

Estudio y manejo de la pancreatitis aguda recurrente

Pablo Cortés G.¹

¹Unidad de Gastroenterología, Departamento de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Recibido: 14 de abril de 2013
Aceptado: 23 de mayo de 2013

Correspondencia a:

Dr. Pablo Cortés G.
Manquehue 1410,
Vitacura, Santiago,
Chile.
Tel. (+56) 97773829
E-mail: pcortesg@alemana.cl

Study and management of recurrent acute pancreatitis

Acute pancreatitis is caused by biliary lithiasis or alcohol consumption in 70-90% of the cases; however, depending on the depth of the etiological study, 5 to 30% of the cases do not have an apparent cause. An undetected condition that is potentially amendable may lead to recurrent episodes of acute pancreatitis. Among the proposed strategies for the management of idiopathic acute pancreatitis patients (first or recurrent episode) it is suggested—in addition to repeated transabdominal ultrasound and the clinical laboratory tests—the performance of other studies such as: microscopic examination of bilis to demonstrate biliary sludge or microlithiasis; endoscopic ultrasound, that in addition to its high sensitivity for detecting biliary lithiasis, it also helps to detect solid, cystic or periampullary pancreatic lesions, early changes of chronic pancreatitis and other biliopancreatic anatomical conditions; same as nuclear magnetic resonance (NMR). Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) has left its place to the mentioned imaging studies, but keeping its diagnostic role in the manometric study of the sphincter of Oddi when suspecting a disorder. Presentation of patients with chronic pancreatitis as well as recurrent pancreatitis episodes expands the scope of search. Prophylactic cholecystectomy without further investigation is a plausible alternative due to the high frequency of lithiasic disease, mainly considering the low availability and high cost of the proposed studies. In cholecystectomized patients, prophylactic ERCP without further investigation showing a potentially treatable disease using this or other methods is discouraged, due to the high frequency of acute pancreatitis post-ERCP, if the underlying disease is an Oddi sphincter dysfunction. In this case it is suggested that the procedure must be performed in a health center with vast experience in this technique.

Key words: Idiopathic acute pancreatitis, idiopathic recurrent acute pancreatitis, endoscopic ultrasound, retrograde cholangiopancreatography.

Estudio del paciente con pancreatitis aguda idiopática (PAI) y pancreatitis aguda idiopática recurrente (PAIR)

En un paciente hospitalizado por pancreatitis aguda (PA), el interrogatorio, el examen físico, el laboratorio bioquímico habitual y los estudios de imágenes como la ecografía abdominal y el tomografía computada (TC) de abdomen, habitualmente pueden detectar en 70 a 90% de los casos la causa de la PA, quedando un porcentaje de pacientes en los cuales la etiología no es evidente y con riesgo potencial de recurrencia si el factor causal no ha sido resuelto¹.

Una vez que el paciente se ha recuperado es importante la reevaluación clínica para determinar la causa del episodio de PA si ésta no fue encontrada durante la hospitalización. No es infrecuente que la causa sea una patología habitual, principalmente litiasis biliar, consumo excesivo de alcohol o medicamentos, en lugar de otras de menor frecuencia o de potencial

etiológico discutible².

Las estrategias a seguir varían considerablemente, desde reservar mayores estudios sólo en caso de recurrencia de PA³, pasando por la realización de diferentes exámenes bioquímicos, imágenes o procedimientos (Tabla 1), hasta CPRE o colecistectomía profiláctica sin nuevos exámenes. Es importante considerar que en Chile, país con alta frecuencia de litiasis biliar, esta causa no debe ser descartada sólo ante una ecografía abdominal negativa para colelitiasis, por lo que la recomendación de esperar hasta un nuevo episodio expone al paciente a una alta probabilidad de recurrencia, más aún si tiene la vesícula *in situ*.

Estudio microscópico de bilis

La sensibilidad para demostrar barro o arena biliar (BB) o microlitiasis de la ecografía de superficie no es mayor a 60%. El estudio microscópico de la bilis tiene una sensibilidad mayor a 80% cuando la técnica asegura la recolección de bilis vesicular. Con este

enfrentamiento, se ha demostrado la presencia BB hasta en 65% de los pacientes con PAI o PAIR no colecistectomizados⁴. Aunque puede argumentarse que en alguno de estos casos el barro es más una consecuencia del cuadro agudo que la causa, la notable disminución de los episodios de PAIR después de la colecistectomía apoya su papel etiológico⁵.

Ultrasonografía endoscópica (USE)

La USE es considerada en muchos centros como el estudio de elección para la evaluación del paciente con PAI/PAIR por su alta sensibilidad y especificidad en detectar litiasis, microlitiasis y BB (90 a 100%)⁶. Además, puede detectar tumores periampulares y lesiones quísticas o sólidas pancreáticas que comprometan el conducto pancreático con mayor sensibilidad que la TC o la RNM para lesiones de menos de 2 cm y, además, con la posibilidad de realizar una punción aspirativa para su estudio citológico, bioquímico y de marcadores tumorales⁷. Otras alteraciones detec-

tables son quistes de colédoco, páncreas anular (PA), anomalías en la unión biliopancreática y páncreas *divisum* (PD). La USE es considerada el método de imagen más certero para diagnosticar pancreatitis crónica (PC) en sus etapas iniciales. La detección de estas alteraciones del parénquima y del conducto pancreático permite plantear el diagnóstico de una crisis de reagudización de PC y reenfoque el estudio a las etiologías más frecuentes de esta entidad⁸. Además de la visión endoscópica de la región papilar y la evaluación endosonográfica, se puede realizar al finalizar el procedimiento, un aspirado de bilis duodenal para la búsqueda de cristales a la microscopía.

La utilidad de la USE ha sido demostrada en múltiples series de pacientes con PAI y PAIR (Tabla 2)⁹⁻¹¹. En nuestro centro, se evaluó el aporte de la USE en 23 pacientes con PAI y 41 pacientes con PAIR. En 30% de los pacientes colecistectomizados y en 67% de los con vesícula *in situ* se encontró una etiología probable, siendo la patología litiasica biliar la más

Tabla 1. Estudio diagnóstico y patologías en pancreatitis aguda idiopática recurrente

Modalidad diagnóstica	Condiciones
Microscópico de bilis	Barro biliar, microlitiasis
Ultrasonido endoscópico	Barro biliar, microlitiasis, litiasis Tumores periampulares Lesiones sólidas y quísticas páncreas Pancreatitis crónica Páncreas <i>divisum</i> , unión anómala pancreaticobiliar, páncreas anular, colédococele
Resonancia nuclear magnética	Barro biliar, microlitiasis, litiasis Tumores periampulares Lesiones sólidas y quísticas páncreas Pancreatitis crónica, Pancreatitis autoinmune Páncreas <i>divisum</i> , unión anómala pancreaticobiliar, páncreas anular, colédococele Disfunción del esfínter de Oddi
CPRE con manometría de Oddi	Disfunción del esfínter de Oddi
Anticuerpos antinucleares, IgG4 Mutación <i>CFTR</i> , SSPK	Pancreatitis autoinmune Pancreatitis crónica hereditaria/ idiopática

Tabla 2. Utilidad de USE en pancreatitis aguda idiopática y recurrente

Autor (referencia)	n pacientes	Barro vesicular	Litiasis vesicular	Litiasis coledociana	Pancreatitis crónica	Diagnóstico (%)
Frossard, 2000 (9)	168	7	31	6	7	78
Norton, 2000 (9)	44	45	0	14	9	73
Lui, 2000 (9)	18		14	3	0	78
Tandom, 2001 (9)	17	12	0	0	3	88
Yussoff, 2004 (9)	370	27		22	109	30
Vila, 2010 (10)	44	20	3	2	14	79
Castillo, 2008 (11)	64	7		14	12	60

Artículos de Revisión

frecuente en este último grupo (20 pacientes). Otras condiciones detectadas fueron tumores periampulares (2), lesiones quísticas o sólidas pancreáticas (3), PD (1) y en 12 pacientes PC (19% del total) lo que apoya la utilización de este método diagnóstico para evitar procedimientos invasivos innecesarios y orientar la conducta a seguir¹¹.

Resonancia nuclear magnética (RNM)

La RNM con colangiografía permite la evaluación del árbol biliar en busca de coledocolitiasis o alteraciones anatómicas de éste, además de una detallada evaluación del conducto y el parénquima pancreático en toda su extensión y de la región periampular. En comparación con la USE es más sensible para detectar un conducto pancreático serpenteante, PD o disrupción del conducto pancreático, principalmente con el uso de secretina intravenosa, lo que estimula la secreción pancreática y realza la señal del conducto pancreático. Esta técnica con secretina permite también sugerir una disfunción del esfínter de Oddi (DEO) o una lesión periampular no evidente al demostrar una ectasia del conducto con retardo de su vaciamiento^{12,13}. La USE es más sensible que la RNM en la detección de BB vesicular, litiasis menores de 5 mm y de lesiones quísticas o sólidas pancreáticas y periampulares de menos de 2 cm^{7,14}.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

La CPRE ha sido una herramienta diagnóstica fundamental en la evaluación de pacientes con PAI/PAIR, especialmente si se asocia a técnicas auxiliares como la manometría del esfínter de Oddi y el aspirado de bilis. En las últimas 2 décadas, el mayor desarrollo y disponibilidad de estudios no invasivos o mínimamente invasivos como la RNM y la USE, con capacidades diagnósticas similares o mayores, han posicionado a la CPRE como un procedimiento exclusivamente terapéutico, más aún considerando que el riesgo de pancreatitis aguda post-CPRE, habitualmente entre 5 a 10% en pacientes no seleccionados se eleva a 12 -15% en pacientes con PAIR, y es mayor aún (20-25%) en pacientes con DEO a quienes se les ha realizado una manometría del esfínter con técnica de perfusión¹⁵.

Si existe disponibilidad para realizar estudio microscópico de bilis, RNM y/o USE, actualmente la única indicación de CPRE en la evaluación diagnóstica de la PAI grave o PAIR (generalmente en pacientes colecistectomizados) es la sospecha de DEO, para la realización de una manometría del esfínter; la que idealmente debe ser realizada con técnica de aspiración y seguida inmediatamente de una esfinterotomía con instalación de una prótesis pancreática si se demuestra la disfunción del esfínter. Esto ha

mostrado una reducción del riesgo de PA post-CPRE, pero que exige una alta capacidad técnica. Aunque la realización de una esfinterotomía empírica sin documentación previa de hipertensión esfinteriana está desaconsejada en la literatura, la normalidad del estudio etiológico no invasivo antes descrito y la muy baja disponibilidad de centros que realicen una manometría del esfínter lleva en muchas ocasiones a la realización de este procedimiento terapéutico. Si la sospecha clínica de DEO es alta, la posibilidad de pancreatitis post-CPRE también lo es, por lo que debe ser realizado en centros con experiencia en instalación de prótesis pancreáticas¹⁶.

Estudio de laboratorio

La mayoría de los pacientes con PAIR presenta alguna de las patologías anteriormente enunciadas. Ante un paciente sin etiología aclarada y ante episodios recurrentes de PA es importante evaluar algunas condiciones que se asocian a PC.

Pacientes con PC autoinmune pueden presentarse como PAIR. Habitualmente, en la TC existen alteraciones que permiten sospechar esta etiología (engrosamiento difuso o masa). La detección en sangre de anticuerpos antinucleares o de altos niveles de IgG4 son criterios que ayudan en el diagnóstico de esta patología, que responde bien al tratamiento con corticoides¹⁷.

Se ha informado una mayor frecuencia de mutaciones en el gen regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (*CFTR*, por sus siglas en inglés) en pacientes con PAIR. Un estudio prospectivo¹⁸ demostró al menos un mutación de *CFTR* en 38% de pacientes con PAIR y en 22% de los controles, lo que podría implicar que un grupo de estos pacientes, sin tener clínicamente una fibrosis quística, presentan una predisposición genética a desarrollar pancreatitis crónica que se presenta como PAIR en presencia de estímulos exógenos de menor magnitud (alcohol, tabaco). El papel de otras mutaciones (PRSS1 - SPINK1) demostradas en PC idiopática está menos establecido en PAIR. La disponibilidad comercial de estos *test* es limitada y su detección no permite realizar una terapia específica más allá de insistir en evitar los factores desencadenantes.

Tratamiento de la PAI-PAIR

Una vez demostrada la causa se debe realizar la terapia específica. En caso de barro biliar o litiasis vesicular la colecistectomía es obligatoria. Sólo en pacientes con alto riesgo quirúrgico puede plantearse el manejo con ácido ursodeoxicólico a permanencia o CPRE sin colecistectomía. En pacientes con litiasis coledociana, demostración de DEO, unión biliopan-

creática anómala, quiste de colédoco o duodenal, la CPRE con papilotomía es la terapia a elección. La detección de lesiones periampulares y pancreáticas requiere su etapificación y manejo específico, generalmente quirúrgico, pues se trata por definición de pacientes sintomáticos. Existen algunas condiciones con un papel etiológico menos claro donde destaca el PD, presente en 7% de la población general. El asumir que esta es la causa de PAIR en todo paciente en que se detecta es un hecho que está en discusión, más aún considerando que el tratamiento implica realizar una papilotomía a la papila menor. Estudios recientes muestran una mayor frecuencia de mutaciones del gen de *CFTR* en pacientes con PAIR y PC con PD, sugiriendo que sólo este subgrupo se podría beneficiar de la terapia endoscópica al tener otro factor predisponente asociado¹⁹.

Colecistectomía empírica

La alta prevalencia de patología litiásica como causa de PAI y PAIR en pacientes con vesícula *in situ*, la aún baja disponibilidad de los estudios de imágenes antes descritos (USE, RNM), la falta de estandarización (estudio microscópico de bilis) o riesgos asociados (CPRE diagnóstica) plantean la racionalidad de realizar una colecistectomía profiláctica en pacientes con PAIR o post-PAI grave. La gran disminución en la recurrencia de PA post-colecistectomía⁵ apoya esta posición, considerando los costos y riesgos asociados a la colecistectomía *versus* los asociados a episodios recurrentes de una patología de alta morbilidad²⁰.

Resumen

La pancreatitis aguda es causada en un 70-90% por litiasis biliar o consumo excesivo de alcohol, pero, dependiendo de la profundidad del estudio etiológico realizado, 5 a 30% de los casos no tienen

causa aparente. La falta de detección de una condición potencialmente corregible puede llevar a episodios recurrentes de pancreatitis aguda. Entre las diferentes estrategias propuestas para el manejo de pacientes con pancreatitis aguda idiopática (sea primer episodio o episodio recurrente), se sugiere, además de repetir la ecografía transabdominal y el laboratorio bioquímico habitual, realizar estudios como: el análisis microscópico de bilis para demostrar barro biliar o microlitiasis; ultrasonografía endoscópica, que además de una alta sensibilidad para detectar litiasis biliar permite también la detección de lesiones sólidas o quísticas pancreáticas o periampulares, cambios precoces de pancreatitis crónica y otras alteraciones anatómicas biliopancreáticas; al igual que la resonancia nuclear magnética (RNM). La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) diagnóstica ha cedido su lugar a los estudios de imágenes antes mencionados, manteniendo su papel diagnóstico en el estudio manométrico del esfínter de Oddi ante la sospecha de disfunción. La presentación de pacientes con pancreatitis crónica como crisis de pancreatitis recurrente amplía el espectro de búsqueda. La colecistectomía profiláctica sin mayor estudio es una alternativa planteable dada la alta frecuencia de patología litiásica, sobre todo considerando la baja disponibilidad y alto costo de los estudios propuestos. En pacientes colecistectomizados, la CPRE profiláctica sin nuevos estudios que demuestren una patología eventualmente tratable por este u otros métodos, se desaconseja por la alta frecuencia de pancreatitis aguda post CPRE si la patología subyacente es una disfunción del esfínter de Oddi. Se sugiere en este caso su realización en centros con amplia experiencia en esta técnica.

Palabras clave: Pancreatitis aguda idiopática, pancreatitis aguda idiopática recurrente, ultrasonografía endoscópica, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Referencias

- 1.- Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198-210.
- 2.- Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, Olah A, Farkas G, Levy P, et al. An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1959-62.
- 3.- Ballinger AB, Barnes E, Alstead EM, Fairclough PD. Is intervention necessary after a first episode of acute idiopathic pancreatitis? *Gut* 1996; 38: 293-5.
- 4.- Levy M. The hunt for microlithiasis in idiopathic acute recurrent pancreatitis: Should we abandon the search or intensify our efforts? *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 286-93.
- 5.- Ros E, Navarro S, Bru C, García-Pugés A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-9.
- 6.- Dahan P, Andant C, Levy P, Amouyal P, Amouyal G, Dumont M, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and microscopic examination of duodenal bile in the diagnosis of cholecystolithiasis in 45 patients with normal conventional ultrasonography. *Gut* 1996; 38: 277-81.
- 7.- Chen VK, Arguedas MR, Kilgore ML, Eloubeidi MA. A cost minimization analysis of alternative strategies in diagnosing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2223-34.
- 8.- Irisawa A, Katakura K, Ohira H, Sato A, Bhutani MS, Hernández LV, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 90-4

Artículos de Revisión

- 9.- Vila JJ. Endoscopic ultrasonography and idiopathic acute pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2: 107-11.
- 10.- Vila JJ, Vicuña M, Irisarri R, de la Higuera BG, Ruiz-Clavijo D, Rodríguez-Gutiérrez C, et al. Diagnostic yield and reliability of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 375-81.
- 11.- Castillo, Vial P, Sánchez A, Navarrete C. Aporte de la endosonografía en pancreatitis aguda de etiología no aclarada. *Gastroenterol latinoam* 2008; 19: 263.
- 12.- Mariani A, Curioni S, Zanello A, Passaretti S, Masci E, Rossi M, et al. Secretin MRCP and endoscopic pancreatic manometry in the evaluation of sphincter of Oddi function: a comparative pilot study in patients with idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 847-52.
- 13.- Khalid A, Peterson M, Slivka A. Secretin-stimulated magnetic resonance pancreaticogram to assess pancreatic duct outflow obstruction in evaluation of idiopathic acute recurrent pancreatitis: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1475-81.
- 14.- Palmucci S, Mauro LA, La Scola S, Incarbone S, Bonanno G, Milone P, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography and contrast-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography *versus* endoscopic ultrasonography in the diagnosis of extrahepatic biliary pathology. *Radiol Med* 2010; 115: 732-46.
- 15.- Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-34.
- 16.- Steinberg WM. Controversies in clinical pancreatology: should the sphincter of Oddi be measured in patients with idiopathic recurrent acute pancreatitis, and should sphincterotomy be performed if the pressure is high? *Pancreas* 2003; 27: 118-21.
- 17.- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- 18.- Bishop MD, Freedman SD, Zielenski J, Ahmed N, Dupuis A, Martin S, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 810-4.
- 19.- Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, Bienvenu T, Rebours V, Hentic O, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 311-7.
- 20.- Steinberg WM, Geenen JE, Bradley EL, Barkin JS. Controversies in clinical pancreatology. Recurrent "idiopathic" acute pancreatitis: should a laparoscopic cholecystectomy be the first procedure of choice? *Pancreas* 1996; 13: 329-34.