

# MANEJO DE LA PANCREATITIS AGUDA IDIOPÁTICA

G. Alcáin-Martínez, R. Camargo-Camero

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

## Resumen

La pancreatitis aguda idiopática está disminuyendo su incidencia gracias a los avances tecnológicos, endoscópicos y de laboratorio que pueden llegar a revelar la etiología en más del 80% de los casos. Incluso este porcentaje puede aumentar si se aplican los test genéticos. Obviamente la importancia de un diagnóstico acertado abre la posibilidad de un tratamiento adecuado, a pesar de que algunas enfermedades, particularmente las anomalías genéticas, tienen una terapia limitada. Hallar la causa de la PAI también puede evitar al paciente episodios futuros y la realización de pruebas más agresivas que conllevan una mayor morbimortalidad. Realizar una detallada historia clínica excluyendo fármacos, alteraciones metabólicas e infecciones es fundamental. Las causas más comunes de PAI incluyen microlitiasis y barro biliar, disfunción del esfínter de Oddi y anomalías anatómicas. La USE se posiciona en los últimos años como técnica fundamental en el manejo de estos pacientes. También la TAC con contraste, CRMN y CPRE con MEO son técnicas que juegan un papel importante en el proceso diagnóstico. Todavía deben llevarse a cabo estudios prospectivos que indiquen cual es el algoritmo diagnóstico idóneo en estos pacientes. A pesar de los avances en este campo quedará aún un pequeño grupo de pacientes que continuará con el diagnóstico de PAI.

## Definición y epidemiología

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso frecuente

### CORRESPONDENCIA

Guillermo Alcáin Martínez  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria  
29010 Málaga

alcaim@terra.es

con una gran variedad de posibles etiologías que producen una inflamación en el páncreas. Desde la reunión de Atlanta se define como una inflamación aguda del páncreas, generalmente asociada a dolor severo en el abdomen superior y con un incremento de amilasa y lipasa de tres veces los valores normales<sup>1</sup>.

La pancreatitis crónica (PC) se define como un síndrome clínico de inflamación progresiva que produce cambios estructurales permanentes en el páncreas con alteración de las funciones endocrinas y exocrinas del mismo<sup>2</sup>. Ésta puede ir precedida de episodios recurrentes de pancreatitis aguda o presentarse de forma silente. Por otra parte se define la pancreatitis aguda recurrente como al menos dos episodios de PA con resolución completa o casi completa de los síntomas y signos de pancreatitis entre episodios<sup>1</sup>.

Establecer con claridad la etiología tiene importantes implicaciones en el manejo y permite además prevenir las posibles recurrencias. Aproximadamente más del 60% de las PA son causadas por alcohol o litiasis biliar<sup>3</sup>.

El término pancreatitis aguda idiopática (PAI) se ha usado tradicionalmente para los casos en los cuales la etiología es desconocida después de realizar una exhaustiva historia clínica, exploración física, estudios de laboratorio (incluyendo lípidos y calcio) y técnicas de imagen (ecografía y/o TC)<sup>4</sup>. Este grupo de pancreatitis representa clásicamente hasta un 20-30% de pacientes. No obstante la prevalencia de PAI dependerá del contexto epidemiológico, de los criterios usados para definir causas específicas y de la profundidad del estudio diagnóstico. La evaluación concreta de un caso debe ir orientada según el tipo de paciente. Así debe sospecharse un tumor en un paciente añoso sin factores de riesgo para pancreatitis o debe indicarse una CPRE ante una alta sospecha de coledocolitiasis. Siempre que se indique una prueba invasiva con una especial morbilidad como es la CPRE debe balancearse el riesgo y el beneficio. La Ultrasonografía Endoscópica (USE)

se ha incorporado a los algoritmos diagnósticos de pancreatitis idiopática con un índice de complicaciones muy baja (<1%) incluso cuando se realizan punciones<sup>5</sup>. La llegada de ésta y otras técnicas de imagen como la Colangio-Resonancia Nuclear Magnética (CRNM) y nuevos test (estudio de sedimento biliar o análisis genéticos) hacen que el porcentaje de pancreatitis idiopáticas pueda disminuir en función de lo exhaustivo del estudio realizado.

La investigación etiológica de un episodio de PA tiene como finalidad evitar episodios recurrentes que pueden ascender al 30%<sup>6</sup>. Además no hay que olvidar que la mortalidad global de la PA puede llegar al 10% siendo más elevada en las PAI.

## “Causas frecuentes” de la pancreatitis aguda idiopática

### Microlitiasis y barro biliar

Si bien la colelitiasis se ha asociado con la pancreatitis aguda desde hace más de 100 años, ha sido en las últimas décadas cuando la microlitiasis y el barro biliar se han relacionado con la pancreatitis aguda biliar. El concepto de microlitiasis hace referencia a pequeñas piedras con diámetro menor de 3 mm. Pueden observarse por ultrasonidos, sobre todo por USE, como señales hiperecoicas sin sombra de entre 0,5 y 3 mm<sup>7</sup> aunque su identificación puede requerir un examen microscópico de la bilis<sup>8</sup>. El barro biliar se define como una suspensión de cristales (monohidrato de colesterol, bilirrubinato cálcico y otras sales de calcio), mucina, glicoproteína, detritus celulares y material proteináceo en la bilis. El barro se identifica con ecografía convencional y USE como ecos móviles que no dejan sombra. La impactación transitoria en la papila parece ser el mecanismo patogénico por el que se produce la PA por microlitiasis. Estudios de las últimas décadas sitúan a la microlitiasis y al barro biliar como la causa más frecuente de episodios únicos o múltiples de PAI, llegando a representar el 70% de los mismos<sup>9</sup>. Las líneas de evidencia más importantes que asocian la microlitiasis y el barro biliar con la pancreatitis aguda son las siguientes:

- Estudios epidemiológicos y casos-control que demuestran un alto riesgo de PA en pacientes con colelitiasis de pequeño tamaño<sup>10</sup> y una tasa baja de recaída tras colecistectomía<sup>11</sup>.
- Puede identificarse microlitiasis en aspirado de bilis en un 88% de PA con sospecha de etiología biliar y ecografía negativa. La densidad de cristales es mayor poco tiempo tras el episodio<sup>12</sup>.
- La USE identifica barro biliar hasta en el 75% de pacientes con PA inexplicada<sup>13</sup>.
- La colecistectomía, el ácido ursodesoxicólico<sup>14</sup> y la esfinterotomía endoscópica<sup>15</sup> reducen la recaída de la pancreatitis idiopática recurrente.

**Tabla 1. Disfunción del Esfínter de Oddi. Clasificación de Geenen y Hogan.**

Tipo Biliar	Tipo Pancreática
<b>Tipo I</b> Dolor tipo biliar Elevación de TFH Dilatación del CBP Retraso del drenaje	<b>Tipo I</b> Dolor tipo pancreático Elevación amilasa/lipasa Dilatación del conducto pancreático Retraso del drenaje
<b>Tipo II</b> Dolor tipo biliar 1 ó 2 de criterios previos	<b>Tipo II</b> Dolor tipo pancreático 1 ó 2 de criterios previos
<b>Tipo III</b> Sólo dolor tipo biliar	<b>Tipo III</b> Sólo dolor tipo pancreático

CBP: conducto biliar principal, TFH: test de función hepática.

Aunque los datos sugieren que el barro y la microlitiasis deben excluirse en los pacientes con PA idiopática recurrente, existen evidencias que sugieren su importancia en aquellos pacientes con un primer ataque de etiología inexplicada<sup>13</sup>. No queda claro cuál o cuales son los métodos diagnósticos de elección en los casos de sospecha de microlitiasis. El aspirado biliar duodenal o intraductal, repetición de ecografía, USE o bien una combinación de estos métodos pueden formar parte de protocolos diagnósticos, sin embargo no existen en la actualidad recomendaciones claras a este respecto.

### Disfunción del esfínter de Oddi

La disfunción del esfínter de Oddi (DEO) es un síndrome que ocurre típicamente en mujeres post-colecistectomizadas, en el que existen alteraciones estructurales o funcionales del esfínter de Oddi que desencadenan dolor recurrente con o sin alteraciones bioquímicas biliares o pancreáticas o dilatación ductal<sup>16, 17</sup>. La DEO se considera la causa de un tercio de todas las PAI<sup>16</sup>. Es controvertido el uso de manometría del esfínter de Oddi (MEO) para su diagnóstico, ya que el riesgo de complicaciones de la CPRE en estos pacientes es muy alto, incluyendo la pancreatitis en 10-30% de ellos<sup>16, 17</sup>, por lo cual quedaría reservada para el estudio de PAI recurrente. Una presión del esfínter de Oddi mayor de 40 mm Hg se considera anormal. La principal limitación de esta técnica es que la medición está limitada a pocos minutos lo que puede impedir la documentación de un trastorno motor intermitente<sup>18</sup>. Una vez diagnosticada la DEO el tratamiento de elección sería la esfinterotomía endoscópica, que parece disminuir el riesgo de pancreatitis. Los criterios de clasificación de la DEO (Tabla 1) predicen la probabilidad de respuesta a la esfinterotomía en función de la presencia de alteraciones de la bioquímica hepática y la dilatación de conductos biliares<sup>19</sup>. Los tipo I y II se beneficiarían de dicho tratamiento, mientras que resulta más dudoso en los tipo III. Si existe disfunción del esfínter pancreático no está claro el beneficio de realizar un esfinterotomía pancreática. Parecen ser predictores de mala respuesta la manometría pancreática normal, el vaciamiento

gástrico retardado, el uso de opiáceos diarios y la edad menor de 40 años<sup>20</sup>.

Una alternativa no invasiva para el estudio de esta patología es la realización de una CRMN con secretina, que además de proporcionar información sobre la anatomía del sistema ductal biliopancreático, puede valorar la función del esfínter. La estimulación con secretina induce incremento de secreción de jugo pancreático. Si la dilatación del conducto pancreático principal tras 13-15 minutos de la inyección de secretina es mayor de 1 mm respecto a la basal se considera una DEO. Un estudio reciente mostró un excelente valor predictivo positivo<sup>21</sup>. También se puede utilizar la estimulación con secretina en la realización de Ecoendoscopia. Su eficacia diagnóstica parece ser mayor que la de la CPRE y la CRMN con secretina<sup>22</sup>.

## “Causas poco frecuentes” de pancreatitis aguda idiopática

Realmente las causas metabólicas y los fármacos no deberían formar parte del capítulo de las pancreatitis idiopáticas si hubiera una historia clínica y un estudio analítico exhaustivo, No obstante la necesidad de recordar su papel etiológico hace que se incluyan en numerosas revisiones

### Causas metabólicas

La hipertrigliceridemia causa entre el 1,3-3,8% de las PA, posiblemente con niveles superiores a 500 mg/dl<sup>23</sup>. Aunque poco frecuente, la hipercalcemia también puede ser causa de PAI, bien secundaria a un hiperparatiroidismo o a otras causas. Se han postulado varios mecanismos que incluyen el depósito de calcio en el conducto pancreático y la activación del tripsinógeno en el parénquima<sup>24</sup>. Es importante para el diagnóstico tener en cuenta que los niveles de triglicéridos y de calcio pueden disminuir durante la hospitalización.

### Fármacos

Una historia meticulosa sobre la ingesta de fármacos previa al episodio de PA y un alto nivel de sospecha son necesarios para el diagnóstico de PA por medicamentos<sup>25</sup>. Azatioprina, mercaptopurina, metronidazol, aminosalicilatos y sulfonamidas pueden producir una reacción de hipersensibilidad, mientras que el ácido valproico, didanosina y pentamidina producen una lesión pancreática tras varios meses de exposición, posiblemente por acumulación de metabolitos tóxicos. Recientemente se ha demostrado una asociación entre la ingesta de inhibidores de la bomba de protones y PA<sup>26, 27</sup> (Tabla 2).

### Pancreatitis autoinmune

Si bien el concepto de pancreatitis autoinmune surgió hace 40 años<sup>28</sup> cuando se asociaron casos de pancreatitis aguda no alcohólica a hipergammaglobulinemia, no ha sido hasta hace 10-15 años cuando aparece de forma sistemática

**Tabla 2. Fármacos asociados a pancreatitis.**

#### Antimicrobianos

Metronidazol, sulfonamidas, tetraciclina, nitrofurantoína, Eritromicina, isoniacida

#### Terapia VIH

Didanosina, pentamidina

#### Diuréticos

Furosemida, tiazidas

#### Fármacos de uso en Gastroenterología

5-ASA, sulfasalazina, cimetidina, ranitidina, IBP, mercaptopurina

#### Agentes cardiológicos

Procainamida

#### Imunosupresores y quimioterápicos

L-asparaginasa, azatioprina, arabinósido de citosina, Dexametasona

#### Agentes neuropsiquiátricos

Acido valproico, alfametildopa

#### Otros

Paracetamol, salicilatos, sulindac, calcio, etinilestradiol, Noretindrona

en los listados etiológicos de la pancreatitis<sup>29</sup>. Se caracteriza de forma particular por ser un proceso inflamatorio simulador del carcinoma de páncreas tanto clínica como radiológicamente. Los datos epidemiológicos indican que se trata de una entidad que representa el 4-6% de las PC y predominante en varones en la sexta década. La asociación con otros procesos autoinmunes, el infiltrado linfoplasmocitario y la hipergammaglobulinemia con niveles elevados de IgG4 sugieren la etiopatogenia autoinmune del proceso<sup>30</sup>. Los síntomas más frecuentes incluyen la ictericia indolora, pérdida de peso y el dolor abdominal leve y crónico. Rara vez se presenta como dolor intenso típico de una pancreatitis aguda.

Los hallazgos en las técnicas de imagen contribuyen al diagnóstico de esta entidad. La TC puede encontrar un agrandamiento difuso o focal localizado en la cabeza de páncreas. Rara vez se observan calcificaciones o cálculos en el conducto pancreático. Un hallazgo típico es el realce retrasado del parénquima tras la administración de contraste<sup>31</sup>. La CPRE puede mostrar estrechamientos difusos, segmentarios o focales del Wirsung, siendo este último hallazgo de difícil diferenciación con el carcinoma pancreático<sup>32</sup>. Los hallazgos de USE incluyen agrandamiento difuso o focal de la glándula que aparece hipoeoica, pero lo más interesante es que permite la toma de citología o biopsia para su diagnóstico<sup>29</sup>. Según los criterios diagnósticos de la Sociedad Japonesa del Páncreas (Tabla 3) es necesaria la presencia del primero de ellos junto con el segundo y/o el tercero<sup>33</sup>. Algunos autores incluyen la respuesta a esteroides y la asociación con otras

**Tabla 3. Criterios diagnósticos para pancreatitis autoinmune. Sociedad Japonesa del Páncreas.****A. Criterio radiológico:**

Estenosis difusa del conducto pancreático principal con paredes irregulares en más del 1/3 de la longitud del páncreas y alargamiento del páncreas.

**B. Criterio de laboratorio:**

Elevación anormal de los niveles de gammaglobulinas y/o Ig G, o la presencia de autoanticuerpos.

**C. Criterio histopatológico:**

Marcada infiltración linfoplasmocitaria y fibrosis densa.

Para el diagnóstico debe estar presente el criterio A junto al B y/o C.

enfermedades autoinmunes. El tratamiento de esta entidad se basa en la administración de corticoides que producen una pronta respuesta clínica y radiológica.

**Alteraciones genéticas**

El reconocimiento de mutaciones genéticas asociadas a pancreatitis es un campo de creciente interés. Debe sospecharse especialmente en pacientes jóvenes y con antecedentes familiares de pancreatitis de origen no aclarado. La pancreatitis familiar o hereditaria (PH) se presenta típicamente como episodios recurrentes de PA que pueden progresar hacia una PC y/o cáncer pancreático. En el 60 a 80% de los casos existe una mutación en el gen catiónico del tripsinógeno (R122H, N29I)<sup>34</sup>. También se ha identificado esta mutación en pacientes con pancreatitis inducida por alcohol. Estas mutaciones aumentan la activación intrapancreática del tripsinógeno e impiden la lisis de la tripsina activada. Todo ello conduce a un estado de inflamación crónica que estimula la fibrosis pancreática. La mutación N34S del inhibidor de proteasas de serina Kazal tipo 1 (SPINK1), que protege frente a la activación prematura del tripsinógeno, se asocia a pacientes con pancreatitis familiar, PAI y pancreatitis tropical<sup>35</sup>. El CFTR es una proteína transmembrana para la secreción de cloro y bicarbonato que se localiza en la membrana apical que permite la secreción de líquidos y electrolitos. Se han descrito diferentes mutaciones que causan fibrosis quística con un patrón autosómico recesivo. Algunas de estas mutaciones pueden afectar la función del CFTR alterando la formación del líquido pancreático, provocando un aumento de la formación de tapones proteicos y de cálculos intraductales. También puede limitar la secreción de bicarbonato lo que puede interferir en la activación de la tripsina. Las mutaciones de CFTR tienen una incidencia aumentada en pacientes con PC, PAI y PC inducida por alcohol<sup>36</sup>. Hasta el 25-30% de pacientes con pancreatitis idiopática tiene mutaciones del gen CFTR, por lo que se estima que un grupo importante de pancreatitis idiopáticas pueden corresponder a formas atípicas de fibrosis quística<sup>37</sup>.

**Páncreas Divisum (PD)**

Se trata de una variante anatómica que ocurre en un 5-7% de la población. En lugar de predominar el flujo de los jugos pancreáticos hacia el conducto ventral (Wirsung), lo hace hacia el conducto dorsal (Santorini). El mecanismo que se postula aboga por una obstrucción relativa del flujo a través de la papila menor dando lugar a una hiperpresión dentro de los conductos que lleva a la inflamación de la glándula<sup>38</sup>. No queda realmente clara la relación del PD con los episodios de pancreatitis recurrentes ya que menos del 5% de personas con páncreas divisum sufren pancreatitis. También parece que la incidencia de páncreas divisum es la misma en pacientes con y sin pancreatitis. No obstante se llega a identificar PD hasta el 20% de PAI y debe descartarse en pacientes con PAI recurrentes<sup>39</sup>. Clásicamente el diagnóstico se ha realizado mediante CPRE o CRNM. La CPRE además puede ofrecer tratamiento mediante esfinterotomía de la papila menor, no exenta sin embargo de posibles complicaciones. Se benefician especialmente aquellos pacientes con un conducto pancreático dilatado<sup>40</sup>. Parece que la USE puede contribuir al diagnóstico<sup>41</sup>.

**Anomalías de la unión del conducto biliopancreático y coledocoele**

Hace referencia a una anomalía de la unión de los conductos biliar y pancreático. Dicha unión quedaría fuera de la pared duodenal y sin relación con el esfínter de Oddi. Esto provoca una regurgitación de secreciones biliares o pancreáticas en el otro conducto. Se asocia a quistes de colédoco y es más frecuente en Asia. Se cree que el reflujo de jugo biliar en el conducto pancreático puede causar pancreatitis recidivantes<sup>42</sup>. El diagnóstico se realiza mediante CPRE o CRNM al apreciar un conducto biliopancreático común de más de 15 mm<sup>43</sup>. La esfinterotomía endoscópica previene futuros ataques de pancreatitis al disminuir la presión del esfínter de Oddi<sup>44</sup>. Dado que parece existir una mayor incidencia de neoplasia de vesícula y vía biliar<sup>45</sup> se recomienda la colecistectomía y en caso de existir quiste de colédoco la resección extensa de la vía biliar extrahepática. El coledocoele está considerado como el tipo III de los quistes de colédoco<sup>46</sup> (Tabla 4) y se produce por prolapso del segmento intramural del conducto biliar común distal en la luz duodenal. Puede producir un reflujo de bilis hacia el conducto pancreático o una obstrucción del mismo. Como tratamiento se recomienda inicialmente la esfinterotomía. Dado que en general los quistes de colédoco se asocian a un 3-5% de malignidad, algunos autores recomiendan la resección completa del quiste con colecistectomía y hepatoyeyunostomía<sup>47</sup>.

**Páncreas anular**

Se trata de una anomalía congénita consistente en una banda de tejido pancreático que rodea total o parcialmente el duodeno generalmente a nivel de la papila. Se ha descrito en una de cada 1500 CPREs. Clínicamente se manifiesta en la infancia con vómitos intratables y en adultos también puede producir pancreatitis recurrentes. Puede asociarse a anomalías congénitas como el síndrome de Down o divertículo de

**Tabla 4. Clasificación de los quistes de colédoco (Toddani).**

Tabla 4. Clasificación de los quistes de colédoco (Toddani).	
<b>TIPO I</b>	Dilatación quística de la vía biliar extrahepática.
<b>TIPO II</b>	Divertículo único del conducto biliar extrahepático.
<b>TIPO III</b>	Dilatación quística el conducto biliar distal común que protruye dentro del duodeno. Coledococele.
<b>TIPO IV</b>	Quistes de los conductos biliares intra y extrahepáticos.
<b>TIPO V</b>	Dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos, difusos o aislados. Enf. de caroli.

Meckel. Las técnicas radiológicas de imagen y la USE pueden contribuir al diagnóstico, pero se recomienda la realización de CPRE en la que se observa un conducto pancreático que rodea el duodeno. En un tercio de casos se aprecia también un páncreas divisum. La cirugía puede mejorar el vaciamiento gástrico y duodenal<sup>48, 49</sup>.

### Tumores biliopancreáticos

Cualquier masa que obstruya los conductos pancreáticos o la confluencia biliopancreática puede producir pancreatitis. Normalmente asocian otros síntomas especialmente si se trata de un adenocarcinoma de páncreas. La sospecha de neoplasia en el contexto de una pancreatitis implica realizar todas las pruebas diagnósticas pertinentes<sup>50</sup>.

Mención especial merece la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) que se produce por proliferaciones papilares del epitelio productor de mucina. Representa una lesión precancerosa que típicamente produce pancreatitis agudas recurrentes. Puede haber afectación del conducto principal o de ramas secundarias. La CPRE puede mostrar dilataciones saculares y expulsión de moco por la papila. En RNM se aprecian pequeñas dilataciones quísticas. En la USE también se aprecian dichas saculaciones y permite la toma de material para estudio anatomopatológico. La cirugía se recomienda normalmente en casos de afectación del conducto principal mientras que hay que individualizar en los casos de afectación de ramas secundarias<sup>51-53</sup>. Los tumores y adenomas ampulares también pueden ser causa de PAI. Normalmente tienen un mejor pronóstico que el adenocarcinoma de páncreas. Está indicada la pancreatomectomía cefálica y en casos de adenomas o carcinoma in situ se puede plantear la ampulectomía endoscópica<sup>54, 55</sup>.

### Papel de las técnicas endoscópicas en la pancreatitis aguda idiopática

En el manejo de las pancreatitis agudas contamos con dos técnicas endoscópicas que deberemos usar de forma juiciosa. La CPRE y la USE. Como regla general el uso de

la CPRE tras un solo ataque de pancreatitis aguda no parece justificado excepto en casos con una alta sospecha de coledocolitiasis, colangitis, episodios graves o sospecha de cáncer. Dada la reciente implantación de la USE junto con la importancia de la microlitiasis y el barro biliar como causa de pancreatitis, cabe el replanteamiento de las estrategias de manejo de estos pacientes.

Las causas identificadas más frecuentes de pancreatitis tras evaluación endoscópica quedan reflejadas en la **tabla 5**<sup>5</sup>.

### Utilidad de la CPRE en la PAI

#### Primer episodio de PAI

Tradicionalmente se ha reservado esta técnica a los pacientes con varios episodios de pancreatitis, probablemente por temor a las complicaciones de la CPRE. Sin embargo hay dos estudios que evalúan la CPRE en el contexto de un primer episodio de PAI.

Ballinger et al<sup>56</sup> en un estudio retrospectivo incluyó a 31 pacientes con PAI, de los que a 20 se les realizó CPRE. No se realizó esfinterotomía ni MEO. Sólo un paciente recurrió tras 36 meses de seguimiento. Si bien el objetivo del estudio no era valorar la intervención endoscópica sino la evolución de un primer episodio de PAI, los datos obtenidos podrían apoyar una actitud conservadora.

Maes et al<sup>57</sup> estudiaron de forma prospectiva 121 casos de PA de los cuales 19 (15.7%) fueron catalogados como idiopáticos. La realización de CPRE, estudio de microcristales y/o USE identificó la causa en 11/19, reduciendo el porcentaje de idiopáticas al 6.6%.

De forma global, aunque con un número escaso de pacientes, estos estudios sugieren que la CPRE más el estudio de microcristales tras un primer ataque podría reducir el número de pacientes diagnosticados de PA idiopática.

#### Episodios recurrentes de PAI

Numerosos estudios han evaluado el papel de la CPRE en este contexto, pero la mayoría de las veces en combinación con técnicas (MEO o estudio de microcristales en aspirado de bilis).

**Tabla 5. Causas más frecuentes de pancreatitis inexplicada tras evaluación endoscópica.**

Lesiones ampulares	Barro biliar / coledocolitiasis
Páncreas divisum	Microlitiasis vesicular
Tumores pancreáticos	Disfunción del esfínter de Oddi
Pancreatitis crónica	

Venu et al<sup>6</sup> evaluaron de forma retrospectiva a 116 pacientes con al menos dos episodios de PAI. Se realizó CPRE + MEO. El rendimiento de la CPRE fue bajo (38%) pero la DEO demostró ser la causa más frecuente (15%) seguida de páncreas divisum (9%), colelitiasis (7%) y lesiones ampulares (6%). No se realizó estudio de microcristales.

Coyle et al<sup>58</sup> evaluaron en un estudio retrospectivo a 90 pacientes con PAI (24 con primer episodio). El 50% estaban colecistectomizados y el 42% tenían CPRE previa. Se realizó MEO + estudio de microcristales + USE. Se identificaron como causas más frecuentes la DEO en el 31% y el PD en el 20%. Tras el estudio el 20% seguían siendo idiopáticas.

Kaw et al<sup>59</sup> en un estudio prospectivo estudiaron a 126 pacientes con PAI recurrente. Realizaron CPRE + MEO + aspirado biliar. Se identificó DEO en el 39%, elevándose al 47% en colecistectomizados.

Testoni et al<sup>60</sup> estudiaron a 40 pacientes con vesícula in situ. Se les realizó CPRE más esfinterotomía y si eran normales se les administró AUDC. Se identificó DEO tipo II en el 35%, barro biliar en el 27% y PD en el 7.5%.

El rendimiento de la CPRE en la PAI recurrente dependerá de si el paciente tiene colecistectomía o CPRE previa. Globalmente podemos decir que los cálculos en vía biliar son una causa poco frecuente de pancreatitis recurrente

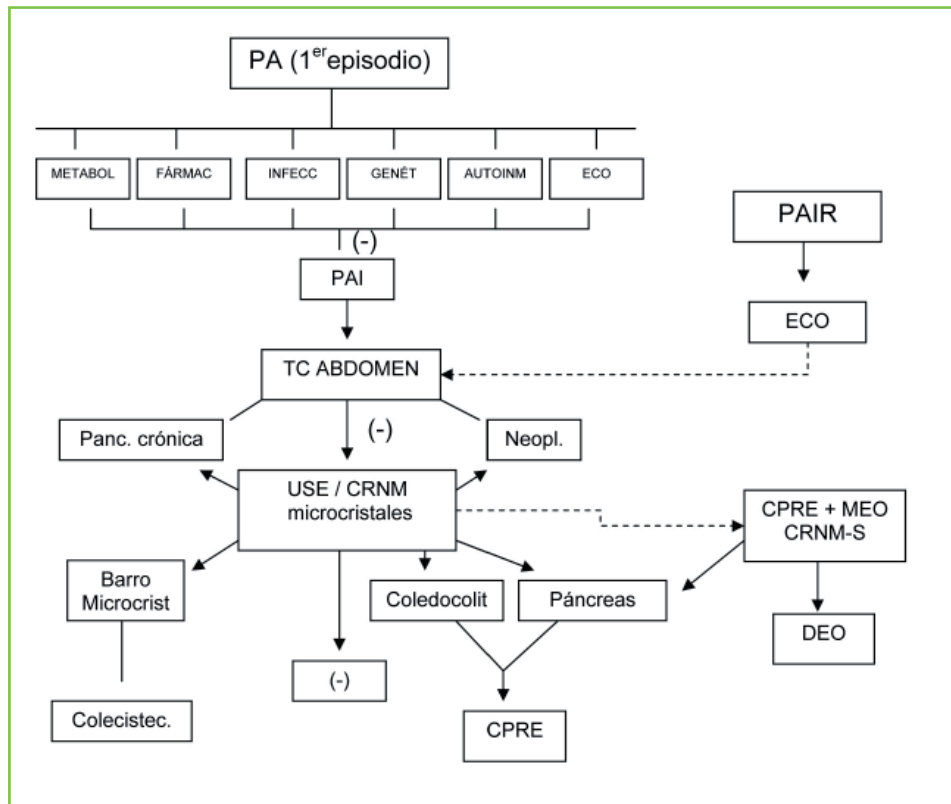
idiopática pero debe pensarse causa litásica en pacientes con perfil hepático alterado incrementando el rendimiento de la exploración con estudio de microcristales. En pacientes colecistectomizados será menos probable un cálculo como causa de la PAI y podría ser más rentable realizar una MEO pues la DEO junto al PD son los diagnósticos más frecuentes. Por consiguiente los datos no apoyan el uso de la CPRE si no se puede realizar MEO, tratamiento del PD o bien estudio de microcristales.

### Utilidad de la USE en la PAI

La USE desde su introducción se ha mostrado fiable en el diagnóstico de litiasis y barro en vesícula biliar, así como de coledocolitiasis<sup>61</sup>.

Tandon et al<sup>4</sup> realizan USE a 14 pacientes con PAI. Con dicha técnica se diagnostica a 7 (50%). Tres pancreatitis crónicas alcohólicas. Tres microlitiasis y un páncreas divisum. Tras 16 meses recurrieron cinco pacientes pero el diagnóstico sólo cambió en un paciente. Este estudio hace referencia a la importancia de la patología oculta vesicular, pero también en el diagnóstico de pancreatitis crónica.

Yusoff et al<sup>13</sup> estudiaron a 201 pacientes con diagnóstico de PAI tras primer episodio y 167 con PAI recurrente. Se realizó USE y estudio de microcristales en los pacientes con USE no diagnóstica. Se llegó al diagnóstico en un



**Figura 1**

Algoritmo diagnóstico de PAI. PA: Pancreatitis aguda; PAI: pancreatitis aguda idiopática; PAIR: recurrente; USE: Ultrasonografía endoscópica; CRNM: colangiografía por resonancia magnética; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; MEO: manometría del esfínter de Oddi; DEO: disfunción del esfínter de Oddi.

31% de casos. En los pacientes con vesícula in situ predominó el diagnóstico de pancreatitis crónica y barro biliar/litiasis mientras que en los colecistectomizados el de pancreatitis crónica y páncreas divisum. En los episodios de pancreatitis recurrente fue más frecuente de forma significativa el hallazgo de pancreatitis crónica respecto a los pacientes con primer episodio de pancreatitis idiopática. De este estudio se extrae la cuestión de si debe evaluarse la presencia de microlitiasis en aspirado biliar tras USE normal en pacientes con vesícula in situ ya que este autor encuentra un 46% de pacientes que los presentaban.

Liu et al<sup>62</sup> estudiaron a 89 pacientes de los que 18 eran PAI (primer episodio o recurrentes). De ellos con la USE diagnostican a 17 (14 con barro biliar y 3 con cálculos). No se observan recidivas tras 22 meses de seguimiento.

Norton et al<sup>63</sup> incluyeron a 44 pacientes de los cuales 23% eran PAI recurrentes. Tras realizar USE a los 44 pacientes, 22 (50%) presentan barro biliar o litiasis.

Morris-Stiff et al<sup>64</sup> analizaron de forma retrospectiva a 42 pacientes con PA con estudio ecográfico y CRMN negativo a los que se realiza USE. Obtienen el diagnóstico de causa biliar en un 38.1% de ellos, en 9 se halló colelitiasis o microlitiasis, en 6 colelitiasis y coledocolitiasis y en uno sólo coledocolitiasis. En un caso existían hallazgos de pancreatitis crónica. En todos se confirmó el diagnóstico tras CPRE o colecistectomía. Concluyen los autores que la mayoría de las colelitiasis pueden ser diagnosticadas con los métodos radiológicos estándar, pero cuando éstos fallan, la USE juega un papel importante.

Frossard et al<sup>7</sup> publicaron una serie con 168 pacientes con PAI, no quedando claro si se trata de primer episodio o de episodios recurrentes. El rendimiento de la USE se establece en un 77%. Los diagnósticos más frecuentes fueron en un 50% pequeñas litiasis o barro en vesícula biliar, encontrando solamente barro en vesícula en un 12%. La prevalencia de cálculos en el conducto biliar fue baja (10%).

En conjunto el rendimiento de la USE en estos pacientes varía de 32-88%. Este rendimiento es elevado tanto en pacientes con un primer episodio de PAI como en PAI recurrente. Los diagnósticos más frecuentes son barro biliar y pancreatitis crónica. En pacientes con vesícula in situ predomina el diagnóstico de barro biliar mientras que los pacientes con colecistectomía previa tienen menor riesgo de coledocolitiasis y este grupo debería estudiarse en más profundidad. La PC es una entidad emergente como causa de PAI recurrente. La USE puede fallar en el diagnóstico de barro biliar pero puede completarse con el estudio de microcristales que puede convertirse en el manejo ideal tras USE negativa. Los estudios preliminares sugieren pues que la USE puede disminuir el número de CPRE con la identificación de pancreatitis crónica y de microlitiasis. En consecuencia los datos sostienen el uso de la USE en este tipo de pacientes.

### Algoritmo diagnóstico

Un algoritmo diagnóstico tras un episodio de PAI, inicial

o recidivante, se expone en la **figura 1**. Tras un primer ataque de PA debe llevarse a cabo una exhaustiva historia clínica para excluir las causas de pancreatitis previamente comentadas, así como la realización de una ecografía abdominal para excluir litiasis o barro biliar. También es recomendable, sobre todo si con lo anterior no hemos llegado a un diagnóstico etiológico, la realización de una TAC abdominal que además de confirmar el diagnóstico, aporta información sobre el pronóstico y etiología (pancreatitis crónica, neoplasia pancreática). En pacientes con vesícula in situ y PAI debería excluirse la presencia de barro biliar y microlitiasis, y posiblemente en este contexto estaría indicada la realización de USE en combinación o seguida de recogida de biliar para estudio de microcristales<sup>13, 56</sup>. La CRMN puede también ser considerada una técnica muy útil en el diagnóstico de patología litiasica del conducto biliar.

Entre un 20-50% de los pacientes tendrán otro episodio de PAI. Una evaluación con técnicas invasivas pueden establecer el diagnóstico entre un 38-76% de los casos<sup>6, 57-58</sup>. Debemos de nuevo excluir las causas conocidas de PA y sería recomendable repetir una nueva ecografía abdominal. Si ésta resulta negativa estaría indicada la realización de una USE combinada con estudio de microcristales, sobre todo en pacientes con vesícula in situ. El siguiente paso sería la realización de una CPRE con la posibilidad de realizar una MEO y de tratamiento de páncreas divisum. La CRMN podría jugar un papel en el diagnóstico del páncreas divisum, pero no hay recomendaciones claras. En casos de PAI recurrente e historia familiar debería realizarse un estudio genético.

En pacientes mayores de 40 años debe garantizarse la exclusión de neoplasia pancreática. Posiblemente la TAC con contraste y la USE con la posibilidad de punción para citología serían las técnicas de elección<sup>5</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Banks PA. A new classification system for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:151-152.
2. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N. Engl J Med* 1995; 332: 1482-1490.
3. Thomson SR, Hendry WS, McFarlane GA, Davidson AI. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1987; 74: 398-401.
4. Tandon M, Tropaziam M, Pezilli R et al. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:705-709.
5. Wilcox CM, Varadarajulu S, Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:1037-1045.
6. Venu RP, Geenen JE, Hogan W et al. Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. *Dig Dis Sci* 1989; 34:56-60.
7. Frossard JL, Sosa-Valencia L, Amouyal G et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography in patients with "idiopathic" acute pancreatitis. *Am J Med* 2000; 109:196-200.
8. Levy MJ. The hunt for microlithiasis in idiopathic acute recurrent pancreatitis: should we abandon the search or intensify our efforts? *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 286-293.
9. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute

- pancreatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 589-593.
10. Venneman CP, Renooij W, Rehfeld JF et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility and bile crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology* 2005;41:738-746.
  11. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ III et al. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population based cohort study. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:466-473.
  12. Kohut M, Nowak A, Nwakowaka-Dulawa E et al. Presence and density of common bile duct microlithiasis in acute biliary pancreatitis. *W J Gastroenterol* 2002; 8:558-561.
  13. Yusoff IF, Raymond G, Saha AV. A prospective comparison of the yield of EUS in primary vs recurrent idiopathic acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:673-678.
  14. Rios E, Navarro S, Bru C et al. Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodesoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101:1701-1709.
  15. Hammarstrom LE, Stridbeck H, Ihse I. Effect of endoscopic sphincterotomy on late outcome after gallstone pancreatitis. *Br J Surg* 1998; 85:333-336.
  16. Petersen BT. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with "objective" biliary findings (types I and II). *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 525-534.
  17. Petersen BT. Sphincter of Oddi dysfunction, part 2: evidence-based review of the presentations with "objective" pancreatic findings (types I and II) and a presumptive type III. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 670-687.
  18. Varadarajulu S, Hawes RH, Cotton PB. Determination of sphincter of Oddi dysfunction in patients with prior normal manometry. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 341-344.
  19. Hogan WJ, Geenen JE, Dodds WJ. Dysmotility disturbances of the biliary tract: classification, diagnosis, and treatment. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 302-310.
  20. Freeman ML, Gill M, Overby C, Cen YY. Predictor of outcomes after biliary and pancreatic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 94-102.
  21. Testoni PA, Mariani A, Curioni S, Zanella A, Masci E. MRCP-secretin test-guided management of idiopathic recurrent pancreatitis: long-term outcomes. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1028-1034.
  22. Mariani A, Arcidiacono PG, Curioni S, Giussani A, Testoni PA. Diagnostic yield of ERCP and secretin-enhanced MRCP and EUS in patients with acute recurrent pancreatitis of unknown aetiology. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 753-758.
  23. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical Assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134-2139.
  24. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis: an ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology* 1995; 109: 239-246.
  25. McArthur KE. Review article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:23-38
  26. Youssef SS, Iskandar SB, Scruggs J, Roy TM. Acute pancreatitis associated with omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 558-561.
  27. Lee JK, Enns R. Review of idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(47): 6296-6313
  28. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guen C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-698.
  29. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568.
  30. Zandieh I, Byrne MF. Autoimmune pancreatitis: A review. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6327-6332.
  31. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, Lauwers GY, Fernandez CD, Arshaw AL, Simeone JF. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233: 345-352.
  32. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 494-499.
  33. Kim KP, Kim MH, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2487-2496.
  34. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-1573.
  35. Threadgold J, Greenhalf W, Ellis I, Howes N, Lerch MM, Simon P, Cansen J, Charnley R. The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease. *Gut* 2002; 50: 675-681.
  36. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 653-658.
  37. Weiss FU, Simon P, Bogdanova N, Mayerle J, Dworniczak B, Horst J, Lerch MM. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. *Gut* 2005; 54: 1456-1460.
  38. Burtin P, Person B, Charneau J, Boyer J. Pancreas divisum and pancreatitis: a coincidental association? *Endoscopy* 1991; 23: 55-58.
  39. Carr-Locke DL. Pancreas divisum: the controversy goes on? *Endoscopy* 1991; 23: 88-90.
  40. Lehman GA, Sherman S. Diagnosis and therapy of pancreas divisum. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998; 8: 55-77.
  41. Petrone MC, Arcidiacono PG, Testoni PA. Endoscopic ultrasonography for evaluating patients with recurrent pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(7): 1016-1022.
  42. Guelrud M, Morera C, Rodriguez M, Jaen D, Pierre R. Sphincter of Oddi dysfunction in children with recurrent pancreatitis and anomalous pancreaticobiliary union: an etiologic concept. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 194-199.
  43. Nomura T, Shirai Y, Sandoh N, Nagakura S, Hatakeyama K. Cholangiographic criteria for anomalous union of the pancreatic and biliary ducts. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 204-208.
  44. Samavedy R, Sherman S, Lehman GA. Endoscopic therapy in anomalous pancreatobiliary duct junction. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 623-627.
  45. Sandoh N, Shirai Y, Hatakeyama K. Incidence of anomalous union of the pancreaticobiliary ductal system in biliary cancer. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1580-1583.
  46. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977; 134(2): 263-269
  47. Lopez RR, Pinson CW, Campbell JR, Harrison M, Katon RM. Variation in management based on type of choledochal cyst. *Am J Surg* 1991; 161: 612-615.
  48. Urayama S, Kozarek R, Ball T, Brandabur J, Traverso L, Ryan J,



Wechter D. Presentation and treatment of annular pancreas in an adult population. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 995-999.

49. Gress F, Yiengpruksawan A, Sherman S, Ikenberry S, Kaster S, Ng RY, Cerulli MA, Lehman GA. Diagnosis of annular pancreas by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 485-489.

50. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 2000; 21: 329-332.

51. Bastid C, Bernard JP, Sarles H, Payan MJ, Sahel J. Mucinous ductal ectasia of the pancreas: a premalignant disease and a cause of obstructive pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6: 15-22.

52. Cellier C, Cuillerier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleon B, Van Gansbeke D, Bely N, Ponsot P, Partensky C, Cugnenc PH, Barbier JP, Deviere J, Cremer M. Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and longterm outcome in a large surgical series. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 42-49.

53. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillemoie KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004; 239: 788-797.

54. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Sernagiotto C, Pedrazzoli S. Radical resection for ampullary carcinoma: long-term results. *Br J Surg* 1994; 81: 668-671.

55. Katsinelos P, Paroutoglou G, Kountouras J, Beltsis A, Papaziogas B, Mimidis K, Zavos C, Dimiropoulos S. Safety and long-term follow-up of endoscopic snare excision of ampullary adenomas. *Surg Endosc* 2006; 20: 608-613.

56. Ballinger AB, Barnes E, Alstead EM et al. Is intervention necessary after a first episode of acute idiopathic pancreatitis? *Gut* 1996;38:293-295

57. Maes B, Hastier P, Buckley MJ et al. Extensive aetiological investigations in acute pancreatitis: results of 1-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:891-896.

58. Coyle WJ, Pineau BC, Tarnasky PR et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2002; 34:617-623.

59. Kaw M, Brodmerkel GJ. ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:157-162.

60. Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F et al. Idiopathic recurrent pancreatitis. Long term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy or ursodexosycolic acid treatment. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1702-1707.

61. Palazzo L, O'Toole D. EUS in common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:549-557.

62. Liu C-L, Lo C-M, Chan JKF et al. EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:28-32.

63. Norton SA, Alderson D. Endoscopic ultrasonography in the evaluation of idiopathic acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87:1650-1655.

64. Morris-Stiff G, Al-Allak A, Frost B, Lewis WG, Puntis M, Roberts A. Does endoscopic ultrasound have anything to offer in the diagnosis of idiopathic acute pancreatitis? *JOP* 2009; 10(2): 143-146.