

Estratificación del riesgo: marcadores bioquímicos y escalas pronósticas en la pancreatitis aguda

J. FERNÁNDEZ CASTROAGUDÍN, J. IGLESIAS CANLE Y J.E. DOMÍNGUEZ MUÑOZ

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. España.

El 20% de los pacientes con pancreatitis aguda adoptan un curso evolutivo grave, con aparición de sepsis, síndrome de distrés respiratorio, insuficiencia renal y fallo multiorgánico, con una tasa de mortalidad del 25%. Esta evolución sólo puede evitarse mediante la pronta instauración de monitorización y terapia intensivas, por lo que es fundamental establecer el pronóstico de la pancreatitis aguda de forma temprana. Los sistemas de puntuación multifactoriales valoran conjuntamente una serie de factores clínicos y analíticos para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda. El APACHE-II modificado es el método de puntuación más ampliamente utilizado, aunque su valor predictivo positivo es limitado. Entre los marcadores bioquímicos, la elastasa-PMN y el péptido de activación del tripsinógeno (TAP) son los parámetros con mayor valor pronóstico. Valores plasmáticos de elastasa-PMN superiores a 250 mg/l predicen un curso grave de la pancreatitis aguda antes de que la gravedad de la enfermedad se haga clínicamente evidente, permitiendo la instauración temprana de vigilancia y terapia intensivas y la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) dinámica para detectar necrosis pancreática. Valores inferiores requerirán únicamente una evaluación clínica cuidadosa y tratamiento de soporte, sin necesidad de posteriores técnicas de imagen. La aplicación clínica urgente del TAP está limitada por su determinación mediante enzimoimmunoensayo.

PALABRAS CLAVE: *pancreatitis aguda, pronóstico, monitorización.*

Correspondencia: Dr. J.E. Domínguez Muñoz.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario.
Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. España.
Correo electrónico: enrique.dominguez.munoz@sergas.es

Manuscrito aceptado el 20-X-2001.

BIOCHEMICAL MARKERS AND PROGNOSTIC SCORES FOR EVALUATION OF PROGNOSIS IN ACUTE PANCREATITIS

Acute pancreatitis with severe outcome presents in 20% of the cases. In these patients, sepsis, respiratory distress syndrome, renal and multiple organ failure develop, leading to a mortality rate of 25%. This clinical course may be avoided by early monitoring of vital functions and intensive care. Therefore, early prognostic classification of acute pancreatitis must be achieved. Multi-factorial scores evaluate some clinical and analytical parameters to predict the severity of acute pancreatitis. Modified APACHE-II is the more widely applied score despite its low positive predictive value. PMN-elastase and trypsinogen activation peptide (TAP) are the biochemical parameters with higher prognostic value in acute pancreatitis. PMN-elastase values higher than 250 mg/L predict a severe outcome even before the severity of the disease is clinically evident. In these cases, early monitoring and intensive care are imperative. A dynamic CT is then needed to detect pancreatic necrosis. Patients with lower values of PMN-elastase require only a careful clinical evaluation and supportive treatment. The early applicability of TAP is limited in clinical practice by the need of enzymeimmunoassay methodology.

KEY WORDS: *acute pancreatitis, prognosis, monitoring.*

INTRODUCCIÓN

La historia natural de la pancreatitis aguda (PA) es variable, y abarca desde una pancreatitis leve con una rápida curación y *restitutio ad integrum*, hasta una pancreatitis necrosante grave con sepsis, síndrome de distrés respiratorio, fracaso renal y, final-

mente, fallo multiorgánico y fallecimiento del paciente. Aproximadamente un 80% de los pacientes desarrolla una enfermedad leve, mientras que el restante 20% presenta una enfermedad grave, de los cuales fallece aproximadamente una cuarta parte.

Aunque la tasa de mortalidad ha descendido de forma significativa en la última década, debido fundamentalmente a la mejora de la monitorización y terapia intensivas, sigue siendo fundamental establecer el pronóstico de gravedad de la PA de forma temprana. Ello es debido a que la pancreatitis grave generalmente adopta un curso evolutivo de mal pronóstico, que sólo puede evitarse mediante la instauración temprana de monitorización y tratamiento intensivos, así como de la realización de técnicas de diagnóstico por la imagen, como la tomografía axial computarizada (TAC). Por el contrario, la pancreatitis leve no requerirá tratamiento intensivo ni técnicas de diagnóstico adicionales de alto coste. La clasificación de la PA de acuerdo con su gravedad es, por tanto, necesaria para un tratamiento óptimo de la enfermedad.

Los factores que permitirán estratificar el riesgo en la PA pueden ser divididos en tres apartados: La integración de diferentes marcadores clínicos y analíticos en sistemas de puntuación multifactoriales, las técnicas de imagen y los marcadores bioquímicos de inflamación y necrosis.

SISTEMAS DE PUNTUACIÓN MULTIFACTORIALES

Se ha investigado el papel de numerosos factores clínicos y analíticos en la predicción de la gravedad de la PA. Clásicamente se ha observado que la presencia de edad avanzada, fiebre, taquipnea, tetania, masa abdominal palpable, íleo paralítico persistente, obesidad, shock y signos hemorrágicos (Cullen y Grey-Turner) tienen valor pronóstico, pero sólo algunos de ellos pueden ser cuantificados, y su precisión es baja (39-64%) en la predicción de la gravedad de la enfermedad pancreática¹⁻³. Diferentes parámetros analíticos (hematócrito, leucocitos, factores de coagulación, glucemia, urea, calcio, amilasa, transaminasas, presión arterial de O₂, déficit de bases, lactato-deshidrogenasa) también se han evaluado en este sentido, pero su eficacia es escasa cuando se valoran aisladamente. No obstante, su valor pronóstico aumenta cuando son integrados en sistemas de puntuación multifactoriales⁴.

Los sistemas pronósticos más utilizados son los criterios de Ranson, Glasgow y el APACHE-II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* [evaluación crónica y fisiológica de la salud]), los cuales han demostrado su utilidad en varios estudios clínicos. El SAPS (*Simplified Acute Physiology Score* [sistema de puntuación para la evaluación fisiológica aguda simplificada]), el MOSF (*Multi-Organ System Failure* [sistema de evaluación del fallo multiorgánico]), el SPC (*Simplified Prognostic Criteria* [criterios pronósticos simplificados]) y el MRC (sistema del Medical Research Council) aún no han sido estudiados exhaustivamente⁵⁻⁷.

Criterios de Ranson y Glasgow

Los criterios de Ranson fueron descritos inicialmente para los pacientes alcohólicos y posteriormente se extendió su aplicación a la PA de origen biliar (tabla 1). Cinco de los criterios se determinan en el momento del ingreso (que reflejan la intensidad del proceso inflamatorio, excepto la edad) y seis de ellos a las 48 h del mismo (hacen relación a las complicaciones sistémicas)⁸⁻¹². En un análisis de 450 pacientes con PA se observó que la existencia de dos factores se asociaba con baja mortalidad, la cual aumenta de forma paralela al incrementar el número de factores de riesgo (el 0,9% con uno o dos, el 16% cuando existen tres o cuatro, el 40% con cinco o seis y el 100% si existen siete o más factores de riesgo)⁸. Los pacientes con más de tres criterios de Ranson tenían una incidencia más alta de necrosis pancreática¹³, mientras que el número de criterios era mayor en aquellos enfermos que desarrollaban PA necrosante con necrosis estéril y evolución fatal que en aquellos que sobrevivían. En una revisión de siete estudios incluyendo más de 700 pacientes con PA, la presencia de tres o más criterios de Ranson predijo la existencia de PA grave, con una sensibilidad del 72% (40-88%), especificidad del 76% (43-99%), valor predictivo positivo del 51% (31-95%) y negativo del 99% (74-94%)¹⁴. El estudio más amplio en que se evaluaron los criterios de Ranson a las 48 h, es un análisis prospectivo analizando 290 episodios de PA, en el que se obtienen una sensibilidad del 75%, una especificidad del 68%, un valor predictivo positivo del 37% y un valor predictivo negativo del 91%. Cuando se compararon con los criterios de Ranson al ingreso se observó que presentaban una mejor sensibilidad (el 75 frente al 44%), una menor especificidad (el 68 frente al 95%) y un menor valor predictivo positivo (el 37 frente al 68%)¹⁵.

Los criterios de Glasgow son similares a los de Ranson, y pueden ser valorados también a las 48 h (tabla 2)^{1,2,16}. Steinberg¹⁴ analizó seis estudios que emplearon los criterios de Glasgow para predecir la gravedad de la PA, obteniéndose una sensibilidad en el 63% (56-85%), una especificidad del 84% (79-89%), un valor predictivo positivo del 52%

TABLA 1. Criterios de Ranson en la evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda

Criterios	Originales	Modificados
En el ingreso		
Edad (años)	> 55	> 70
Leucocitos (×10 ⁹ /l)	> 16	> 18
Glucosa (mg/dl)	> 200	> 220
LDH (UI/l)	> 350	> 400
AST (UI/l)	> 250	> 250
A las 48 h		
Descenso del hematocrito (%)	> 10	> 10
Elevación del BUN (mg/dl)	> 5	> 2
Calcio (mg/dl)	< 8	< 8
PaO ₂ (mmHg)	< 60	-
Déficit de bases (mEq/l)	> 4	> 5
Pérdida de líquidos (l)	> 6	> 4

TABLA 2. Criterios de Glasgow modificados en la evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda

PaO ₂ arterial (mmHg)	< 60
Albúmina (g/dl)	< 3,2
Calcio (mg/dl)	< 8
Leucocitos (×10 ⁹ /l)	> 15
AST (UI/l)	> 200
LDH (UI/l)	> 600
Glucosa (mg/dl)	> 180
Urea (mg/dl)	> 45

(39-71%) y negativo del 89% (85-94%). El estudio prospectivo más extenso proporcionó una sensibilidad y especificidad del 61 y el 89%, respectivamente¹⁵.

Las limitaciones más importantes de los criterios de Ranson y Glasgow derivan por un lado, de su bajo valor predictivo positivo, y por otro de la necesidad de esperar 48 h desde el ingreso para su definición completa, período clave para la instauración adecuada del tratamiento en la PA. Asimismo, incluye numerosos parámetros y valores a determinar, éstos pueden ser influenciados parcialmente por las medidas terapéuticas instauradas y no permiten un seguimiento del paciente más allá de las 48 h, ya que han sido definidos sólo para la fase inicial de la PA^{6,17-19}. Todo esto hace que estos criterios no deban seguir siendo empleados en la clasificación pronóstica de la PA en la práctica clínica.

Sistema APACHE-II

El sistema más reciente y complejo usado para predecir la gravedad de la PA es la puntuación APACHE, que mide 12 variables, la edad de los pacientes y el estado de salud de los mismos²⁰. La última modificación efectuada en este índice es la inclusión del porcentaje de grasa corporal. La prin-

cipal característica diferenciadora de esta escala es que valora el estado del paciente en un momento determinado de su ingreso, no sólo durante las 48 h iniciales.

Varios estudios sugieren que el APACHE-II es superior a los criterios de Ranson y Glasgow en la evaluación pronóstica de la PA²¹. La existencia de una puntuación superior a 9 en APACHE-II proporcionó una sensibilidad del 75%, una especificidad del 92%, un valor predictivo positivo del 71% y negativo del 93%¹⁵. Aunque otros estudios contradicen los resultados anteriores^{6,13}, en general un APACHE-II al ingreso igual o inferior a 7 predice una PA de curso leve, mientras que puntuaciones de 8 o superiores predicen cursos más graves. A las 48 h del ingreso, la precisión del APACHE-II es similar a la obtenida con los criterios de Ranson y Glasgow^{22,23}. Diversos estudios han comparado estos tres índices para predecir la gravedad de una PA, cuyos resultados se resumen en la tabla 3. El bajo valor predictivo positivo del APACHE-II sigue siendo su principal limitación en la predicción de gravedad de la PA, pero en la actualidad es el método de evaluación pronóstica aplicado en numerosos centros y ensayos clínicos.

Debido a la complejidad del APACHE-II se ha empleado un sistema menos complejo, el SAPS, pero su sensibilidad es menor^{3,5}. El MOSF evalúa la disfunción observada durante el mismo día en los sistemas cardiovascular, pulmonar, renal, neurológico, hematológico, hepático y gastrointestinal. La gravedad de la PA se incrementa con el número de órganos y sistemas afectados, y prácticamente todos los pacientes sufren un curso grave de la PA si el MOSF es superior a 4 o mayor, y se obtiene una precisión diagnóstica del 88% en el ingreso y del 90% en la evaluación efectuada a las 48 h⁶. Este sistema podría sustituir en un futuro cercano al APACHE-II en la evaluación pronóstica de la PA.

TABLA 3. Sistemas de puntuación multifactoriales en la evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
Larvin ¹⁵					
APACHE-II 48 h	75	92	71	93	88
Ranson 48 h	75	68	37	91	69
Glasgow 48 h	61	89	59	90	83
Valoración clínica 48 h	66	95	76	92	89
Valoración clínica en el ingreso	44	95	68	87	84
Wilson ²¹					
APACHE-II 48 h	82	74	50	93	76
Ranson 48 h	87	71	49	94	75
Glasgow 48 h	71	88	66	91	84
Tran ⁶					
APACHE-II 48 h	60	97	90	86	87
Ranson 48 h	60	96	85	86	86
Glasgow 48 h	58	89	68	84	80
Domínguez-Muñoz ⁵					
Glasgow	84,6	77,0	47,9	95,2	78,2
APACHE-II 24 h	70,4	79,1	45,7	91,4	77,7
APACHE-II 48 h	69,2	77,2	43,1	90,9	76,0
SAPS 24 h	66,7	79,1	44,4	90,5	77,1
SAPS 48 h	73,1	69,0	37,1	91,1	69,6

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA

Las complicaciones locales y sistémicas influyen notablemente en la gravedad de la PA, siendo la infección del tejido pancreático necrosado una causa importante de morbilidad y mortalidad. Así, la existencia de necrosis pancreática se asoció con un incremento de complicaciones (el 82 frente al 6%) y de la tasa de mortalidad (el 23 frente al 0%)²⁴. Varios estudios demuestran que la necrosis pancreática predice gravedad con una sensibilidad del 79-83%, pero con una especificidad baja, del 42-65%^{25,26}. De esta forma, la constatación de la existencia de necrosis pancreática en la PA podría constituirse en una forma de predecir la gravedad de la misma²⁷.

En la actualidad, la TAC dinámica con contraste es el patrón oro en la identificación y la cuantificación de la necrosis pancreática²⁸⁻³⁰. No obstante, todavía es controvertido el valor de la TAC como predictor de la infección del tejido necrosado, a pesar de la evidencia de que la extensión de la necrosis se correlaciona con el riesgo de sepsis de origen pancreático³¹⁻³². Por tanto, la utilidad clínica de la TAC en la PA será la constatación de necrosis en aquellos pacientes que *a priori* presentan criterios clínicos y/o bioquímicos de PA grave, con el fin de iniciar la administración de antibióticos profilácticos.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

La utilidad de diversos marcadores bioquímicos para la determinación del pronóstico de la PA ha sido recientemente estudiada. Comparados con las clasificaciones multifactoriales previamente analizadas, los marcadores bioquímicos presentan las ventajas de su realización temprana, incluso en el momento mismo del ingreso. Además permiten una monitorización continua del curso clínico de la enfermedad pancreática y facilitan su obtención, limitada exclusivamente a la disponibilidad de su determinación en el laboratorio. Los parámetros bioquímicos para la evaluación pronóstica de la PA se pueden clasificar en marcadores de necrosis, marcadores de activación proteásica y marcadores de respuesta inflamatoria. La eficacia de los diferentes marcadores en la evaluación pronóstica de la PA se resume en la tabla 4³³.

Marcadores de necrosis

La methemalbúmina es un complejo formado por albúmina y hematina formada tras la hidrólisis de la hemoglobina mediada por proteasas. La presencia de methemalbúmina circulante es indicadora de pancreatitis necrosante con una especificidad alta, pero sensibilidad limitada^{1,34}, siendo su valor pronóstico similar a los sistemas de puntuación clásicos³⁵. Por otra parte, el aumento de los niveles séricos de ribonucleasa pancreática es indicativo de muerte celular, ya que se trata de una enzima esencialmente intracelular^{36,37}. Al igual que la methemalbúmina, su sensibilidad es baja como marcador de pancreatitis ne-

TABLA 4. Marcadores bioquímicos en la evaluación pronóstica de la pancreatitis aguda

Marcador	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
TAP	85-100	86-90
Inhibidores de proteasas	70-85	70-80
Sistemas proteolíticos	73-79	73-75
Fosfolipasa-A2	42-80	78-89
Elastasa-PMN	88-92	80-100
Interleucina-6	80-93	67-92
Proteína C-reactiva	73-95	71-86

crosante, lo que limita su utilidad clínica.

Marcadores de activación de las proteasas

El péptido de activación del tripsinógeno (TAP) se genera durante la activación intrapancreática patológica del tripsinógeno, de modo que la activación de una molécula de tripsinógeno da lugar a una molécula de tripsina y una molécula de TAP. Este se libera a la cavidad peritoneal y a la circulación sistémica, siendo eliminado por vía renal y excretado por la orina, donde puede ser cuantificado. Se ha observado que la presencia de una alta concentración de TAP en líquido peritoneal indica necrosis pancreática con una precisión similar a la TAC³⁸, mientras que valores elevados de TAP en orina se observan de forma temprana en pacientes con enfermedad pancreática grave. Así, la concentración de TAP urinario superior a 2 nmol/l indica PA grave con una precisión del 85-90%³⁹, pero sólo permite diferenciar pancreatitis leve de grave en las primeras 12 h de la enfermedad. En un análisis posterior se confirma la alta eficacia de la concentración urinaria de TAP superior a 10 nmol/l en la evaluación pronóstica de la PA, pero sólo en las primeras 24 h de la enfermedad⁴⁰. En un reciente estudio multicéntrico la concentración urinaria de TAP superior a 35 nmol/l identificó PA grave con una sensibilidad del 58%, una especificidad del 73%, un valor predictivo positivo del 39% y un valor predictivo negativo del 86% a las 24 h del ingreso, mientras que estos valores eran respectivamente del 83, el 72, el 44 y el 94% a las 48 h del mismo⁴¹. La discrepancia entre los resultados publicados y la necesidad para su determinación de técnicas de enzimoanálisis limita la aplicabilidad clínica de este marcador.

El péptido activador de la profosfolipasa A₂ tipo I (PROP) se libera durante la activación de este enzima como consecuencia de la actividad de los granulocitos, y parece estar en relación con el desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda en el seno de la PA⁴². En asociación con el TAP, la determinación de PROP podría constituirse en un marcador de gravedad de la PA, con la limitación que supone el precisar de técnicas de enzimoanálisis. No obstante, son necesarios estudios clínicos más amplios para determinar la verdadera utilidad de este test.

La proteína páncreas-específica humana (hPASP) se ha identificado como una procarboxipeptidasa B

localizada en el citoplasma de las células pancreáticas normales, y sus valores sanguíneos se elevan en el curso de la PA⁴³. Al igual que otra enzima pancreática, la hidrolasa ester-carboxílica (CEH), los valores más elevados se obtienen en la PA necrosante, por lo que podrían tener valor a la hora de discernir entre una PA de curso leve o grave⁴⁴⁻⁴⁶.

De forma reciente se ha evaluado la utilidad de la determinación del péptido activador de la carboxipeptidasa B (CAPAP) en la predicción temprana de la gravedad de la PA. Los valores urinarios y séricos de CAPAP se correlacionaron con la gravedad de la pancreatitis. Concretamente, el CAPAP urinario demostró un valor predictivo positivo del 69%, un valor predictivo negativo del 98% y una precisión global del 90%^{47,48}. No obstante, estos resultados precisan de ulteriores estudios para su confirmación.

Marcadores de respuesta inflamatoria

Antiproteasas

Las proteasas activadas en el seno de la cascada inflamatoria pancreática son inhibidas por antiproteasas circulantes, fundamentalmente la α_2 -macroglobulina (AMG). Esta proteína es, por tanto, consumida en la PA, y más intensamente si la enfermedad sigue un curso grave. Así, un descenso de la AMG sérica de más de 25 mg/dl en las primeras 48 h de la enfermedad indica PA grave con una precisión del 70-80%⁴⁹. Dado que los valores séricos de AMG son un reflejo del equilibrio proteasas-antiproteasas, su determinación seriada podría ser útil en la monitorización del curso evolutivo de la PA. Una eficacia similar se observa en la determinación sérica del α_1 -proteasa-inhibidor (API)⁴⁹⁻⁵¹.

Sistemas proteolíticos

En el proceso inflamatorio que tiene lugar en la PA se produce una activación de diferentes sistemas proteolíticos, que incluyen complemento, coagulación, fibrinólisis y calicreína-cinina. El consumo de factores de estos sistemas es más intenso en la PA grave. Así, se han encontrado valores bajos de C3, C4, antitrombina-III, péptido-C, inhibidor del activador del plasminógeno, inhibidor de α_2 -plasmina, precalicreína y cininógeno en pacientes con enfermedad grave^{49,52-57}. No obstante, su precisión como factores pronósticos es limitada o no ha sido todavía debidamente evaluada.

Respuesta inflamatoria mediada por células

Uno de los fenómenos iniciales en la patogenia de la PA es la infiltración del intersticio pancreático de neutrófilos y macrófagos activados, que liberan una gran cantidad de sustancias mediadoras de la inflamación. La elastasa, liberada por los polimorfonucleares neutrófilos, es la más relevante desde el punto de vista clínico. Las concentraciones de elastasa

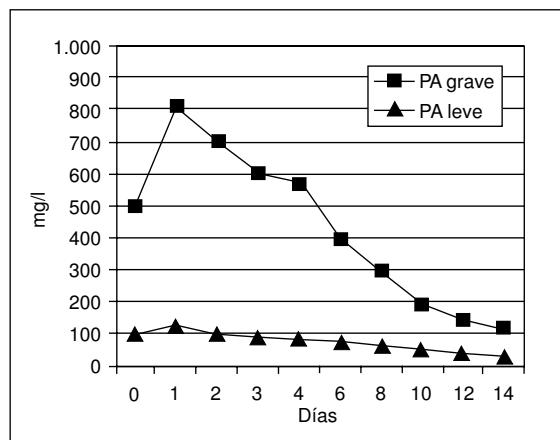


Figura 1. Niveles plasmáticos de elastasa-PMN en pancreatitis aguda leve y grave.

polimorfonuclear (PMN) se elevan muy inicialmente en aquellos pacientes que desarrollarán una PA grave^{58,59} (fig. 1). La sensibilidad y la especificidad de este test son superiores al 90%, con un valor predictivo positivo de casi el 80% en el momento del ingreso y el 97% a las 24 h, y un valor predictivo negativo de aproximadamente del 98%, proporcionando una precisión superior al 90% en la evaluación pronóstica temprana de esta enfermedad^{58,60}.

La medición de los valores circulantes de interleucina-6 presenta también un elevado grado de precisión en la evaluación pronóstica de la PA⁶¹⁻⁶⁴, y se correlaciona con los valores plasmáticos de elastasa-(PMN)^{61,65}. La fosfolipasa A_2 es un marcador de actividad fagocítica en los procesos necroinflamatorios, y se ha visto involucrada en la fisiopatología de la PA grave, sobre todo en el desarrollo de necrosis pancreática e insuficiencia respiratoria. Sus concentraciones circulantes se correlacionan con la gravedad de la enfermedad pancreática, con una precisión de aproximadamente el 80%^{61,66,67}. La necesidad de un enzoinmunoensayo para su determinación dificulta su empleo en la práctica clínica diaria, sobre todo como parámetro de obtención urgente.

Reactantes de fase aguda

La proteína C-reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda cuya síntesis hepática es estimulada fundamentalmente por la IL-6. Por tanto, su aparición en suero es posterior a la de los mediadores sintetizados por neutrófilos y macrófagos, y su incremento es mayor en aquellos pacientes con PA grave. En un estudio, el análisis de la PCR presentaba un resultado superior al análisis de los criterios de Ranson y Glasgow en la predicción de PA grave, con una sensibilidad y una especificidad del 83 y el 85%, respectivamente. De esta forma, su utilidad en la evaluación pronóstica de la PA es similar a la elastasa-PMN y a la IL-6, pero menos temprana, alcan-

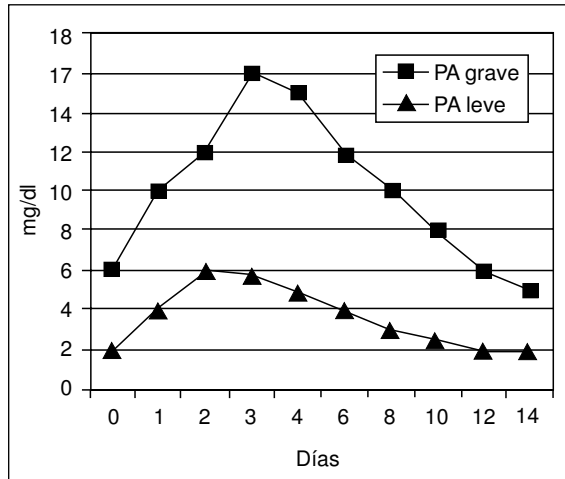


Figura 2. Valores séricos de proteína C reactiva en pancreatitis aguda leve y grave.

zando su mayor valor a las 48-72 h del inicio de la enfermedad, lo que constituye su mayor limitación^{49,52,53,61-63,68,69} (fig. 2).

En estudios recientes, se ha encontrado que los valores plasmáticos de procalcitonina (PCT) se encuentran más elevados en pacientes con PA grave⁷⁰, fundamentalmente en aquellos con infección de la necrosis pancreática⁷¹. En este sentido, la cuantificación de PCT podría desempeñar un papel diagnóstico, previo a la punción-aspiración con aguja fina

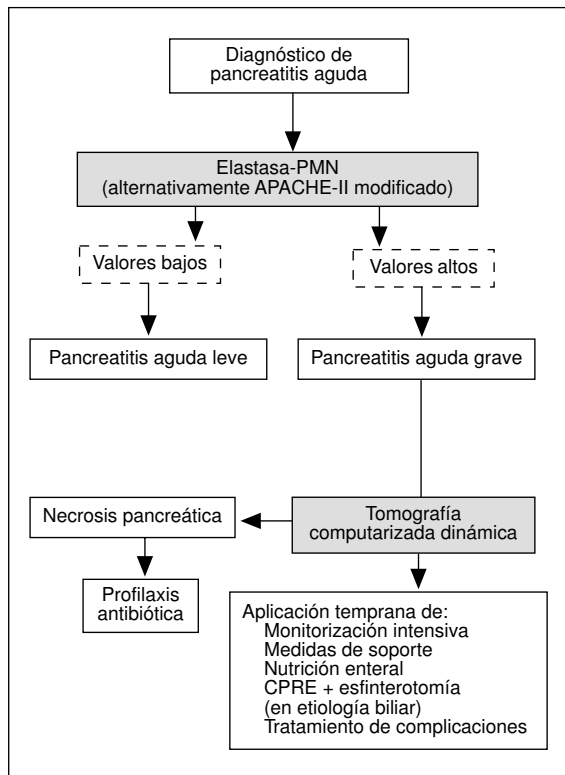


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de la pancreatitis aguda según la evaluación pronóstica.

(PAAF) ante la sospecha de infección de la necrosis pancreática.

CONCLUSIONES

El TAP, la elastasa-PMN y la PCR son los marcadores más precisos en la evaluación pronóstica de la PA. El TAP tiene el inconveniente de ser útil sólo en las primeras 24 h de la enfermedad y, al igual que la IL-6, de precisar técnicas de inmunoensayo para su determinación analítica. La PCR tiene la limitación de que alcanza sus valores máximos a las 72-96 h después del comienzo de la enfermedad. La elastasa-PMN es, de esta forma, el parámetro con valor pronóstico más útil. Sus concentraciones circulantes se elevan antes de que la gravedad de la enfermedad se haga clínicamente evidente y si se alcanzan determinados valores (> 250 mg/l) es imperativa una monitorización intensiva de las constantes vitales y tratamiento de soporte, que incluye una adecuada reposición hidroelectrolítica y la instauración temprana de nutrición enteral con dietas inmunomoduladoras mediante sonda nasoyeyunal. Asimismo, es necesario realizar una TAC dinámica en las primeras 48-72 h del comienzo del cuadro clínico, con el fin de detectar necrosis pancreática. Si se confirma la presencia de necrosis, está indicado el inicio temprano de profilaxis de infección del tejido necrótico con imipenem. Por el contrario, valores inferiores de elastasa-PMN requerirán solamente una evaluación clínica cuidadosa, sin posteriores técnicas de imagen⁷² (fig. 3).

BIBLIOGRAFÍA

- McMahon MJ, Playforth MJ, Pickford IR. A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1980;67:22-5.
- Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN, Mayer AD, McMahon MJ, Dickson AP, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: a prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet* 1985;2:403-6.
- Heath DI, Imrie CW. The diagnosis and assessment of severity in acute pancreatitis. In: Hohnson CD, Imrie CW, editors. *Pancreatic disease. Progress and prospect*. London: Springer-Verlag, 1991.
- Uomo G, Manes G, Rabitti PG. Clinical value of multifactorial classification in the prognostic evaluation of acute pancreatitis. In: Malfertheiner P, Domínguez-Muñoz JE, Schulz HU, Lippert H, editors. *Diagnostic procedures in pancreatic disease*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1997.
- Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, de Diego JM, Campos R, Yanguela 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;8: 682-6.
- Tran DD, Cuesta MA. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:604-8.
- Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg* 1983;70:29-31.
- Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982;77:633-8.
- Ranson JH, Rifkinf KM, Turner JW. Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143:209-19.

10. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses 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.
11. Ranson JHC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979;189:654-62.
12. De Bernardinis M, Violi V, Roncorini L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999;27:2272-83.
13. Demmy TL, Burch JM, Feliciano DV, Mattox KL, Jordan GL. Comparison of multiple-parameter prognostic systems in acute pancreatitis. *Am J Surg* 1988;156:492-6.
14. Steinberg WM. Predictors of severity of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:849-61.
15. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2:201-4.
16. Osborne DH, Imrie CW, Carter DC. Bilizry surgery in the same admission for gallstone-associated acute pancreatitis. *Br J Surg* 1981;68:758-61.
17. Fan ST, Choi TK, Lai ECS, Wong J. Prediction of severity of acute pancreatitis: an alternative approach. *Gut* 1989;30:1591-5.
18. Williamson RCN. Early assessment of severity in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25:1331-9.
19. Banks PA. Predictors of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1991;6(Suppl):7-12.
20. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE-II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
21. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE-II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990;77:1260-4.
22. Banks PA. Acute pancreatitis: medical and surgical management. *Am J Gastroenterol* 1994;89(Suppl 8):78-85.
23. Brisinda G, Maria G, Ferrante A, Civello IM. Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1990-7.
24. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-6.
25. London NJ, Neoptolemos JP, Lavelle J, Bailey I, James D. Contrast-enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg* 1989;76:878-9.
26. London NJ, Leese T, Lavelle JM, Miles K, West KP, Watkin DF, et al. Rapid-bolus contrast-enhanced dynamic computed tomography in acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg* 1991;78:1452-6.
27. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg* 2000;179:352-5.
28. Pitchumoni CS, Agarwal N, Jain NK. Systemic complication of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1988;83:597-606.
29. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985;156:767-72.
30. Moulton JS. The radiologic assessment of acute pancreatitis and its complications. *Pancreas* 1991;6(Suppl):13-22.
31. Vesentini S, Bassi C, Talamini G, Campedelli A, Pedersoli P. Positive 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.
32. Laccetti M, Rabitti PG, Manes G, Picciotto FP, Esposito P, Uomo G. Relationship between the extent of pancreatic necrosis and sepsis in acute pancreatitis. *Eur J Gastroent Hepatol* 1993; 5:871-4.
33. Domínguez Muñoz JE, Malfetheriner P. Biochemical markers in the early prognostic evaluation of acute pancreatitis. In: Malfetheriner P, Domínguez-Muñoz JE, Schulz HU, Lippert H, editors. *Diagnostic procedures in pancreatic disease*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1997.
34. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1974;61:443-51.
35. Lankisch PG, Schirren CA, Otto J. Methemalbumin in acute pancreatitis: An evaluation of its prognostic value and comparison with multiple prognostic parameters. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1391-5.
36. Warshaw AL, Lee KH. Serum ribonuclease elevations and pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Surgery* 1979;86:227-34.
37. Kemmer TP, Malfetheriner P, Büchler M, Kemmer DL, Ditschuneit H. Serum ribonuclease activity in the diagnosis of pancreatic disease. *Int J Pancreatol* 1991;8:23-33.
38. Heath DI, Wilson C, Gudgeon AM, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Trypsinogen activation peptides (TAP) concentrations in the peritoneal fluid of patients with acute pancreatitis and their relation to the presence of histologically confirmed pancreatic necrosis. *Gut* 1994;35:1311-5.
39. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, Jehanli A, Patel G, Wilson C, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990; 335:4-8.
40. Tenner S, Fernández del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997;21:105-10.
41. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000;3:1924-5.
42. Rae D, Porter J, Beechey-Newmann N, Sumar N, Bennet D, Hermon-Taylor J. Type 1-phospholipase A2 propeptide in acute lung injury. *Lancet* 1994;344:1472-3.
43. Pousette Å, Fernstad R, Sköldefors H, Carlström K. A novel assay for pancreatic cellular damage: I. Characterization of protein profiles in human pancreatic cytosol and purification and characterization of a pancreatic specific protein. *Pancreas* 1988;3: 421-6.
44. Schmid SW, Uhl W, Steinle A, Rau B, Seiler C, Büchler MW. Human pancreas-specific protein. A diagnostic and prognostic marker in acute pancreatitis and pancreas transplantation. *Int J Pancreatol* 1996;19:165-70.
45. Blind PJ, Büchler M, Bläckberg L, Andersson Y, Uhl W, Beger HG, et al. Carboxylic ester hydrolase. A sensitive serum marker and indicator of severity of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991;8:65-73.
46. Uhl W, Vogel R, Büchler MW. Prognostic evaluation of acute pancreatitis: When and how-Consequences for clinical management. In: Malfetheriner P, Domínguez-Muñoz JE, Schulz HU, Lippert H, editors. *Diagnostic procedures in pancreatic disease*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1997.
47. Appelros S, Thim L, Borgstrom A. Activation peptide of carboxypeptidase B in serum and urine in acute pancreatitis. *Gut* 1998;42:97-102.
48. Appelros S, Petersson U, Toh S, Johnson C, Borgstrom A. Activation peptide of carboxypeptidase B and anionic trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:216-21.
49. Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, Miguel de Diego J, Gea F, Yanguela J, et al. Monitoring of serum proteinase-antiproteinase balance and systemic inflammatory response in the prognostic evaluation of acute pancreatitis: Results of a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 1993;38:507-12.
50. McMahon MJ, Bowen M, Mayer AD, Cooper EH. Relation of α_2 -macroglobulin and other antiproteinases to the clinical features of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1984;147:164-70.
51. Büchler M, Uhl W, Malfetheriner P. Biochemical staging of acute pancreatitis. In: Beger HG, Büchler M, editors. *Acute pancreatitis*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1987.
52. Büchler M, Malfetheriner P, Schötensack C, Uhl W, Beger HG. Sensitivity of antiproteinases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *Int J Pancreatol* 1986;1:227-35.
53. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteinases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:177-81.
54. Läsö A, Ohlsson K. Systemic involvement in pancreatic damage: coagulation and fibrinolysis. *Int J Pancreatol* 1988;3: 579-86.
55. Hesselvik JF, Blombäck M, Brodin B, Maller R. Coagulation, fibrinolysis and kallikrein systems in sepsis: relation

to outcome. *Crit Care Med* 1989;17:724-33.

56. Låsson A, Ohlsson K. Changes in the kallikrein-kinin system during acute pancreatitis in man. *Thrombos Res* 1984;35:27-41.

57. Domínguez-Muñoz JE, Viedma JA, Pérez-Mateo M, Carballo F, García Fe M. Inflammatory response in the initial phase of acute pancreatitis: relationship to the onset and severity of the disease. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;87:225-46.

58. Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, De Diego JM, Rábago, Simon MA, et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in prediction of severity of acute pancreatitis: Results of a multicentre study. *Br J Surg* 1991;78:1230-4.

59. Gross V, Schölmerich J, Leser HG, Salm R, Lausen M, Ruckauer K, et al. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis: Comparison with acute phase proteins C-reactive protein, alpha₁-antitrypsin, and protease inhibitor a₂-macroglobulin. *Dig Dis Sci* 1990;35:97-105.

60. Liras G, Carballo F, Domínguez-Muñoz JE, De la Morena J. Clinical value of an automated granulocyte elastase assay in predicting severity of acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;87:641-52.

61. Viedma JA, Pérez-Mateo M, Domínguez-Muñoz JE, Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis: Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut* 1992;33:1264-7.

62. Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, Heinisch A, Salm R, Lausen M, et al. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991;101:782-5.

63. Heath DJ, Crickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Role of interleukin-6 in mediating the acute-phase res-

ponse and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993;34:41-5.

64. Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:213-8.

65. Ikei S, Ogawa M, Yamaguchi Y. Blood concentration of polymorphonuclear leucocyte elastase and interleukin-6 are indicators for the occurrence of multiple organ failures at the early stage of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1274-83.

66. Büchler M, Malfertheiner P, Schädlich H, Nevalainen TJ, Friess H, Beger HG. Role of phospholipase A₂ in human acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1989;97:1521-6.

67. Bird NC, Goodman AJ, Johnson AG. Serum phospholipase A₂ activity in acute pancreatitis: an early guide to severity. *Br J Surg* 1989;76:731-2.

68. Uhl W, Büchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-Elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1991;6:253-9.

69. Mayer AD, McMahon MJ, Bowen M, Cooper EH. C-reactive protein: an aid to assessment and monitoring acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 1984;37:207-11.

70. Kilanpaa-Back ML, Takala A, Kempainen EA, Puolakkainen PA, Leppaniemi AK, Karonen SL, et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2001;29:63-9.

71. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J.