respecto a edad, sexo, etiología, índice de masa corporal, niveles de hematocrito, nitrógeno de urea, presencia de respuesta inflamatoria sistémica e índice pronóstico de BISAP. La gravedad se estimó mediante los criterios de Atlanta y se utilizaron los niveles de proteína C reactiva como biomarcador. Los enfermos que recibieron solución de Ringer ($n = 19$) mostraron niveles más bajos de proteína C reactiva, menos datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y menor frecuencia de necrosis pancreática, que aquellos que fueron tratados con solución salina isotónica (Figura 1).⁶

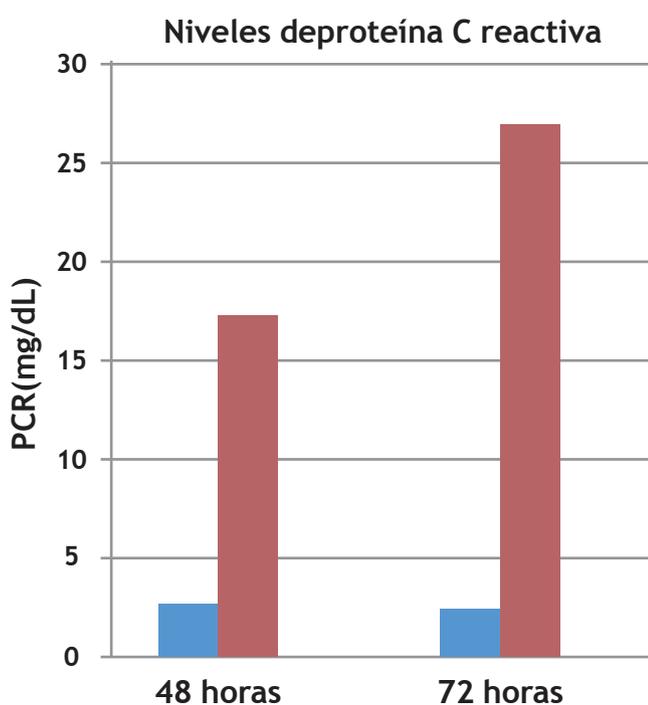


Figura 1 Solución de Ringer vs. solución salina ($p < 0.05$) a 48 y 72 horas. Los enfermos que recibieron solución de Ringer tuvieron menos datos de respuesta inflamatoria sistémica (0 (0-1) vs. 1 (1-2), $p < 0.05$) y menor frecuencia de necrosis pancreática (21 vs. 47%, $p = 0.08$).

Los resultados de estos estudios prospectivos apoyan el empleo de solución de Ringer y confirman la noción de la hidratación vigorosa como una pieza fundamental en el tratamiento de los enfermos con pancreatitis aguda. Faltaría determinar con absoluta certeza si esta estrategia evita el desarrollo de necrosis pancreática y formas graves de pancreatitis, un aspecto no resuelto y que es objeto de intensa investigación. Con la idea de contestar si la lesión de las células endoteliales determina la transición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a insuficiencia orgánica, Wilson y cols. realizaron un estudio prospectivo que evaluó el efecto del suero de personas normales, sujetos con

pancreatitis aguda con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y enfermos con o sin insuficiencia orgánica, sobre la viabilidad de células endoteliales vasculares mantenidas en cultivo. Las lecturas funcionales incluyeron observaciones de las células expuestas a la acción de angiopoyetina-2 a través del receptor Tie-2 y marcadores de viabilidad aplicando ensayos MMT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5 difeniltetrazolium-bromuro). Las evaluaciones se hicieron a las 24 y 48 horas. En un segundo grupo de experimentos, las muestras de suero se fraccionaron por cromatografía para aislar potenciales fracciones activas a las que posteriormente fueron expuestas las células endoteliales. La viabilidad celular y el número de células vivas y muertas se determinaron a las 48 horas empleando kits comerciales (Life Technologies, NIH). El suero de personas sanas y el de los enfermos con pancreatitis y síndrome de respuesta inflamatoria no causó alteraciones morfológicas y se asoció con un 5% de mortalidad celular; en cambio, el 40% de las sometidas al suero de personas con insuficiencia orgánica murieron y mostraron grados variables de toxicidad que se asociaron a la etiología y gravedad. No se pudo identificar una fracción sérica responsable y se descartó la participación de angiopoyetina-2, que fue encontrada en pequeñas cantidades. De acuerdo con los autores, la causa de muerte de las células endoteliales fue por apoptosis.⁷

La protein-quinasa (PKD, por sus siglas en inglés) es un grupo de proteínas que tienen implicaciones importantes en el desarrollo de la pancreatitis aguda experimental. Estudios recientes han demostrado que su participación es necesaria para el desarrollo de inflamación, necrosis y alteraciones en la secreción de enzimas y que su inhibición, a través de nuevas moléculas o mediada por manipulación genética, atenúa la respuesta inflamatoria.⁸ Con la idea de demostrar si la aplicación de un inhibidor de PKD modifica la evolución de la pancreatitis aguda, Yuan y cols. presentaron un estudio experimental en ratones y ratas a las que indujeron pancreatitis con inyección intraperitoneal de ceruleína. Administraron CID755673 (15 mg/kg) o solución salina por vía intraperitoneal 30 min después de la primera y quinta aplicación de ceruleína, en el caso de los ratones, y 90 min después de la inducción de pancreatitis en ratas. Los animales fueron sacrificados 1, 7 y 6 horas después y se recolectó sangre para determinaciones de amilasa y páncreas, con el objetivo de evaluar necrosis, edema, vacuolización e infiltrado inflamatorio. CID755673 disminuyó en el 78% los niveles de amilasa y entre el 50 y 60% los datos de inflamación.⁹ Este estudio experimental se enfocó, como muchos otros, en la modificación de los eventos que ocurren a nivel tisular. George y cols. informaron los resultados de un estudio experimental que intenta contestar la pregunta de si un grupo de enzimas genéricamente conocidas como A Desintegrin & Metalloproteinases (ADAM 10&17) modificaba la respuesta inflamatoria sistémica y el curso de la pancreatitis aguda provocada por ceruleína aplicada por vía intraperitoneal en ratas (50 µg/h/8 hr por 2 días). ADAM 10&17 se inyectó 8 horas después de la inducción de la pancreatitis. La respuesta fue notable. Los animales que recibieron las enzimas tuvieron menos inflamación, necrosis y edema pancreático, así como menor infiltración de neutrófilos en pulmón. El perfil de citocinas proinflamatorias fue notablemente menor tanto en páncreas como en pulmón de los animales tratados con ADAM 10&17.¹⁰

Conclusiones

La hidratación es una medida importante en el tratamiento inicial de los enfermos con pancreatitis aguda. Comenzar con una carga de 20 mL/kg seguida de una perfusión de 3 mL/kg/hora ajustada a biomarcadores de hemoconcentración parece ser la respuesta a la velocidad de infusión.

La solución de Ringer ofrece algunas ventajas sobre la solución salina isotónica.

Por otro lado, se han presentado trabajos experimentales que abren la posibilidad de productos que actúan sobre blancos terapéuticos específicos, cuya utilidad clínica tendrá que demostrarse.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para elaborar este trabajo.

Conflicto de Interés

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guidelines: Management of acute pancreatitis. *AM J Gastroenterol* 2013;108:1400-1416.
2. Working Group IAP/APA Acute pancreatitis guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13(Suppl 2):e1-15.
3. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactate Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:710-717.
4. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, et al. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: Normal saline or lactate Ringer's solution? *World J Gastroenterol* 2015;21:9367-9372.
5. Buxbaum JL, Da B, Quezada M, et al. A randomized controlled trial of aggressive versus moderate intravenous hydration for acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2016;150(suppl 1)4:S64-S65.
6. De-Madaria E, González-Camacho V, Herrera-Marante I, et al. Lactate Ringer's solution versus normal saline for fluid resuscitation in acute pancreatitis. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2016;150 (suppl 1)4:S65.
7. Wilson A, DeBlasio W, Rivers WM, et al. Acute pancreatitis: Does endothelial cell injury determine the transition from systemic inflammation to multi-organ dysfunction syndrome? *Gastroenterology* 2016;150(suppl 1)4:S327.
8. Yuan J, Pandol S. PKD signaling and pancreatitis. *J Gastroenterol* 2016 Jul;51(7):651-9. doi 10.1007/s00535-016-1175-3.
9. Yuan J, Tan T, Pandol S. Therapeutic application of a novel small molecule protein kinase D inhibitor in experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 2016;150(suppl 1)4: S326.
10. George J, Sareen A, Dixiet A, et al. ADAM 10/17 inhibition: A therapeutic strategy to modulate local and systemic inflammation in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2016;150(suppl 1)4:S327.